

Aus der Klinik für Innere Medizin V,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

**Bewertung des Vorliegens einer Depression oder Angststörung sowie der allgemeinen
Lebensqualität bei Patienten mit einem Alpha-1-Antitrypsinmangel anhand von Patient-
Reported Outcome Measures (PROM)**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Michael Justin Utzig
geb. am: 03.03.2000 in Neunkirchen/Saar

Abkürzungsverzeichnis

AAT	<i>Alpha-1-Antitrypsin</i>
AATD	<i>Alpha-1-Antitrypsinmangel (Engl. deficiency)</i>
Abb.	Abbildung
CAT	COPD Assessment Test
CLDQ-D	Chronic Liver Disease Questionnaire Deutsch
EQ-5D-5L	Euro-Qol-5 Dimensions Fragebogen
etc.	et cetera
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstrucive Lung Disease
N	Anzahl
NFL	Nationale Versorgungsleitlinie
<i>OR</i>	<i>Odds ratio</i>
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PROM	<i>Patient Reported Outcome Measures</i>
S.	Seite
<i>Vgl.</i>	<i>Vergleiche</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phänotyp-AAT-Spiegel (Modifiziert nach Herold et al. 2021).....	17
Tabelle 2: GOLD-Klassifikation der COPD (modifiziert nach GOLD-Report 2023)	22
Tabelle 3: ABE-Schema (modifiziert nach Augusti, Vogelmeier et al. 2023 GOLD-Report)	22
Tabelle 4: Prävalenz von Angststörungen bei Patienten mit AATD.....	36
Tabelle 5: Prävalenz von Depression bei AATD-Patienten	38
Tabelle 6:Vergleich Prävalenz Depression innerhalb Studienkollektiv (beobachtetes N) mit bundesweiter Prävalenz (erwartetes N)	39
Tabelle 7: Eindimensionaler Chi-Quadrat-Test für Depression (Kollektiv) und Depression (bundesweit)	40
Tabelle 8: Vergleich Prävalenz Angststörung innerhalb Studienkollektiv (beobachtetes N) mit bundesweiter Prävalenz (erwartbares N).....	41
Tabelle 9: Angststörung und Wunsch nach psychologischer Begleitung	43
Tabelle 10: Signifikanztestung Angststörung/Wunsch nach psychologischer Begleitung	43
Tabelle 11: Depression und Wunsch nach psychologischer Begleitung.....	44
Tabelle 12: Signifikanztestung/Wunsch nach psychologischer Begleitung.....	44
Tabelle 13: Signifikanztestung COPD und Angststörung.....	52
Tabelle 14: Signifikanztestung COPD und Depression	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosepfad AATD (modifiziert nach Casas et al 2015)	19
Abbildung 2: Messung der statischen und dynamischen Lungenvolumina sowie expiratorische Flüsse (modifiziert nach S2k-Leitlinie Spirometrie 2019).....	21
Abbildung 3: Verteilung von Angststörungen bei AATD-Patienten	37
Abbildung 4: Verteilung von Depressionen bei AATD-Patienten.....	38
Abbildung 5: Beweglichkeit und Mobilität.....	47
Abbildung 6: Aktueller Erwerbsstatus	49
Abbildung 7: Schmerzen und körperliche Beschwerden	50
Abbildung 8: Angst und Niedergeschlagenheit.....	51

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	9
2. EINLEITUNG	15
2.1 PATHOPHYSIOLOGIE.....	15
2.2 ÜBERSICHT PHÄNOTYP UND ALPHA-1-ANTITRYPSINSPIEGEL	16
2.3 HINTERGRUND ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL UND RELEVANZ FÜR PATIENTEN	17
2.4 ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL-ASSOZIIERTE LUNGENERKRANKUNGEN	18
2.4.1 COPD und Lungenemphysem	18
2.4.2 Pathogenese COPD und Lungenemphysem.....	18
2.5.1 Alpha-1-Antitrypsinmangel.....	19
2.5.2 COPD und Lungenemphysem	20
2.5.3 GOLD-Klassifikation der COPD und ABE-Schema	22
2.6 THERAPIE EINES AATD	23
2.7 THERAPIE DER COPD	23
3. FRAGESTELLUNG:	26
3.1 ERSTER TEIL DER THEMATIK: (DEPRESSION UND ANGSTSTÖRUNG BEI PATIENTEN MIT AATD)	26
3.2 ZWEITER TEIL DER THEMATIK.....	27
4. MATERIAL UND METHODEN	28
4.1 LITERATURRECHERCHE	28
4.2 DAS DEUTSCHE ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL-REGISTER	28

4.3 STUDIENPROTOKOLL	29
4.3.1 „Phase 1 Entwicklung“	29
4.3.2 Studie „Phase 2 Validierung“	30
4.4 EQ-5D-5L-FRAGEBOGEN	31
4.5 FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT BEI CHRONISCH OBSTRUKTIVER LUNGENERKRANKUNG (CAT)	32
4.6 FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT BEI CHRONISCHEN LUNGENERKRANKUNGEN (CLDQ-D)	32
4.7 ZUSÄTZLICHE FRAGEN ZUR LEBENSQUALITÄT	32
4.8 ANGABEN ZUR GESUNDHEITLICHEN SITUATION	33
4.10 STATISTISCHE METHODEN UND DATENAUSWERTUNG	33
5. ERGEBNISSE	36
5.1. ANTEIL VON ANGSTSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN MIT AATD	36
5.2 ANTEIL VON DEPRESSIONEN BEI PATIENTEN MIT ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL (AATD)	37
5.3 FRAGE 2: ANTEIL VON ANGSTSTÖRUNG ODER DEPRESSION BEI PATIENTEN MIT EINEN AATD IM VERGLEICH MIT DER NORMALBEVÖLKERUNG	38
5.3.1 Frage 2 Teil 1: Depression	39
5.3.2 Frage 2 Teil 2: Angststörung	40
5.4 FRAGE 3:	41
5.4.1 Frage 3 Teil 1: Angststörung	41
5.4.2 Frage 3 Teil 2 Depression:	42
5.6 PSYCHOLOGISCHE BEHANDLUNG VON AATD-PATIENTEN MIT ANGSTSTÖRUNG	45
5.7 PSYCHOLOGISCHE BEHANDLUNG VON AATD-PATIENTEN MIT DEPRESSION	45
5.8 PATIENTENBEWERTUNG INDIVIDUELLER ASPEKTE DER LEBENSQUALITÄT ANHAND AUSGEWÄHLTER DIMENSIONEN UND ITEMS DES EQ-5D-5L	46

6. DISKUSSION.....	55
7. BIBLIOGRAFIE	61
8. PUBLIKATIONEN	69
DANKSAGUNG.....	70
LEBENS LAUF.....	71
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	73
ANLAGE	75

In der vorliegenden Dissertation wird zur Unterstützung der allgemeinen sprachlichen Verständlichkeit sowie der Leserlichkeit ausschließlich auf die Verwendung des generischen Maskulinums zurückgegriffen.

1. Zusammenfassung

Alpha-1-Antitrypsinmangel ist ein seltener Gendefekt, bei dem es zu einem Mangel des Proteaseinhibitors Alpha-1-Antitrypsin kommt. Je nach Manifestation können durch den Mangel an Alpha-1-Antitrypsin die Entstehung von Lungenemphysemen, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Leberzirrhose verursacht oder begünstigt werden. Es wird zwischen den Subtypen ZZ, SZ, MZ, 00, MS und SS unterschieden, wobei der ZZ-Subtyp mit dem höchsten Risiko für Erkrankungen wie Lungenemphysemen oder Leberzirrhose einhergeht. Des Weiteren gibt es diverse, bisher über 100, bekannte seltene Alpha-1-Antitrypsinmangel-Mutationsvarianten. Es ist einleuchtend, dass ein Gendefekt und die Aussicht, womöglich an einer der mannigfachen mit Alpha-1-Antitrypsinmangel assoziierten Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Lungenemphyseme oder Leberzirrhose zu erkranken, eine psychische Belastungssituation für die betroffenen Patienten darstellt. Das übergeordnete Ziel der Studie ist die Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel anhand von Patient-reported outcome measures (PROM). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ferner mit der Evaluierung des Vorliegens einer Depression oder Angststörung sowie verschiedener Aspekte der allgemeinen Lebensqualität bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel.

Die Daten der Patienten mit einer Lungenerkrankung stammen aus dem „Deutschen Alpha-1-Antitrypsinmangel-Register“. Die Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit einer Lebererkrankung stammen aus dem Aachener Register. Der Patienteninteressensverein „Alpha-1-Antitrypsinmangel e.V.“ war ebenfalls bei der Patientenrekrutierung beteiligt. Die Patientendaten wurden hauptsächlich zur postalischen Kontaktierung der Patienten genutzt. Insgesamt wurden die Fragebögen von 475 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel, die die Fragen zumindest partiell beantworteten, genutzt. Der Online-Teil der Studie erstreckte sich in einem Zeitraum von Mitte 2022 bis Ende 2023. Die Datensätze der Online-Fragebögen wurden zur Auswertung und Bearbeitung der Fragestellung genutzt. Das mittlere Alter der Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten lag bei 59 Jahren (Standardabweichung = 13, Range 13-94,

Anzahl n=351), die Mehrzahl der Patienten hatte den Alpha-1-Antitrypsinmangel-Subtyp ZZ (Anzahl n=279, 59%). 241 (51%) Patienten hatten einen Alpha-1-Antitrypsinmangel mit Lungenschwerpunkt, 33 (7%) Patienten hatten einen Leberschwerpunkt, 35 (7%) sowohl einen Lungen als auch einen Leberschwerpunkt.

Innerhalb des Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patientenkollektivs wurde deskriptiv der Anteil an Angststörungen und Depression bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel ermittelt. 50 Patienten (14,2%) gaben an, eine Angststörung zu haben, 55 Patienten (15,6%) gaben eine Depression an. Die Prävalenz der Angststörung sowie Depression der Online-Studie wurde daraufhin mit der bundesdeutschen Prävalenz für Angststörungen und Depression verglichen. Laut Deutscher Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) lag die Prävalenz der Depression 2021 bundesweit bei 8,2%. In der Online-Studie gaben 15,6% der Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten eine Depression an. Rein deskriptiv liegt das Kollektiv der Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten damit 7,4% über der bundesweiten Prävalenz. Mit Hilfe des eindimensionalen Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass hochsignifikant (Signifikanzniveau $<0,001$) mehr Patienten mit einem Alpha-1-Antitrypsinmangel eine Depression angeben als die bundesweit evaluierte Prävalenz es suggerieren würde. Die bundesweite Prävalenz von Angststörung lag Stand 2014 sowie 2017 bei 15,4% (Faktenblatt Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde; Jacobi, F., Höfler, M., (2014)). Die Prävalenz lag im Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patientenkollektiv bei 14,2%, damit um 1,2% niedriger. Erwartungsgemäß konnte durch Verwendung des eindimensionalen Chi-Quadrat-Tests zudem bestätigt werden, dass die Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten der Online-Studie nicht signifikant häufiger an Angststörungen leiden als der Bundesdurchschnitt. Es wurde ferner untersucht, ob Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten, die eine pulmonale Manifestation des Alpha-1-Antitrypsinmangels vorwiesen, häufiger auch eine Depression oder Angststörung angaben als Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit einer hepatischen Manifestation. Unter Anwendung des Exakten Tests nach Fisher konnte in Bezug auf Angststörung kein signifikantes Ergebnis berechnet werden, die Signifikanz betrug errechnet 0,470 und war damit größer als der gewählte p-Wert $<0,05$. Damit hatten Patienten mit einer pulmonalen Manifestation nicht signifikant häufiger eine Angststörung als Patienten mit einer hepatischen Manifestation. Patienten mit pulmonaler Manifestation hatten nicht signifikant häufiger eine Depression als Patienten mit hepatischer Manifestation, die asymptotische Signifikanz lag bei 0,218 und war damit größer als der gewählte p-Wert $<0,05$.

28 (62,2%) der Patienten mit einer Angststörung wünschten sich eine psychologische Begleitung. Demnach wünschten sich Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit einer Angststörung hochsignifikant häufiger (asymptotische Signifikanz $<0,001$; p-Wert $<0,001$) eine psychologische Begleitung als Patienten ohne Angststörung. Des Weiteren wünschten sich 34 (69,4%) Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit einer Depression eine psychologische Begleitung, hochsignifikant häufiger (asymptotische Signifikanz $<0,001$; p-Wert $<0,001$) als Patienten ohne Depression. Durchschnittlich wünschten sich 20,25% der Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten ohne Angststörung oder Depression eine psychologische Begleitung. 37,5% der Probanden mit Angststörung wurden psychologisch behandelt, 62,5% nicht. Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten, die eine Angststörung angegeben hatten, befanden sich hochsignifikant häufiger in psychologischer Behandlung als Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten ohne Angststörung (asymptotische Signifikanz $<0,001$; p-Wert $<0,001$). Von den 53 Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit Depression (53 Patienten beantworteten die Frage) gaben 41,5% an, sich in psychologischer Behandlung zu befinden, 58,5% der Patienten mit Depression befanden sich demnach nicht in psychologischer Behandlung. Probanden, die eine Depression angaben, befanden sich signifikant häufiger (zweiseitige asymptotische Signifikanz $< 0,001$; p-Wert $<0,001$) in psychologischer Behandlung als Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten ohne Depression. Beschränkt auf das Vorhandensein von zumindest einer leichten Einschränkung der Beweglichkeit, sind 55,25% der Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mindestens leicht eingeschränkt in ihrer Beweglichkeit und in Summe sind 63,72% in ihren alltäglichen Tätigkeiten in irgendeiner Form eingeschränkt. 244 (65,77%) der Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten haben einen Grad der Behinderung (GdB), wobei 79 Patienten (22,25%) angeben, aufgrund des Alpha-1-Antitrypsinmangels frühverrentet zu sein. 292 (63,2%) der Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten gaben an, Schmerzen zu verspüren, mindestens ein wenig ängstlich oder deprimiert fühlten sich 270 (58,31%) Patienten. Bei Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten, die eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung angeben, lag signifikant häufiger auch eine Depression vor als bei Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten, die keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung angaben. Bei einem Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 5,213 und einer zweiseitigen asymptotischen Signifikanz von 0,022 (p-Wert $<0,05$), liegt ein signifikantes Ergebnis vor. AATD-Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung haben im Vergleich zu den Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten ohne chronisch obstruktiver Lungenerkrankung hochsignifikant häufiger auch eine begleitende Angststörung, der Pearson-

Chi-Quadrat-Wert von 13,543 und die zweiseitige asymptotische Signifikanz von kleiner $<0,001$ (p-Wert $<0,001$) implizieren, dass hier ein hochsignifikantes Ergebnis vorliegt.

Die analysierten Daten von 475 Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten konnten zeigen, dass 15,6% der Probanden eine Depression angaben. Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit Depression oder Angststörung wünschten sich signifikant häufiger eine psychologische Begleitung. Des Weiteren hatten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung hochsignifikant häufiger eine begleitende Angststörung im Vergleich zu denen ohne chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Die Ergebnisse suggerieren, dass Depressionen bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung, was auf eine erhöhte psychische Belastung der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel zurückgeführt werden könnte. Ferner zeigt die erhöhte Prävalenz von Angststörungen bei Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, dass jene Patientengruppe eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit für begleitende psychische Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen hat. Der Wunsch nach psychologischer Begleitung, vor allem bei Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit Depression oder Angststörung, unterstreicht vielmehr die Notwendigkeit einer ganzheitlicheren Betreuung sowie Unterstützung für Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten.

Abstract

The primary aim of the national, multi-center, non-interventional study is to evaluate the quality of life (QoL) of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) via patient-reported outcome measures (PROM). Furthermore, the following work evaluates the presence of depression or anxiety disorders as well as selected aspects of the quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency (Wise et al., 2020; Cazzola, Stolz et al., 2020). Alpha-1 antitrypsin deficiency is a rare genetic condition in which patients develop a deficiency of the proteinase inhibitor alpha-1 antitrypsin, which has protective effects on body tissues such as lung or liver tissue (ebenda). There are several manifestation sites for AATD, most patients develop lung or liver diseases as well as skin manifestations, but other loci are also possible. Alpha-1 antitrypsin deficiency can eventually lead to various diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung emphysema, and liver cirrhosis. AATD subtypes ZZ, SZ, MZ, 00, MS, and SS are differentiated from each other.

The ZZ subtype corresponds to homozygous expression and is associated with the highest risk of developing lung emphysema or liver cirrhosis. Therefore, it seems plausible that the diagnosis of a genetic disorder, like alpha-1 antitrypsin deficiency, and the associated risks of developing lung or liver diseases can be mentally burdensome for affected patients. The data of patients with lung manifestations used for this study originated from the "Deutschen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Register" located in Homburg, Saarland, and the register in Aachen, state of North Rhine-Westphalia as well as the "Alpha-1-Antitrypsinmangel e.V".

The patient data was mainly used to fill in the contact forms to reach out to the patients in order to invite them to participate in the online study. In total, 475 patients answered at least one item. The online study was conducted between the second quarter of 2022 and the third quarter of 2023. The data collected during this period was used to answer the research question of this work. The mean age of the AATD patients was 59 years (SD=13, range 13-94, n=351), with most patients having AATD subtype ZZ (n=279, 59%). 241 (51%) patients had a lung manifestation, 33 (7%) had a liver manifestation, and 35 patients had both. The proportion of anxiety disorders and depression in patients with AATD was described and evaluated by descriptive statistical methods. Within the AATD patient cohort, 50 patients (14.2%) stated to have an anxiety disorder, and 55 patients (15.6%) stated depression as comorbidity. The prevalence of anxiety disorders, as well as depression was then compared to the general proportion of anxiety disorders and depression in Germany. According to the "Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)", the prevalence of anxiety disorders was 15.4% in 2017, and depression was 8.2% in 2021 (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde). The proportion of depression was 7.4% higher than the nationwide prevalence. A unidimensional Chi-Square test was then performed, revealing that the proportion of depression in AATD patients was significantly higher (significance level <0.001; p-value: <0.001) compared to patients without AATD.

28 (62.2%) of the patients with an anxiety disorder wished for psychological support. Therefore, AATD patients with an anxiety disorder desired psychological support significantly more frequently (asymptotic significance <0.001; p-value <0.001) than patients without anxiety disorders. Furthermore, 34 (69.4%) AATD patients with depression wished for psychological support significantly more often (asymptotic significance <0.001; p-value <0.001) than patients without depression. On average, 20.25% of AATD patients without anxiety disorder or

depression wished for psychological support. 37.5% of subjects with anxiety disorder received psychological treatment, while 62.5% did not. AATD patients who reported an anxiety disorder were significantly more often in psychological treatment than AATD patients without an anxiety disorder (asymptotic significance <0.001 ; p-value <0.001). Of the 53 AATD patients with depression (53 patients answered the question), 41.5% reported being in psychological treatment, while 58.5% of patients with depression were not psychologically treated. Participants who reported depression were significantly more likely (two-sided asymptotic significance <0.001 ; p-value <0.001) to be in psychological treatment than AATD patients without depression. Restricted to at least mild mobility impairment, 55,25% of AATD patients are at least mildly restricted in their mobility, and 42.2% are restricted in their daily activities. 244 (63,72%) of the AATD patients have a degree of disability (Grad der Behinderung; GdB), with 79 patients (22,25%) reporting early retirement due to AATD. 292 (63,2%) of the AATD patients reported being in pain, while 270 (58,31%) patients felt at least somewhat anxious or depressed. AATD patients who reported COPD also significantly more frequently reported depression than AATD patients who did not report COPD (Pearson chi-square value of 5.213 and a two-sided asymptotic significance of 0.022; p-value <0.05). The Pearson chi-square value of 13.543 and the two-sided asymptotic significance of less than <0.001 (p-value <0.05) indicate a highly significant result. Thus, compared to AATD patients without COPD, AATD patients significantly more often have a concurrent anxiety disorder.

2. Einleitung

2. 1 Pathophysiologie

Die α -Antiproteinase Alpha-1-Antitrypsin (AAT) wird primär von den Hepatozyten gebildet und inhibiert unter anderem die Destruktion von Lungen- und Lebergewebe durch Proteasen (Wise et al., 2020; Cazzola, Stolz et al., 2020). Im Organismus bilden Antiproteinasen den Gegenpol zu den Proteinasen und verhindern so eine Hyperhydrolyse von Lungenparenchym. Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATD) ist ein seltener erblicher Gendefekt 1:5000-10000 (Bals et al., 2010), dem eine Mutation im SERPINA1-Gen zugrunde liegt, bei der es aufgrund einer verminderten Produktion von Alpha-1-Antitrypsin in den Hepatozyten zu einer Überexpression beziehungsweise Hyperaktivität der neutrophilen Elastase kommt. Folgen der erhöhten Aktivität der neutrophilen Elastase (NE) sind mannigfaltige Lungenerkrankungen wie early-onset Lungenemphyse beziehungsweise panlobuläre Lungenemphyse, Bronchiektasen, Asthma und Lebererkrankungen wie Hepatitis, Leberzirrhose, hepatozelluläre Karzinome sowie cANCA-positive Vaskulitiden (Cazzola, Stolz et al., 2020; Stoller, Hupertz et al., 2006). Ein Alpha-1-Antitrypsinmangel wird autosomal-kodominant vererbt und beruht auf einer Mutation des Alpha-1-Antitrypsin-Gens auf Chromosom 14q35.1 (ebenda).

Die Nomenklatur des Phänotyps des AAT-Mangels inkludiert je das Präfix „Pi“, das für „Proteaseinhibitor“ steht, gemeint ist allerdings die SERPINA1-Genmutation, für die bisher >120 Mutationen bekannt sind (Torres-Durán, Lopez-Campos et al., 2018). Die recht umständliche Nomenklatur für die SERPINA1-Genmutation hat historische Gründe (Cazzola, Stolz et al., 2020), welche an dieser Stelle nicht weiter konkretisiert werden. Physiologisch liegt das Alpha-1-Antitrypsin-Gen in der Form PiMM (zwei Wildtyp M-Allele) vor, der häufigste pathologische Phänotyp PiZZ geht mit einem hohen Risikoprofil für Lungenemphyse (panlobuläres Emphysem) einher (Herold et al., 2021). Die M-Allele des PiMM-Wildtyps determinieren den physiologischen Genotyp, wobei die Z-Allele sowohl bei hetero- als auch homozygoten Merkmalsträgern zu einer Fehlfaltung und Polymerisierung des Proteins führen. Als Konsequenz der Fehlfaltung akkumuliert das dysfunktionale Protein im endoplasmatischen Retikulum, was wiederum zu einer Stressreaktion und Schädigung des endoplasmatischen Retikulums der Leber führt, was dann in eine chronische Lebererkrankung übergehen kann. Das S-Allel bildet keine hepatischen Polymere und akkumuliert somit nicht in den Hepatozyten. Erst in Kombination mit einem weiteren mutierten Z-Allel bildet sich eine Polymerisation und

Akkumulierung des fehlgefalteten Proteins. Fehlfaltung, Polymerisation und Mutation der Allele führen letztlich zu einer (Stress-)Reaktion des endoplasmatischen Retikulums, was in einer Aktivierung des kalziumabhängigen nukleären Faktor (NFκB) mündet. Das triggert einen proinflammatorischen Prozess (Torres-Durán, Lopez-Campos et al., 2018). Die Schutzmechanismen des endoplasmatischen Retikulums wie das ERAD (Endoplasmatic reticulum-associated protein degradation) und das UPR (unfolded protein response) ermöglichen es, Fehlfaltungen zu eliminieren beziehungsweise die Apoptose einzuleiten (HETZ et al., 2020). Ausgenommen den Phänotyp Pi00 (Null-Typ) werden trotz Fehlfaltung und Polymerisation eine gewisse, verringerte, Menge an adäquat gefalteten Alpha-1-Antitrypsin in den Kreislauf sezerniert. Im Kreislauf kommt es dann jedoch aufgrund der reduzierten AAT-Gesamtmenge zu einer verminderten Inhibierung der neutrophilen Elastase, wodurch Schäden am Lungenparenchym resultieren können (Torres-Durán, Lopez-Campos et al., 2018).

Die physiologische Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration liegt im Plasma zwischen 90 und 180mg/dl (Wise et al., 2020). Die homozygoten Merkmalsträger der Mutation im AAT-Gen weisen im Gegensatz zu dem physiologischen Phänotyp PiMM den Phänotyp PiZZ, PiZ0 respektive Pi00 auf. Die Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration ist mit Plasmakonzentrationen von <0.30 g/l deutlich erniedrigt. Bei der leichten bis moderaten Verlaufsform der heterozygoten Merkmalsträger PiMZ und PiSS (Risiko gering) und PiSZ (Risiko moderat) sind Plasmakonzentrationen von <0.7 g/l regelhaft (Cazzola, Stolz et al., 2020; Wise et al., 2020). Die Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsinmangels ergibt sich aus der Detektion verminderter zirkulierender Alpha-1-Antitrypsin-Konzentrationen (Torres-Durán, Lopez-Campos et al., 2018) und klinischer Gesichtspunkte wie die Lungenfunktion. Bei heterozygoten Merkmalsträgern ist eine Infektion oder eine Noxe für die Manifestation einer Lungenerkrankung wie beispielsweise einer COPD oder eines Lungenemphysems nötig.

2.2 Übersicht Phänotyp und Alpha-1-Antitrypsinspiegel

Die folgende Tabelle stellt den Alpha-1-Antitrypsin-Phänotyp dem Alpha-1-Antitrypsin-Serumspiegel anschaulich gegenüber. Es ist ersichtlich, dass ein Serumspiegel von < 0,3g/l jeweils bei den homozygoten Phänotypen PiZZ, Pi00 und PiZ0 zu erwarten ist. Der heterozygote Phänotyp zeigt Alpha-1-Antitrypsinspiegel von < 0,7g/l (Herold et al. 2021).

Phänotyp	Alpha-1-Antitrypsinspiegel	Form
PiMM	0,9 – 1,8g/l	Physiologisch
PiZZ Pi00 PiZ0	<0,3g/l	Homozygot
PiSZ PiSS PiMZ	<0,7g/l	Heterozygot

Tabelle 1: Phänotyp-AAT-Spiegel (Modifiziert nach Herold et al. 2021)

2.3 Hintergrund Alpha-1-Antitrypsinmangel und Relevanz für Patienten

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD) ist ein hereditärer Gendefekt, bei dem es zu verringerten Serumwerten des Alpha-1-Antitrypsins kommt. Im Jahr 2017 waren bundesweit etwa 20 000 Patienten homozygote Träger des Gendefektes bekannt (Alpha 1 Deutschland e.V.). Die Prävalenz des Alpha-1-Antitrypsinmangels liegt bei 1-5000/10 000 (Orphanet), im Jahr 2011 waren schätzungsweise 3.4 Millionen Menschen weltweit von einem AATD betroffen, wobei eine hohe Dunkelziffer anzunehmen ist (Kelly, Greene et al., 2011). So waren in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2021 etwa 35% der Patienten mit einem AAT-Mangel als solche identifiziert, global sind 1-2% aller Lungenemphyseme die Konsequenz eines schweren AAT-Mangels (Kelly, Greene et al., 2011). Mangelndes Krankheitsbewusstsein, Fehler und Probleme bei der AATD-Testung sowie Fehldiagnosen führen letztlich dazu, dass > 90% der betroffenen Patienten unterdiagnostiziert sind (Silverman E, Sandhaus R., 2009; Sandhaus, Strange et al., 2020).

2.4 Alpha-1-Antitrypsinmangel-assoziierte Lungenerkrankungen

2.4.1 COPD und Lungenemphysem

Die häufigsten AATD-assoziierten Lungenerkrankungen sind die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und das (panlobuläre) Lungenemphysem, die zwei der Hauptmanifestationen des Gendefektes in der Lunge darstellen (Kelly, Greene et al., 2011). Das AATD-assoziierte Lungenemphysem tritt erstmals in der vierten bis fünften Lebensdekade auf, wobei es sich dabei dann um ein sogenanntes early-onset Lungenemphysem handelt (Kelly, Greene et al. 2011). Ob und wann ein Lungenemphysem oder eine COPD auftritt, ist vielmehr auch davon abhängig, ob es sich um eine hetero- oder homozygote Form des AATD handelt, auch der Phänotyp ist relevant (Cazzola, Stolz et al., 2020). Heterozygote Merkmalsträger entwickeln oft erst durch eine Exposition mit Umweltoxinen und exogenen Noxen wie Zigarettenrauch oder Mineralstaub eine Lungenmanifestation, können sich hingegen ohne Umwelteinflüsse bis in ein hohes Lebensalter klinisch inapparent zeigen (American Thoracic Society 2003). Vor allem Zigarettenrauchen ist beim heterozygoten Phänotyp PiMZ ein Risikofaktor für COPD (American Thoracic Society 2003). Patienten mit einem AATD zeigen häufig Symptome einer Dyspnoe und Husten, die Asthma ähneln und bei jüngeren Patienten als solches fehldiagnostiziert werden können (Cazzola, Stolz et al., 2020). Weitere Probleme ergeben sich auch aus der Sputumbildung sowie Bronchokonstriktionen und Exazerbationen (Cazzola, Stolz et al, 2020; Nationale Versorgungsleitlinie COPD, 2021).

2.4.2 Pathogenese COPD und Lungenemphysem

Oxidativer Zellstress in der Pathogenese der COPD führt zu einer chronischen Inflammation der Bronchioli. So triggern exogene Faktoren wie Zigarettenrauch oder Mineralstäube den Zellstress. Als Folge der chronischen Inflammation bildet sich eine Fibrosierung mit Destruktion des Ziliensaums des Flimmerepithels der Lunge sowie des Lungenparenchyms. Die Zelldestruktion löst eine Invasion neutrophiler Zellen aus, was wiederum Reactive Oxygen Species (ROS) freisetzt, was den oxidativen Zellstress aggraviert. Makrophagen und neutrophile Granulozyten sind entscheidend bei dem Remodelling von destruiertem Lungengewebe bei einer COPD beteiligt. Neutrophile Granulozyten unter anderem akkumulieren und sezernieren Serinproteasen, Metalloproteinasen (MMP) und neutrophile

Elastase. Metalloproteinasen diffundieren durch destruiertes Gewebe und führen zu einem Remodelling der durch die Serinproeasen geschädigten Bronchien. Die Aktivierung der Makrophagen triggert einen Inflamationsprozess, der in der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie Interferon- γ mündet, welches wiederum weitere Makrophagen (M1-Makrophagen) aktiviert. Die M1-Makrophagen produzieren Zytokine wie TNF- α , Interleukin 6 und 8 (IL-6 und -8). IL-6, das von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten gebildet wird, erhöht die Zellpermeabilität des Lungengefäßgewebes, was die Destruktion aggraviert (Guo et al. 2022). Die Überblähung des Lungenparenchyms erhöht letztlich das Residualvolumen (Augusti, Vogelmeier et al. 2023 GOLD-Report).

2.5 Diagnostik

2.5.1 Alpha-1-Antitrypsinmangel

Die hier dargelegte Diagnostik bezieht sich auf die Guidelines der American Thoracic Society (ATS) und die European Respiratory Society (ERS). Zur Diagnose eines AATD werden zunächst labormedizinisch quantitativ Serum- und Plasmakonzentrationen des Alpha-1-Antitrypsins bestimmt. Die qualitative Analyse umfasst eine Geno- und Phänotypisierung der Allel-Variation. Seltene Varianten des AATD wie E, G, I und P werden mittels Gensequenzierung detektiert.

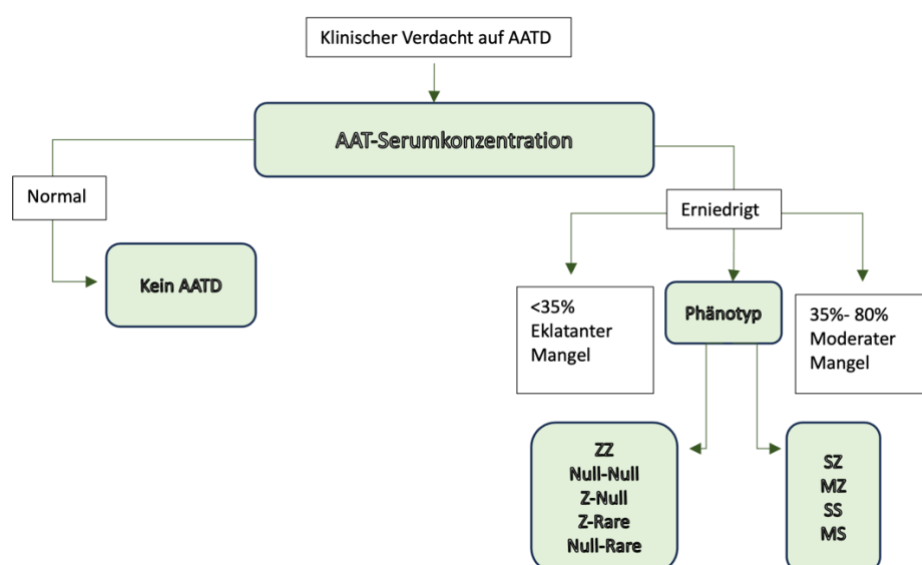


Abbildung 1: Diagnosepfad AATD (modifiziert nach Casas et al 2015)

Die US-Alpha-1 Foundation empfiehlt, dass chronische Lebererkrankungen wie Leberzirrhose, Lungenemphyse, nekrotisierende Panniculitis sowie Bronchiektasen unklarer Genese im Hinblick auf einen möglichen AATD getestet werden sollten. Angehörige eines Patienten mit nachgewiesenem AATD sollten ebenfalls auf eine genetische Disposition getestet respektive labormedizinisch untersucht werden (Cazzola, Stolz et al 2020). Die European Respiratory Society (ERS) empfiehlt zunächst eine quantitative Testung des AAT-Serumspiegels, die begleitend mit einer qualitativen Untersuchung initiiert wird. Die qualitative Bestimmung besteht aus der Phänotypisierung, die auch seltenere AATD-Varianten wie P und I detektiert, und der Genotypisierung. Die Genotypisierung identifiziert das Vorhandensein von S oder Z Allelen. Für die Detektion von Pi00, Null-Varianten, bei der kein AAT im Serum quantitativ nachgewiesen werden kann, empfiehlt die ERS eine Gensequenzierung. Die US-Alpha-1 Foundation empfiehlt zunächst eine komplette Lungenfunktionsdiagnostik gefolgt von jährlichen Follow-Ups inklusive Spirometrie, bei zunehmender Progredienz und Schädigung der Lunge weitergehende Diagnostik wie die Bestimmung der Diffusionskapazität. Die ERS rät zu jährlicher FEV1-Bestimmung mit Bronchospasmodolyse (Cazzola, Stolz et al. 2020).

2.5.2 COPD und Lungenemphysem

Zur Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) muss neben einer ausführlichen Anamnese (Berufs- und Sozialanamnese, Frage nach Nikotinabusus und Infekten, Asthma etc.), die klinische Symptomatik wie Belastungsdyspnoe, Sputum, Husten betrachtet sowie eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt werden. Es bleibt hierbei zu erwähnen, dass bei der Diagnose chronischer Lungenerkrankungen, die beispielsweise mit der Reduktion beziehungsweise Veränderung der Lungenvolumina einhergehen können, das mentale Outcome der Patienten nicht außer Acht gelassen werden kann und darf. Klinisch zeigt sich bei einer COPD auskultatorisch ein expiratorisches Giemen und häufig ein abgeschwächtes Atemgeräusch (silent lung Phänomen). Zur Abgrenzbarkeit müssen differentialdiagnostisch weitere (obstruktive) Lungenerkrankungen ausgeschlossen werden. Die wichtigste Differentialdiagnose ist das Asthma bronchiale (Vogelmeier, Buhl et al. S2k-Leitlinie 2018).

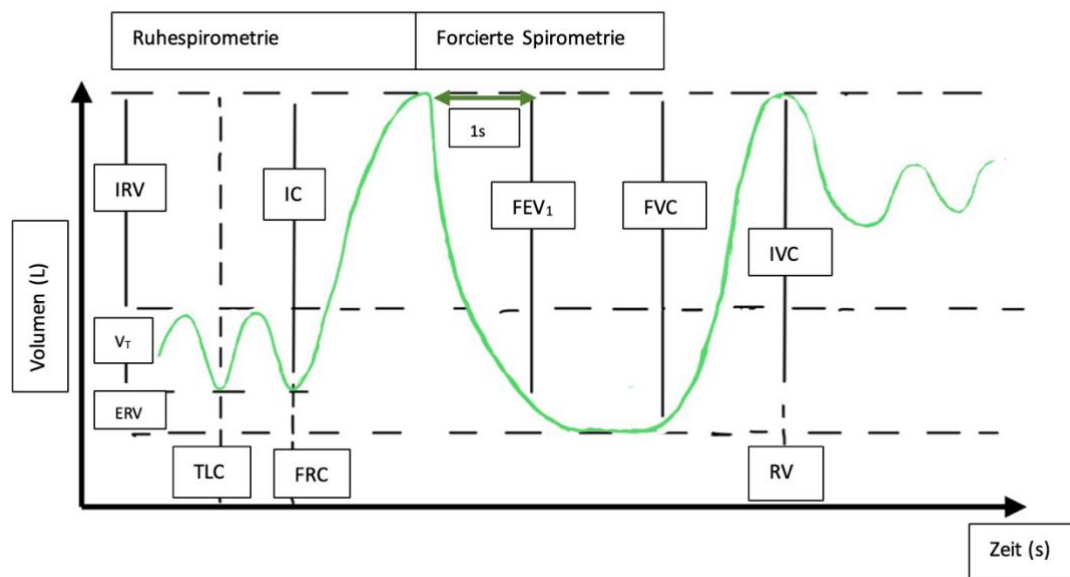


Abbildung 2: Messung der statischen und dynamischen Lungenvolumina sowie expiratorische Flüsse (modifiziert nach S2k-Leitlinie Spirometrie 2019)

Die Spirometrie ist eine günstige, nicht-invasive Lungenfunktionsuntersuchung, mit der Lungenvolumina sowie Atemstromstärken ermittelt werden (S2k-Leitlinie Spirometrie 2019, vgl. Abb. 2). Das Tiffeneau-Manöver dient der Messung der Einsekundenkapazität (FEV1), die das innerhalb einer Sekunde ausgeatmete (forcierte) Volumen wiedergibt. Der Tiffeneau-Index ist der Quotient aus (FEV1/FVC), der eine Differenzierung zwischen obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung ermöglicht. Eine reduzierte VC kann auf eine restriktive (= abnorme Lungenausdehnung oder fehlendes Lungenparenchym) Ventilationsstörung beispielsweise bei einer Lungenfibrose hinweisen, die sich über eine ebenfalls reduzierte TLC definiert. Obstruktive Ventilationsstörungen wie die AATD-assoziierte COPD ist durch einen reduzierten Tiffeneau-Index definiert (S2k-Leitlinie Spirometrie). Im Volumen-Fluss-Diagramm wäre ein Knick bei einem ausgeatmeten Volumen von beispielsweise 1L zu erkennen, der auf eine obstruktive Lungenerkrankung hinweist, wie sie bei einer AATD-assoziierten COPD zu erwarten wäre.

2.5.3 GOLD-Klassifikation der COPD und ABE-Schema

Die Global Initiative For Chronic Lung Disease (GOLD) klassifiziert in ihrem Bericht 2023 die Einteilung der COPD in GOLD 1-4 Stadien (vgl. Tabelle 2) nach der FEV1 sowie des ABE-Schemas, das Symptomatik und Exazerbationen berücksichtigt. Das ABE-Schema stellt eine Abkehr vom ABCD-Schema dar und ist Basis der Therapieentscheidung (Augusti, Vogelmeier et al. 2023 GOLD-Report).

	FEV1%	Schwere Atemflussbehinderung
GOLD 1	>80	Leicht
GOLD 2	50-79	Mittel
GOLD 3	30-49	Schwer
GOLD 4	<30	Sehr schwer

Tabelle 2: GOLD-Klassifikation der COPD (modifiziert nach GOLD-Report 2023)

Das ABE-Schema (vgl. Tabelle 3) dient der Erfassung von Exazerbationen mittels spezifischer Fragebögen wie der COPD Assessment Test (CAT). Items des CAT sind unter anderem Engegefühl, Husten, subjektives Wohlbefinden und Schlafqualität (GlaxoSmithKline-Gruppe). <10 Punkte im CAT weisen auf eine geringe, 11-20 Punkte auf eine mäßige und >20 Punkte auf eine ausgeprägte subjektiv empfundene Symptomatik hin. Eine spirometrisch gesicherte Diagnose einer COPD liegt bei einem Tiffeneau-Index von <0,7 vor. Ein normwertiger Tiffeneau-Index liegt bei > 0,7 vor.

	Exazerbation/Jahr	Klinik (CAT Punkte)
A	<1 ambulant therapiert	Wenig symptomatisch
B		CAT <10
		Stark symptomatisch
		CAT >10
E	>2 ambulant therapiert	Unabhängig von CAT
	>1 stationär therapiert	

Tabelle 3: ABE-Schema (modifiziert nach Augusti, Vogelmeier et al. 2023 GOLD-Report)

2.6 Therapie eines AATD

Die Therapie eines hereditär bedingten AATD erfolgt derzeit nicht kurativ. Es stehen allerdings Therapieoptionen zur Verfügung, die die Symptomatik lindern und die Progredienz mindern. Die symptomatische Therapie fokussiert sich auf die adäquate Therapie der AATD-assoziierten Erkrankungen wie COPD, Lungenemphyse und Leberzirrhosen. Chirurgische Verfahren wie eine Bullektomie bei großen emphysematösen Bullae sowie partielle Pneumektomien können symptomatisch eine Linderung erzielen. Als Ultima Ratio bleibt die Option zur Lungentransplantation (Orphanet, Alpha-1-Antitrypsinmangel).

2.7 Therapie der COPD

Nichtmedikamentöse Therapien zielen auf eine Änderung individueller Lebensumstände wie Tabakkarenz, oder an die physische Situation angepasste körperliche Bewegung wie Reha- oder Lungensport. Individuelle Faktoren wie Bewegungsangst, Depression, pAVK und andere Komorbiditäten stellen Barrieren dar, die die nichtmedikamentöse Therapie limitieren. Die nationale Versorgungsleitlinie (NVL COPD 2021) zur COPD 2021 empfiehlt eine vollständige Nikotinkarenz auf Basis einer Verhaltenstherapie in Kombination mit einer medikamentösen Entwöhnung (NVL COPD 2021).

Die hohe Prävalenz an Depressionen und Angststörungen, besonders bei Patienten mit Atemwegserkrankungen, ist unbedingt hervorzuheben. Die NVL-Leitlinie 2021 empfiehlt, Depressionen und Angstzustände konsequent zu diagnostizieren und gezielt zu screenen. Es bedarf einer psychiatrisch-psychosomatischen Grundversorgung und Begleitung der Patienten mit COPD und AATD-assoziierten Lungenerkrankungen (ebenda).

Nichtmedikamentöse Therapieformen und Tabakentwöhnung sollten vor Einleitung einer medikamentösen Therapie rational und patientenadaptiert diskutiert werden. Der evidenzbasierte medikamentöse Therapiealgorithmus orientiert sich sowohl an der eigentlichen Symptomatik als auch an der durch das ABE-Schema erfasste Vorhandensein etwaiger (vermehrter) Exazerbationen (ebenda).

2.8 Stellenwert Alpha-1-Antitrypsin Substitution

Eine Augmentationstherapie wird zuweilen kontrovers diskutiert, stellt aber den bisher einzigen krankheitsspezifischen Ansatz zur Behandlung eines AATD-assoziierten Lungenemphysems dar. Die CT-Lungendensitometrie bleibt die sensitivste diagnostische Methode zur Progredienzbestimmung (Edgar et al. 2017). Patienten mit einem schweren AATD-Mangel mit einer FEV1 im Bereich von 30 – 60% sind geeignet für eine wöchentliche i.v.-Augmentationstherapie mit Alpha-1-Antitrypsin aus humanem Plasma (Herold et al 2021). Problematisch bei der Augmentationstherapie sind die hohen Kosten von >100 000\$ (USA) (Lorincz et al. 2020) sowie die geringe Verfügbarkeit von Spenderplasma in Europa und die damit verbundene Abhängigkeit von Plasma aus den USA (Alpha-1 Deutschland e.V.). Die Augmentation von AAT bis zu einem Serumwert von ~11µM, 570µg/ml wirkt in Bezug auf die proteolytische Destruktion protektiv (Lorincz et al. 2020). Eine Gentherapie ist aktuell Gegenstand der Forschung, diskutiert werden eine virale und non-viral vektorbasierte Therapie (ebenda).

2.9 Depression und Angststörung

Ein nicht unwesentlicher Aspekt des AATD ist die mentale Gesundheit der betroffenen Patienten mit einem diagnostizierten oder manifesten AATD. Häufige AATD-assoziierte Erkrankungen wie Leberzirrhose oder COPD stellen Patienten vor mentale Herausforderungen (American Thoracic Society 2003). Insbesondere COPD geht mit einer hohen Prävalenz für Depression sowie Angststörungen einher (Beiko, Strange et al., 2019). In einer Querschnittsstudie, die 1 334 Patienten mit chronischen Atemproblemen inkludierte, fand sich eine diagnostisch gesicherte Prävalenz von Angststörungen respektive Depressionen von 65% (Kunik, Roundy et al. 2005). Wichtige Trigger eines schlechten mentalen Outcomes sind Stress, der sich in den verschiedenen Phasen der Erkrankung in unterschiedlichen Ausprägungen zeigt. So geben Patienten nach einer AATD-Diagnose verschiedene Stressoren an wie Unsicherheitsgefühle, Sorge wegen des lebenslangen Therapiebedarfs, Angst vor Komplikationen und der Unvorhersehbarkeit der Erkrankung (Beiko, Strange et al., 2019). Die subjektiven Sorgen sowie Disstress werden durch die Seltenheit des AATD und der hohen Unterdiagnoserate zudem verstärkt. Es ergibt sich eine lange Dauer, im Schnitt 5.6 Jahre (Torres-Durán, Lopez-Campos et al. 2018), bis eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann,

was sich wiederum explizit auf die Lungenfunktionswerte auswirkt (ebenda). Ohne adäquate Diagnose, bei manifestem AATD, sinkt die FEV1 (forcierte Einsekundenkapazität) jährlich um 0.3% (Tejwani, Nowacki et al 2019). Die verzögerte Diagnose geht mit einer Verschlechterung des Patientenoutcomes, insbesondere der COPD-Symptomatik, einher (ebenda).

3. Fragestellung:

3.1 Erster Teil der Thematik: (Depression und Angststörung bei Patienten mit AATD)

Der erste Teil der Fragestellung untersuchte die mentale Situation im Hinblick auf das Vorliegen einer Depression oder Angststörungen von Patienten mit AATD und differenziert unter anderem zwischen Patienten mit hepatischer Manifestation und Lungenmanifestation. Zentrale Aspekte zur Generierung eines möglichst dezidierten Patientenbildes sind dabei die folgenden Fragepunkte:

- Wie hoch ist der Anteil von Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit AATD?
- Weisen Patienten mit einem AATD (Im vorliegenden Kollektiv) im Vergleich mit der Normalbevölkerung einen höheren Anteil auf, an einer Angststörung und/oder Depression zu leiden?
- Geben Patienten mit einer vorwiegend pulmonalen Manifestation des AATD häufiger an, Depressionen und/oder Angststörung zu entwickeln als Patienten mit vorwiegend hepatischer (Leber-) Manifestation?
- Geben Patienten mit höheren Krankheitsbeschwerden häufiger an, an Depressionen und/oder Angststörung zu leiden?
- Wünschen sich Patienten mit AATD und Depression und/oder Angststörung häufiger eine psychologische Begleitung als Patienten ohne Depression oder Angststörung?
- Inwieweit erhalten Patienten mit Depression und/oder Angststörung bereits eine psychologische Behandlung?
- Inwieweit erhalten Patienten ohne Depression oder Angststörung bereits eine psychologische Behandlung?

3.2 Zweiter Teil der Thematik

Der zweite Teil der Thematik führt die obigen Aspekte weiter, allerdings auf die allgemeinere Ebene der Lebensqualität der AATD-Patienten mit versus ohne mentaler Erkrankung wie Depression oder Angststörungen.

- Wie bewerten Patienten mit einem AATD ihre individuelle Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L, CLDQ-D?
- Gibt es Unterschiede in Bezug auf die Bewertung der individuellen Lebensqualität von Patienten, die eine Depression oder Angststörung angeben im Vergleich zur Patientengruppe ohne Depression und ohne Angststörung?

4. Material und Methoden

4.1 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurden primär frei verfügbare Publikationen und Paper der Datenbanken Pubmed.gov und Google Scholar genutzt. Schlagworte zur Registersuche auf Pubmed waren „psychology and AATD“, „Alpha-1-Antitrypsin“, „Quality of life AATD-Patients“, „Depression and AATD“; „Anxiety disorder in Patients with AATD“. Orientierend zur medizindidaktischen Einführung in das Thema Alpha-1-Antitrypsinmangel und daraus resultierende Krankheitsbilder diente der breite Kanon an Fachliteratur und Lehrbüchern wie Herold et al. sowie Nationale Versorgungsleitlinien COPD 2021 und s2k-Leitlinie zur Spirometrie.

4.2 Das Deutsche Alpha-1-Antitrypsinmangel-Register

Die Daten der Patienten mit Lungenerkrankung und AATD (unter anderem Kontaktdaten und klinische Parameter), die für die Studie genutzt wurden, stammen aus dem Deutschen Alpha-1-Antitrypsinmangel-Register. Die Patientendaten wurden zuvor pseudonymisiert in das Register eingetragen. Für Follow-Up-Termine und Kontaktgesuche sind die privaten Adressen und Kontaktdaten der Patienten ebenfalls im Register gespeichert. Allerdings werden diese personenbezogene Daten von den klinischen Patienteninformationen separiert und getrennt gespeichert, wodurch die Anonymität der Patienten gewährleistet wird. Das Register wird stetig mit Daten neuer AATD-Diagnosen erweitert und kooperiert mit dem internationalen Alpha-1-Antitrypsin-Register (AIR). Patienten, die die Kriterien an eine Listung im Register erfüllen, müssen einen zehn Seiten umfassenden Fragebogen und eine Einwilligung zur Datenverarbeitung/Datenschutz ausfüllen, die dann in die Datenbank eingepflegt werden. Für minderjährige AATD-Patienten existiert ein eigener Fragebogen. (Deutsches Alpha-1-Antitrypsinmangel-Register)

4.3 Studienprotokoll

Basis der Datenerhebung ist die nationale, multizentrische, nicht-interventionelle Studie bestehend aus drei Phasen mit dem übergeordneten Forschungsthema „Validation and clinical feasibility of a patient-reported outcome measure (PROM) for assessing quality of life (QoL) in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD)” (Müller, Strnad et. al manuscript in preparation (2024)) oder zu Deutsch „Patient-reported outcome measures (PROM) zur Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel“. Das Ziel der Studie ist die Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel anhand von Patient-reported outcome measures (PROM). Die Studienzentren Aachen und Homburg sowie die Patienteninteressensvertretung Alpha-1-Deutschland e.V. dienten der Patientenrekrutierung, das Zentrum für klinische Studien an der Universitätsklinikum Regensburg wurde mit dem Methoden- und Datenmanagement wie Datenverwaltung, Erstellung des Studienprotokolls und der Datenverwaltung mittels einer elektronischen Datenbank betraut. Die Studie wurde als dreiphasige Studie konzipiert, wobei die Phase-2-Studie „Validierung“ die psychometrischen Eigenschaften der ausgewählten PROM bei Patienten untersuchte, die in einem der beiden verwendeten nationalen AATD-Registern in Aachen oder Homburg aufgeführt waren. Der Teil „Phase 2 Validierung“ ist eine prospektive multizentrische Studie, die die Umsetzbarkeit der entwickelten PROM in den klinischen Alltag untersucht. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität des Saarlandes (Ethikantrag Nummer 32/22) auf ethische Unbedenklichkeit geprüft und genehmigt. Die Datenerhebung des Studienteils „Phase 3 Umsetzbarkeit in der klinischen Praxis“ ist nicht Gegenstand der Auswertung und Betrachtung der vorliegenden Dissertationsschrift und wird an der Stelle jedoch zur Vollständigkeit aufgeführt. Das Studienprotokoll wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert (Studienprotokoll, 30.07.2022).

4.3.1 „Phase 1 Entwicklung“

Die „Phase 1 Entwicklung“ begann im Juli 2021 mit dem ersten Suchanlauf und diente der Selektion geeigneter PROMs für Patienten mit AATD in Fragebogendatenbanken. Der zweite Suchanlauf erweiterte die Suche mittels Google Scholar und elektronischen Datenbanken. Der dritte Suchanlauf fokussierte sich auf PROMs mit Lungen- oder Lebererkrankungen in der COSMIN Datenbank. Auf den Such- und Auswahlprozess folgte der PROM-

Identifizierungsprozess und schließlich die Selektion geeigneter PROMs. Die „Phase 1 Entwicklung“ diente also primär der statistischen Selektion und Realisierbarkeit verschiedenster Fragebögen und wurde im Juli 2022 final beendet (Studienprotokoll, 30.07.2022).

4.3.2 Studie „Phase 2 Validierung“

Die Phase 2 wurde als reine Online-Erhebung geplant durchgeführt. Das Protokoll der „Phase 2 Validierung“ in PROSPERO (42021265360) registriert und publiziert. Die Online-Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von Oktober 2022 bis Februar 2023. Einschlusskriterien für die Phase 2 waren eine bestätigte Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsinmangels sowie kognitiv, sprachlich und physisch erhaltene Fähigkeiten, die Fragebögen auszufüllen und die Listung der AATD-Patienten in der Datenbank der Studienzentren Homburg und Aachen. Eine Einverständniserklärung zur Datenerhebung und Verarbeitung zählte als Voraussetzung für die Studienteilnahme. Ausschlusskriterien waren ein Alter von <18 Jahren sowie die Teilnahme an einer interventionellen Studie zum Alpha-1-Antitrypsinmangel. Die Studienpopulation der Phase 2 umfasste 1500 gelistete AATD-Patienten mit Lungenerkrankung aus der Datenbank in Homburg sowie 680 AATD-Patienten mit einer Lebererkrankung aus der Datenbank in Aachen. 698 Patienten öffneten den Link zur Online-Studie. 475 Patienten beantworteten mindestens eine Frage, 359 Patienten beantworteten den gesamten Fragebogen. 256 Patienten stimmten zu, den Fragebogen ein zweites Mal auszufüllen. 249 Patienten füllten auch den zweiten Fragebogen komplett aus. Die Patientenrekrutierung erfolgte via E-Mail nach vorhergehender ausdrücklicher schriftlicher Kontaktierungszustimmung seitens der Patienten. Die entsprechenden Patienten wurden gebeten, den in der E-Mail zur Studienteilnahme enthaltenen (Research Electronic Data Capture) REDcap-Link auf ihrem Heimcomputer zu betätigen. Der REDcap-Link leitete die Patienten direkt zu den Fragebögen mit der Möglichkeit, die Fragebögen online auszufüllen. Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen zweimal innerhalb von zwei Wochen auszufüllen. Zwischen den beiden Erhebungen wurde erfragt, ob sich eine Veränderung im Wohlbefinden oder Gesundheit seit der ersten Befragung eingestellt hat. Zusätzlich wurden persönliche Patientendaten wie Alter, Geschlecht und das höchste Bildungsniveau erfragt. Klinische Parameter wie der Fibroscan der Leber oder spirometrisch ermittelte Lungenfunktionsparameter (FEV1% Forcierte expiratorisches Volumen, FEV1/VC Tiffeneau-Index, RV% Residualvolumen, DLCO%

Diffusionskapazität) sollten im Fragenteil zur gesundheitlichen Situation von den Patienten ausgefüllt werden, sofern vorliegend. Die klinischen Lungenfunktionsparameter konnten jedoch häufig nicht hinreichend angegeben werden. Die Lungenfunktionsparameter wurden häufig mit unplausiblen Werten oder fehlenden/falschen Einheiten eingegeben, waren damit oft nicht aussagekräftig. Die Daten der Online-Erhebung wurden auf den Servern des Universitätsklinikums Regensburg datenschutzkonform gespeichert und verwaltet. Das REDcap-System ermöglichte die zentrale datenschutzkonforme Verwaltung und Überprüfung der von den Patienten eingetragenen Daten in Bezug auf Validität und Reliabilität. Die für meine Fragestellung relevanten Daten wurden verschlüsselt an mich zur weiteren Analyse übermittelt. Bei den Angaben der Patienten handelte es sich zumeist um Selbstauskünfte (Studienprotokolle 30.07.2022).

4.4 EQ-5D-5L-Fragebogen

Der EQ-5D-5L-Fragebogen (European Quality of Life 5 Dimension 3 Level Version) ist ein standardisierter Test zur Messung von Patient-reported Outcomes (Mook et al.). Der Test besteht aus fünf Dimensionen „Beweglichkeit/Mobilität“, „Für sich selbst Sorgen“, „Alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“, „Angst/Niedergeschlagenheit“ mit je einem Item und fünf Antwortstufen (1-5 Levels) „Keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, nicht in der Lage“ beziehungsweise „Keine Schmerzen, Leichte Schmerzen, mäßige Schmerzen, große Schmerzen, extreme Schmerzen“ und „nicht ängstlich oder deprimiert“, „ein wenig ängstlich oder deprimiert“, „mäßig ängstlich oder deprimiert“, „sehr ängstlich oder deprimiert“, „extrem ängstlich oder deprimiert“ umfasst (ebenda). Die visuelle Analogskala (EQ VAS 0-100) und das deskriptive EQ-5D-5L-System sind Bestandteil des EQ-5D-5L-Fragebogens (ebenda). Bei der Auswertung des Fragebogens wird jeder Dimension, je nach Antwort des Patienten, ein Level 1 - 5 zugeordnet, wodurch sich dann eine Zahlenkombination ergibt, die mittels eines Algorithmus in den EQ-5D-5L-Index übertragen wird (US Agency for Healthcare Research and Quality, 2005).

4.5 Fragebogen zur Lebensqualität bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (CAT)

Der CAT (COPD Assessment Test) ist ein Testverfahren, bei dem die Patienten zwischen 8 Items wählen können. Jedes Item ist in einer Skala von „0“ bis „5“ gegliedert, wobei 0 einem Fehlen der Symptome und 5 einem hohen Symptomgrad entspricht. Insgesamt können maximal 40 Punkte und minimal 0 Punkte erreicht werden. Ein höherer Punktwert geht mit einer reduzierten Lebensqualität einher. Abgefragt wurden Husten, Verschleimungsgrad, Brustenge, Atemnot bei Treppensteigen, Einschränkung bei häuslichen Tätigkeiten, Bedenken das Haus zu verlassen, Schlaf, Energie. Der COPD Assessment Test ist ein standardisiertes Testverfahren zur Messung der COPD (Jones et al., 2009).

4.6 Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischen Lungenerkrankungen (CLDQ-D)

Der CLDQ-D (Chronic Liver Disease Questionnaire Deutsch) umfasst 32 Items und nutzt für eine Likert-Skala „immer, meistens, häufig, wiederholt, manchmal, selten oder nie“. Der CLDQ-D nutzt 6 Dimensionen zur Datenerfassung: Schwäche (Fatigue), Abdominale Schmerzen (Abdominal pain), Emotionale Funktion (Emotional function), Systemische Symptome (Systemic symptoms), Aktivität (Activity), Sorgen (Worry) (Dan et al., 2007). Zusätzlich zu den Fragen, die mittels der Likert-Skala beantwortet werden können, wurde gezielt die dichotome Frage (ja versus nein) gestellt, ob eine Organspende angenommen werden würde.

4.7 Zusätzliche Fragen zur Lebensqualität

Für die Fragestellung dieser Arbeit waren besonders die Items „Sind Sie in psychologischer Behandlung?“, „Hätten Sie gern psychologische Begleitung?“ relevant, die dichotom (ja versus nein) beantwortet werden konnten. Des Weiteren wurden die dichotomen Fragen „Gehen Sie zum Lungensport?“ und „Fühlen Sie sich gut über Ihre Erkrankung informiert?“ ermittelt.

4.8 Angaben zur gesundheitlichen Situation

Die Patienten wurden gebeten, zusätzliche Angaben zu ihrer gesundheitlichen Situation zu erteilen. Es wurde nach dem Subtyp des Alpha-1-Antitrypsinmangels mit der Option (ZZ, SZ, seltene Mutation, MZ oder unbekannt) sowie den aktuellen Lungenwerten (FEV1% Forcierte expiratorisches Volumen, FEV1/VC Tiffeneau-Index, RV% Residualvolumen, DLCO% Diffusionskapazität) und Leberwerten (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin) gefragt. Als zusätzliche Angabe wurden die Patienten nach möglichen Komorbiditäten jeweils dichotom (ja versus nein) gefragt. Für die Fragestellung waren vor allem das Item „Angststörung“, „Depression“, „Asthma“ und „Depression“ relevant. „Welchen Schwerpunkt hat ihr Alpha-1-Antitrypsinmangel?“ konnte mit „Lunge, Leber, Haut, andere oder unbekannt“ beantwortet werden. Die dichotomen Fragen (ja versus nein) „Werden Sie substituiert (mit Alpha-1-Antitrypsin)?“ und „Erhalten Sie Sauerstoff?“ sowie die Frage nach einer anerkannten Schwerbehinderung (ja versus nein, gegebenenfalls welcher Grad der Behinderung) diente der dezidierten Evaluation des Patienten-Ist-Zustandes zum Erhebungszeitpunkt.

4.9 Angaben zur persönlichen Situation der Probanden

Zur Ermittlung individueller Personendaten wurden die Patienten nach dem Alter, Geschlecht („männlich“, „weiblich“, „divers“), Größe, Gewicht, höchster Bildungsabschluss sowie dem aktuellen Erwerbsstatus („Frühverrentung wegen Alpha-1-Antitrypsinmangel“, „regulär pensioniert“, „in Vollzeit, Teilzeit oder Haushalt tätig“, „nicht erwerbstätig oder nicht im Haushalt tätig“) gefragt.

4.10 Statistische Methoden und Datenauswertung

Zur Auswertung und zum Generieren der Grafiken wurde die Software IBM SPSS Statistics Version 29.0.2.0 (20) verwendet, die Verschriftlichung der Ergebnisse sowie die Tabellenmodifikation erfolgte jeweils mit Hilfe von Microsoft Word Version 16.81. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die statistische Unabhängigkeit respektive einen (signifikanten) Unterschied zwischen den erwarteten und beobachteten Häufigkeiten zu

evaluieren. Das Signifikanzniveau wurde für die gesamte Erhebung auf $\alpha < 0,05$ definiert, bei hochsignifikanten Werten entsprechend $\alpha < 0,001$. Die interne Konsistenz (internal consistency) Cronbach's alpha beträgt $>0,70$ für jede unidimensionale Skala oder Subskala, die Test-Retest-Reliabilität für den Interklassen-Korrelations-Koeffizient beträgt $>0,70$. Bei den Fragebögen handelt es sich um subjektive Patientenselbstauskünfte. Zum Teil wurde die Erhebung von den jeweiligen Patienten aus nicht bekannten Gründen abgebrochen oder im Fall der klinischen Fragestellungen gelegentlich inadäquat ausgefüllt. Zum Vergleich des Vorliegens einer Depression respektive Angststörung bei AATD-Patienten mit der Normalbevölkerung wurde an zwei Stellen der eindimensionale Chi-Quadrat-Test verwendet, um zusätzlich zur rein deskriptiven Betrachtung eine mögliche Signifikanz zu untersuchen. Demnach wurde mit Hilfe der 12-Monats-Prävalenz für Angststörung und Depression in Deutschland für das Jahr 2017 und 2021, publiziert von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), eine für das AATD-Patientenkollektiv erwartbare Prävalenz berechnet und mit dem beobachteten Häufigkeiten verglichen. Die Pearson-Korrelation wurde genutzt, um zwei quantitative Merkmale hinsichtlich ihres statistischen linearen Zusammenhanges zu untersuchen. Wurde die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt, also wenn $<20\%$ der Zellen der Kontingenztafeln eine Häufigkeit kleiner 5 aufwiesen oder die minimale Häufigkeit <1 war, wurde der Exakte Test nach Fisher genutzt. Des Weiteren wurde zur linearen Regressionsanalyse mittels der vorwärts gerichteten Wald-Methode vorgegangen, die Werte wurden je mit dem p-Wert und dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

4.11 Umgang mit fehlenden Werten

Es kam vor, dass Probanden aus nicht näher definier- oder rekonstruierbaren Gründen die Fragebögen partiell nicht adäquat ausgefüllt hatten respektive einzelne Items oder Dimensionen gar nicht beantworteten. Eine Systematik, weshalb Items nicht beantwortet wurden, konnte nicht erkannt werden. Es kam ebenfalls vor, dass Patienten nach Aufruf des Links in der Einladung die Befragung abbrachen. In der Betrachtung wurde unter Rücksprache mit dem Betreuer sowie der Statistikerin bei der Berechnung nach „Pairwise Deletion“ sowie sofern praktikabel auch „Missing-Data-Ignored“-Prozedere verfahren. Eine kritische Reflexion zu den

Gründen, weshalb die Befragung von Probanden spontan abgebrochen wurde, ist Gegenstand der Diskussion und wird im Diskussionsteil separat thematisiert beziehungsweise adressiert.

5. Ergebnisse

Deskriptive Stichprobenanalyse

Das mittlere Alter der AATD-Patienten lag bei 59 Jahren (SD= 13, Range 13-94, n= 351), die Mehrzahl der Patienten hatte den AATD-Subtyp ZZ (n= 279, 59%). 241 (51%) Patienten hatten eine AATD mit Lungenschwerpunkt, 33 (7%) Patienten hatten einen Leberschwerpunkt an, 35 (7%) sowohl einen Lungen als auch einen Leberschwerpunkt.

5.1. Anteil von Angststörungen bei Patienten mit AATD

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv handelte es sich um Patienten mit einem Alpha-1-Antitrypsinmangel, wobei bei der Auswertung der Betrachtung der Angststörung die AATD-Subtypen nicht explizit einzeln betrachtet wurde. Die Frage nach der Angststörung wurde im Rahmen des Fragenteils „Angaben zu Ihrer gesundheitlichen Situation“ erfragt. Ob eine Angststörung vorliege, wurde von insgesamt 352 Patienten (50,4%) beantwortet, 346 Patienten (49,6%) gaben keine Antwort. Betrachtet werden im Folgenden die gültigen Stimmen der Patienten, die die Frage adäquat beantworteten. Demnach gaben von den 352 Patienten, die die dichotome Frage (Angststörung ja versus nein) beantwortet hatten, 50 Patienten (14,2%) an, eine Angststörung zu haben (Abbildung 3). 302 Patienten (85,8%) gaben keine Angststörung an (vgl. Tabelle 4)

Angststörung	
Ja	Nein
50	302
14,2%	85,8%

Tabelle 4: Prävalenz von Angststörungen bei Patienten mit AATD

Kreisdiagramm Prozent von Angststörung:

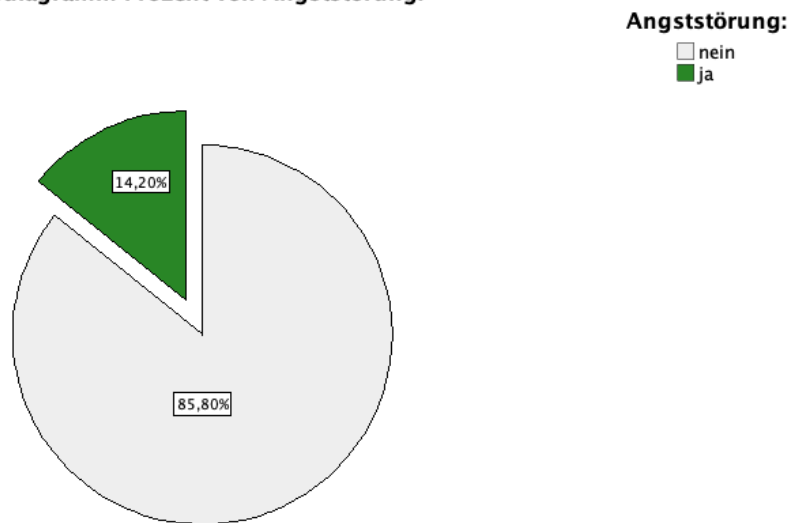


Abbildung 3: Verteilung von Angststörungen bei AATD-Patienten

5.2 Anteil von Depressionen bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATD)

Von den 698 AATD-Patienten wurde das Item „Depression“ insgesamt von 353 Patienten (50,6%) beantwortet, dementsprechend fehlten 345 Antworten (49,4%) im System. Zur Betrachtung wurden folglich nur die gültigen Stimmen gewertet, also die Patienten, die die dichotome Frage (ja versus nein) zur Depression beantworteten. Von diesen 353 Patienten gaben 55 Patienten (15,6%) an, eine Depression zu haben (vgl. Tabelle 5 und Abbildung 4). Die Patienten wurden für die Betrachtung der Depression nicht in AATD-Subtypen unterteilt. Die vorliegenden Daten beziehen sich explizit auf die Gesamtkohorte Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel.

<i>Depression</i>	
Ja	Nein
55	298
15,6%	84,4%

Tabelle 5: Prävalenz von Depression bei AATD-Patienten

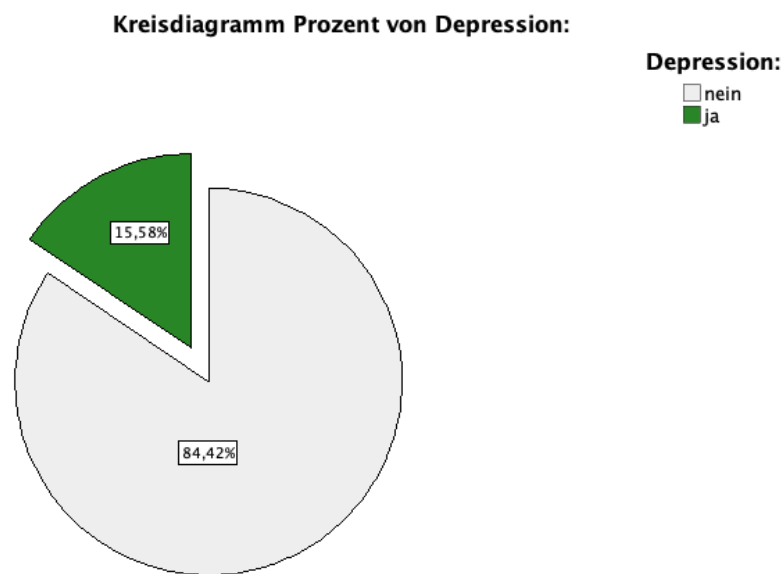


Abbildung 4: Verteilung von Depressionen bei AATD-Patienten

5.3 Frage 2: Anteil von Angststörung oder Depression bei Patienten mit einem AATD im Vergleich mit der Normalbevölkerung

Bei Frage 2 ist ein Vergleich der 12-Monats-Prävalenz des Vorliegens einer Angststörung sowie einer Depression der Normalbevölkerung mit der AATD-Patientenkohorte vorzunehmen, folgende Zahlen wurden für den Vergleich genutzt:

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN):

Angststörung: 15,4% (2017)

Depression 8,2% (2021)

5.3.1 Frage 2 Teil 1: Depression

15,6% der Probanden mit AATD der Online-Studie gaben an, an Depressionen zu leiden. Im Vergleich zu den Angaben der 12-Monatsprävalenz der DGPPN von 8,2% im Jahr 2021, ist erkennbar, dass die Probanden mit AATD deutlich häufiger von Depression betroffen waren, als die von der DGPPN erhobene bundesweite 12-Monatsprävalenz erwarten ließe.

Hier wurde zusätzlich zur rein deskriptiven Analyse ein eindimensionaler Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Im Fall der Depression ist mit Hilfe des eindimensionalen Chi-Quadrat-Tests erkennbar, dass Patienten mit einem AATD signifikant häufiger eine Depression angaben als der durchschnittliche Bundesbürger.

<i>Depression</i>			
	Beobachtetes N	Erwartetes N	Residuum
Nein	298	324,0	-26,0
Ja	55	29,0	26,0
Σ	353		
N = Anzahl			

Tabelle 6: Vergleich Prävalenz Depression innerhalb Studienkollektiv (beobachtetes N) mit bundesweiter Prävalenz (erwartetes N)

Nach der 12-Monatsprävalenz der DGPPN für Depression wäre im AATD-Patientenkollektiv der Online-Studie bei gültigen Antworten von insgesamt 353 Probanden, eine Prävalenz von 29,0 zu erwarten. Tatsächlich lag die beobachtete Anzahl (beobachtetes N) im AATD-Patientenkollektiv der Online-Studie bei 55 (vgl. Tabelle 6).

<i>Depression</i> <i>Eindimensionaler Chi-Quadrat Test</i>	
Chi-Quadrat	25,397
Signifikanz (asymptotisch)	<0,001
*Bei 0 Zellen werden weniger als 5 Häufigkeiten erfüllt. Kleinste erwartete Häufigkeit 29,0	

Tabelle 7: Eindimensionaler Chi-Quadrat-Test für Depression (Kollektiv) und Depression (bundesweit)

Der eindimensionale Chi-Quadrat-Test ergab für das Vorliegen einer Depression bei Patienten mit AATD eine asymptotische Signifikanz von <0,001 (p-Wert 0,05). Damit ist das Ergebnis hoch signifikant (vgl. Tabelle 7). Demnach gaben Patienten mit einem AATD signifikant häufiger an, an einer Depression erkrankt zu sein als der Bundesdurchschnitt.

5.3.2 Frage 2 Teil 2: Angststörung

14,2% der Probanden mit AATD der Online-Studie gaben an, an Angststörungen zu leiden. Die Angaben der 12-Monatsprävalenz der DGPPN im Jahr 2017 zeigte eine 12-Monatsprävalenz der Angststörung von 15,4%, das deutsche Ärzteblatt nannte für das gleiche Jahr eine 12-Monatsprävalenz von 15,3%. 353 Probanden der Online-Studie beantworteten die Frage nach der Angststörung, wobei 14,2% der Probanden angaben, an Angststörungen zu leiden. Im Vergleich zur 12-Monatsprävalenz im Bundesdurchschnitt von 15,4%, lag eine Angststörung im Patientenkollektiv mit AATD weniger häufig vor. Als weitergehende Betrachtung wurde der eindimensionale Chi-Quadrat-Test zu Hilfe gezogen.

Angststörung			
	Beobachtetes N	Erwartetes N	Residuum
Nein	303	293,0	10,0
Ja	50	60,0	-10,0
Σ	353		
N = Anzahl			

Tabelle 8: Vergleich Prävalenz Angststörung innerhalb Studienkollektiv (beobachtetes N) mit bundesweiter Prävalenz (erwartbares N)

Bei einer 12-Monatsprävalenz von 15,4% wären bei einer Anzahl von 353 beantworteten Fragen mindestens 60 Probanden mit Angststörung erwartbar gewesen. Tatsächlich ergab sich eine deutlich geringere Anzahl, wie Tabelle 8 suggeriert. Demnach gaben 50 Probanden an, an einer Angststörung zu leiden. Unter Verwendung des eindimensionalen Chi-Quadrat-Test betrug die asymptotische Signifikanz 0,156 und war damit größer als der gewählte p-Wert von $<0,05$. Somit konnte gezeigt werden, dass die AATD-Patienten der Online-Studie nicht signifikant häufiger an einer Angststörung erkrankten als der Bundesdurchschnitt.

5.4 Frage 3:

5.4.1 Frage 3 Teil 1: Angststörung

Mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Das Ergebnis der exakten Signifikanz betrug 0,470 und war damit größer als der gewählte p-Wert $<0,05$. Damit hatten Probanden mit einer pulmonalen Manifestation des AATD nicht signifikant häufiger eine Angststörung als Probanden mit hepatischer Manifestation des AATD.

5.4.2 Frage 3 Teil 2 Depression:

Zur Testung der Signifikanz wurde das statistische Verfahren des Chi-Quadrat-Tests angewandt. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte dabei keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die zweiseitige asymptotische Signifikanz lag bei 0,218 bei einem Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 3,049 und ist damit größer als der gewählte p-Wert von $<0,05$. Probanden mit vorwiegend pulmonaler Manifestation des AATD hatten nicht signifikant häufiger eine Depression als Probanden mit einer hepatischen Manifestation des AATD.

5.5 Frage 5: Wünschen sich Patienten mit AATD und Depression oder Angststörung häufiger eine psychologische Begleitung als Patienten ohne Depression oder Angststörung

Von den 50 Probanden, die angaben, an einer Angststörung zu leiden, beantworteten 45 Probanden die Frage, ob eine psychologische Begleitung gewünscht sei. Demnach wünschten sich 62,2% der Patienten mit einer Angststörung eine psychologische Begleitung, 37,8% der Probanden mit Angststörung nicht. Tabelle 9 zeigt ferner, dass 20,8% der Probanden, die keine Angststörung angaben, sich dennoch eine psychologische Begleitung wünschten, damit jeder fünfte Proband. Die zweiseitige asymptotische Signifikanz war dabei kleiner als 0,001 (p-Wert <0,001), womit eine hohe Signifikanz vorlag. Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass sich signifikant mehr Probanden (vgl. Tabelle 10), die eine Angststörung angaben, auch eine psychologische Begleitung wünschten als Probanden ohne Angststörung.

Angststörung	Hätten Sie gern eine psychologische Begleitung?	
	Nein	Ja
Nein	232 79,2%	61 20,8%
Ja	17 37,8%	28 62,2%

Tabelle 9: Angststörung und Wunsch nach psychologischer Begleitung

Chi-Quadrat-Tests		
<i>Angststörung/Wunsch nach psychologischer Begleitung</i>		
	Wert	Asymptotische Signifikanz
Pearson-Chi-Quadrat	34,473	<0,001
Kontinuitätskorrektur	32,371	<0,001
Likelihood-Quotient	30,275	<0,001
* 0 Zellen (0,0 %) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Minimale erwartete Häufigkeit 11,85		

Tabelle 10: Signifikanztestung Angststörung/Wunsch nach psychologischer Begleitung

Von den 55 Probanden mit Depression beantworteten 49 die Frage, ob sie gern eine psychologische Begleitung hätten. 69,4% der Probanden mit Depression wünschte sich eine psychologische Begleitung, 30,6% nicht. Von den Probanden, die keine Depression angaben, wünschten sich 19,7% eine psychologische Begleitung, ergo jeder fünfte Proband.

Depression	Hätten Sie gern eine psychologische Begleitung?	
	Nein	Ja
Nein	233 80,3%	57 19,7%
Ja	15 30,6%	34 69,4%

Tabelle 11: Depression und Wunsch nach psychologischer Begleitung

Tabelle 12 zeigt die zweiseitige asymptotische Signifikanz, welche kleiner als 0,001 ist (p-Wert <0,001), weshalb ein hoher Grad an Signifikanz vorliegt (vgl. Tabelle 12). Probanden, die eine Depression angaben, wünschten sich demnach signifikant häufiger eine psychologische Begleitung als AATD-Patienten ohne Depression, wobei hervorzuheben bleibt, dass sich ferner fast jeder fünfte Proband ohne Depression eine psychologische Begleitung wünschte, was Tabelle 11 veranschaulicht.

Chi-Quadrat-Tests		
<i>Depression/Wunsch nach psychologische Begleitung</i>		
	Wert	Asymptotische Signifikanz
Pearson-Chi-Quadrat	34,473	<0,001
Kontinuitätskorrektur	32,371	<0,001
Likelihood-Quotient	30,275	<0,001
0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,85		

Tabelle 12: Signifikanztestung/Wunsch nach psychologischer Begleitung

5.6 Psychologische Behandlung von AATD-Patienten mit Angststörung

Von den 50 Patienten mit Angststörung hatten 48 die Frage beantwortet, ob sie sich in psychologischer Behandlung befanden. 37,5% dieser Probanden mit Angststörung befanden sich demnach in psychologischer Behandlung, 62,5% nicht. Probanden ohne Angststörung befanden sich zu einem Großteil (93,6%) nicht in psychologischer Behandlung, wobei 6,4% angaben, sich psychologisch behandeln zu lassen.

Zur Signifikanztestung wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Das Ergebnis war mit $<0,001$ kleiner als der angenommene p-Wert von $<0,001$ und war damit hochsignifikant. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test konnte berechnet werden, dass Patienten, die eine Angststörung angaben, sich signifikant häufiger in psychologischer Behandlung befanden als Patienten mit AATD aber ohne Angststörung (zweiseitige asymptotische Signifikanz $<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat 42,934, Likelihood-Quotient 30,450 p-Wert 0,05).

5.7 Psychologische Behandlung von AATD-Patienten mit Depression

Von den 55 Probanden mit Depression beantworteten 53 die Frage, ob sie sich in psychologischer Behandlung befinden. Von den AATD-Patienten mit Depression gaben 22 (41,5%) an, sich in psychologischer Behandlung zu befinden, 31(58,5%) der Patienten mit Depression befanden sich demnach nicht in psychologischer Behandlung. Von den Probanden ohne Depression beantworteten 295 die Frage, dabei gaben 17 (5,8%) der Probanden ohne Depression an, psychologische Behandlung in Anspruch zu nehmen, der größere Anteil 278 (94,2%) nahm keine psychologische Behandlung in Anspruch.

Die Signifikanztestung ergab, dass Probanden, die eine Depression angaben, sich signifikant häufiger (zweiseitige asymptotische Signifikanz $<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat 57,693, p-Wert $<0,001$) in psychologischer Behandlung befanden als Patienten mit AATD, aber ohne Depression.

5.8 Patientenbewertung individueller Aspekte der Lebensqualität anhand ausgewählter Dimensionen und Items des EQ-5D-5L

Die Frage nach der Beweglichkeit/Mobilität wurde von 467 Probanden beantwortet, Abbildung 5 veranschaulicht die Daten als Balkendiagramm. Die Dimension Beweglichkeit/Mobilität umfasst 5 Variablen: „keine“, „leichte“, „mäßige“, „große Probleme herumzugehen“ sowie „nicht in der Lage herumzugehen“. 209 (44,75%) der Patienten gaben an, keine Probleme zu haben, herumzugehen. 84 (17,99%) hatten demnach leichte, 96 (20,56%) mäßige und 75 (16,06%) hatten große Probleme, umherzugehen. 0,4% der Probanden gaben an, dass sie gar nicht in der Lage waren, herumzugehen. In Summe ergab sich damit, dass 55,25% der Patienten, damit mehr als jeder zweite AATD-Patient, mindestens leichte Probleme hatte, sich zu bewegen. Beschränkt auf das Vorhandensein zumindest einer leichten Einschränkung der Beweglichkeit, waren 16,06% der AATD-Patienten stark eingeschränkt und ferner in ihrer Beweglichkeit stark limitiert. Des Weiteren wurde im Hinblick auf die Fragestellung betrachtet, inwieweit AATD-Patienten mit einer Depression ihre Fähigkeit zur Bewegung bewerteten. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse konnte ermittelt werden, dass sich das Risiko für eine Depression mit jedem höheren Level an Bewegungseinschränkung (beispielsweise ein Anstieg von „keine Probleme“ auf „leichte Probleme umherzugehen“) um das jeweils 1,8-fache erhöhte (OR 1,831; 95%-Konfidenzintervall 1,688 - 2,367; p-Wert <0,001).

106 (38,5%) der AATD-Patienten hatten keine Mobilitätsprobleme, 53 (19,3%) der Patienten mit AATD-Lungenschwerpunkt hatten leichte, 59 (21,5%) mäßige, 55 (20,0%) schwere Probleme, sich zu bewegen. 2 AATD-Patienten mit Lungenschwerpunkt waren nicht in der Lage, umherzugehen. Zur weitergehenden Betrachtung wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. AATD-Patienten, die eine Lungenmanifestation angegeben haben, hatten signifikant häufiger auch Probleme, umherzugehen im Vergleich zu Patienten mit einem anderen AATD-Schwerpunkt (exakte Signifikanz: 0,008, Likelihood-Quotient 0,010; gewählter p-Wert: <0,05). 35 (52,2%). Patienten, die einen Leberschwerpunkt angaben, hatten keine Mobilitätsprobleme, 25 (22,4%) waren leicht, 11 (16,4%) mäßig und 6 (9,0%) schwer in ihrer Bewegung limitiert. Als weitergehende Betrachtung wurde untersucht, ob und wie sich die Bewegungsfähigkeit auf AATD-Patienten mit Angststörung auswirkt. Eine Regressionsanalyse zeigte, dass das Risiko für AATD-Patienten, die in ihrer Bewegung eingeschränkt waren, mit dem jeweils höheren Level an Bewegungseinschränkung (beispielhafter Anstieg von „keine Probleme“ auf „leichte Probleme herumzugehen“) je ein

1,878-fach erhöhtes Risiko aufwiesen, eine Angststörung zu entwickeln (OR 1,878; 95%-Konfidenzintervall 1,435- 2,456; $p < 0,001$).

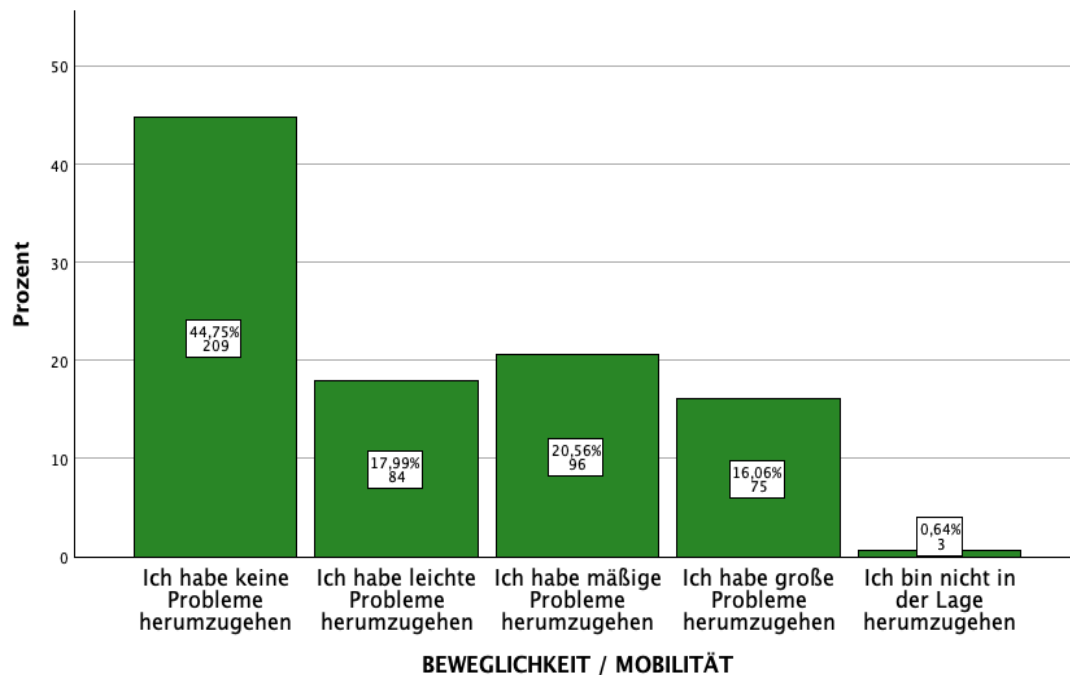


Abbildung 5: Beweglichkeit und Mobilität

Selbstversorgung

Die Frage nach der Selbstversorgung wurde von 466 Probanden beantwortet. 316 (67,81%) Patienten gaben an, keine Probleme zu haben, sich zu waschen oder sich anzuziehen. Leichte Probleme hatten 63 (13,52%) der Probanden, mäßige 53 (11,37%) und 31 (6,65%) hatten große Probleme sich zu waschen oder anzuziehen. Mindestens leichte Probleme, für sich selbst zu sorgen hatten demnach 32,18% der Patienten mit AATD. 3 (%) der Probanden gaben zudem an, nicht in der Lage zu sein, sich zu waschen oder anzuziehen. 42 AATD-Patienten mit Lungenschwerpunkt hatten leichte Probleme, 34 Patienten hatten mäßige und 24 große Probleme, sich zu versorgen. In der Gruppe der AATD-Patienten mit Lebermanifestation gaben 7 an, leichte Versorgungsschwierigkeiten zu haben, 6 Patienten hatten mäßige und 2 Patienten große Probleme, sich zu versorgen.

Alltägliche Tätigkeiten

463 Probanden (67,3%) hatten die Frage nach den alltäglichen Tätigkeiten (Studium, Arbeit, Hausarbeit, Familienaktivität etc.) beantwortet, 235 Daten (33,7%) fehlten, wurden für die Betrachtung ferner exkludiert. 168 (36,29%) der Probanden gaben an, keine Probleme bei alltäglichen Tätigkeiten zu haben. Mindestens leichte Probleme bei alltäglichen Tätigkeiten gaben 23,11% der Probanden an, mäßige 24,62%, große Probleme 14,47%. 1,52% der Probanden waren nicht in der Lage, ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. Demnach hatten 63,72% Einschränkungen, ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. Das Risiko, eine Depression zu entwickeln, erhöhte sich um das mehr als Zweifache mit jedem höheren Level an Einschränkungen in Bezug auf die alltäglichen Tätigkeiten (beispielsweise ein Anstieg von „keine Einschränkungen“ auf „leichte Einschränkungen in Alltag“) (OR 2,006; 95%-Konfidenzintervall 1,509 – 2,456; $p < 0,001$). Bei AATD-Patienten, die Einschränkungen in den alltäglichen Tätigkeiten angaben, konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Depression mit steigendem Grad an Einschränkungen mittels Regressionsanalyse ermittelt werden (OR 2,008; 95%-Konfidenzintervall 1,530 – 2,635; $p < 0,001$).

Grad der Behinderung

371 (53,2%) Probanden beantworteten die Frage, ob ein Grad der Behinderung vorliege. Bei 244 (65,77%) der Probanden lag demnach ein anerkannter Grad der Behinderung vor (GdB), also bei mehr als jedem dritten Probanden. Weiterführend dazu wurde, gezeigt durch Abbildung 6, der aktuelle Erwerbsstatus erfragt, wobei 355 Probanden die Frage beantworteten (50,9%), 343 Daten (49,1%) fehlen beziehungsweise wurden nicht beantwortet.

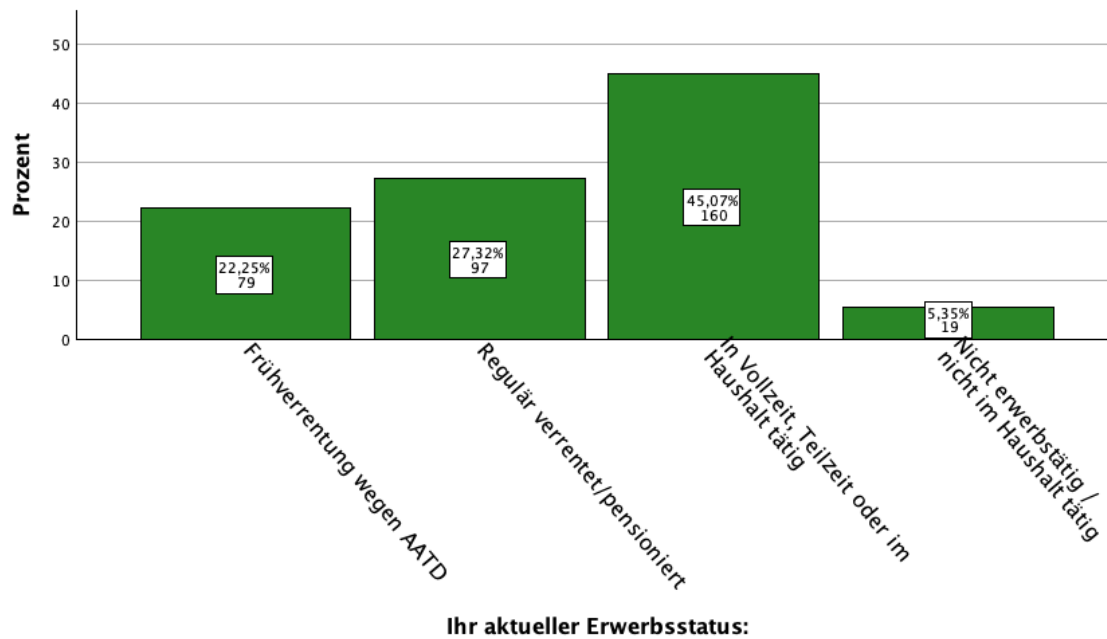


Abbildung 6: Aktueller Erwerbsstatus

Die Grafik zeigt, dass 79 Personen (11,3%) angaben, aufgrund des AATD frühverrentet zu sein, ergo jeder zehnte Patient. Im Haushalt, Vollzeit oder Teilzeit waren zum Erhebungszeitpunkt 160 (22,9%) der Patienten mit AATD tätig, regulär pensioniert oder verrentet waren 97 Patienten (13,9%). Nicht erwerbstätig waren 19 Patienten mit AATD, Gründe dafür sind nicht bekannt und wurden ferner auch nicht erfasst. Als weitergehende Betrachtung wurde ermittelt, ob bei AATD-Patienten, die eine Frühverrentung wegen des AATD angaben, auch ein Grad der Behinderung vorlag. So hatten 77 aufgrund des Alpha-1-Antitrypsinmangels frühverrenteten Patienten (97,5%) einen Grad der Behinderung. Von den Patienten, die regulär pensioniert oder verrentet waren, gaben 68 (70,1%) an, auch einen Grad der Behinderung zu haben. Bei den nicht erwerbstätigen Patienten hatten 15 (78,9%) und 73 (45,9%) in Teilzeit arbeitende Patienten einen Grad der Behinderung. Eine durchgeführte Signifikanztestung ergab, dass Patienten, die aufgrund des AATD frühverrentet wurden, hochsignifikant häufiger auch einen Grad der Behinderung aufwiesen als Patienten, die entweder noch arbeiteten oder nicht erwerbstätig waren (Asymptotische Signifikanz <0,001, p-Wert <0,001). 197 Patienten mit AATD-Lungenschwerpunkt hatten einen Grad der Behinderung. Die Signifikanztestung zeigte, dass AATD-Patienten mit Lungenschwerpunkt hochsignifikant häufiger

(Asymptotische Signifikanz $<0,001$, p-Wert $<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat 15,060) auch einen Grad der Behinderung angeben, als AATD-Patienten, die einen anderen Manifestationslokus.

Schmerz/Körperliche Beschwerden

462 Probanden hatten die Frage nach Schmerzen/Körperliche Beschwerden beantwortet (vgl. Abbildung 7). 170 Probanden (36,80%) gaben an, keine Schmerzen oder Beschwerden zu empfinden. 154 (33,33%) verspürten leichte Schmerzen oder Beschwerden, 104 (22,51%) mäßige und 31 (6,71%) starke Schmerzen oder Symptome. Extreme Schmerzen oder Beschwerden hatten demnach 0,65% der Probanden. In Summe gaben also 62,55% der Probanden mit einem AATD an, Beschwerden oder Schmerzen zu empfinden. Ein Zustand, der die Lebensqualität beeinträchtigen kann. Von den AATD-Patienten mit Lungenmanifestation gaben 162 Patienten (59,1% der Lungenpatienten) an, leichte bis mäßige Schmerzen zu empfinden. 19 Patienten mit Lungenmanifestation hatten starke Schmerzen oder Beschwerden. Im Vergleich dazu hatten 50,7% der Leberpatienten mit AATD leichte bis mäßig stark ausgeprägte Schmerzen respektive Beschwerden. Das Risiko, eine Depression zu entwickeln stieg mit jedem nächsthöheren Schmerzlevel (beispielsweise: Anstieg von „keine Schmerzen“ auf „leichte Schmerzen“) um das 2,3-fache (OR 2,162; 95%-Konfidenzintervall 1,570 – 2,978; $p < 0,001$).

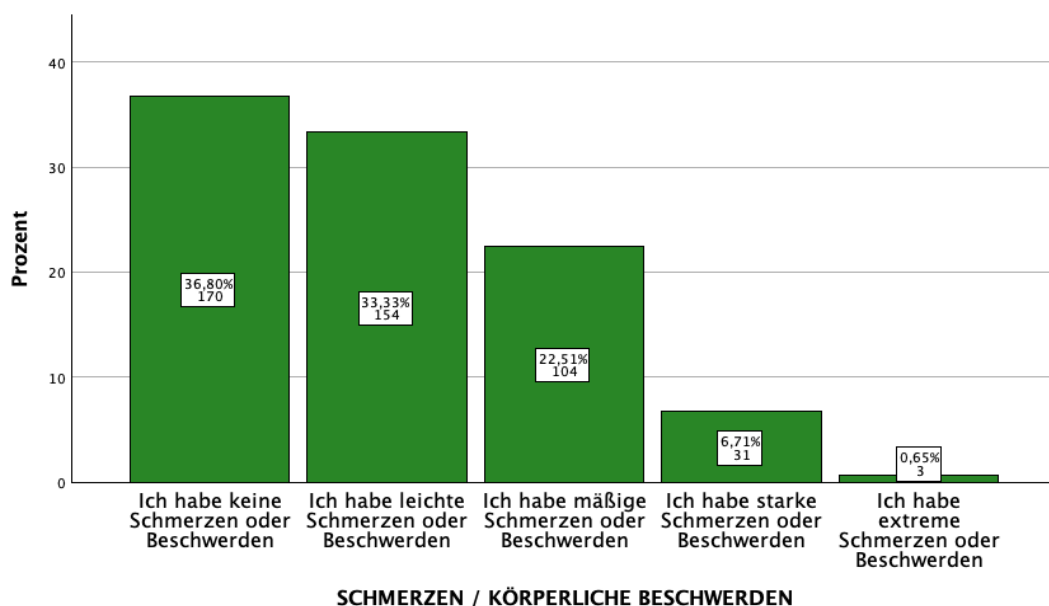


Abbildung 7: Schmerzen und körperliche Beschwerden

Eine weitere Regressionsanalyse ergab, dass sich bei AATD-Patienten mit jeder höheren Schmerzstufe (beispielhaft Anstieg von „kein Schmerz“ auf „leichte Schmerzen“) das Risiko, eine Angststörung zu entwickeln, um mehr als das Zweifache erhöhte. (OR 2,335; 95%-Konfidenzintervall 1,688 – 3,228; $p < 0,001$).

Angst/Niedergeschlagenheit

Die Frage nach der Angst/Niedergeschlagenheit wurde von 463 Probanden beantwortet, 235 gaben keine Angabe. Eindrücklich ist, dass sich 156 Probanden (33,69%) ein wenig und 84 (18,14%) mäßig ängstlich oder deprimiert fühlten. Ein wenig bis mäßig ängstlich fühlten sich demnach 51,83% der Probanden, damit mehr als jeder zweite Patient mit einem AATD. Weitere 23 Probanden (4,97%) gaben an, sehr ängstlich oder deprimiert zu sein, 7 waren extrem ängstlich oder deprimiert (1,51%). Mittels einer Regressionsanalyse konnte berechnet werden, dass das Risiko für eine Depression bei AATD-Patienten mit zunehmendem Anstieg von subjektiv empfundener Angst/Niedergeschlagenheit pro Angstlevel (beispielhaft Anstieg von „keine Angst“ auf „ein wenig ängstlich“) um das mehr als sechsfache stieg. (OR 6,443; 95%-Konfidenzintervall 4,039 – 10,279; $p < 0,001$). In Abbildung 8 wurden ferner die angegebenen Patientendaten betreffend das Vorhandensein von Angst respektive Niedergeschlagenheit mit Hilfe eines Balkendiagrammes dargestellt.

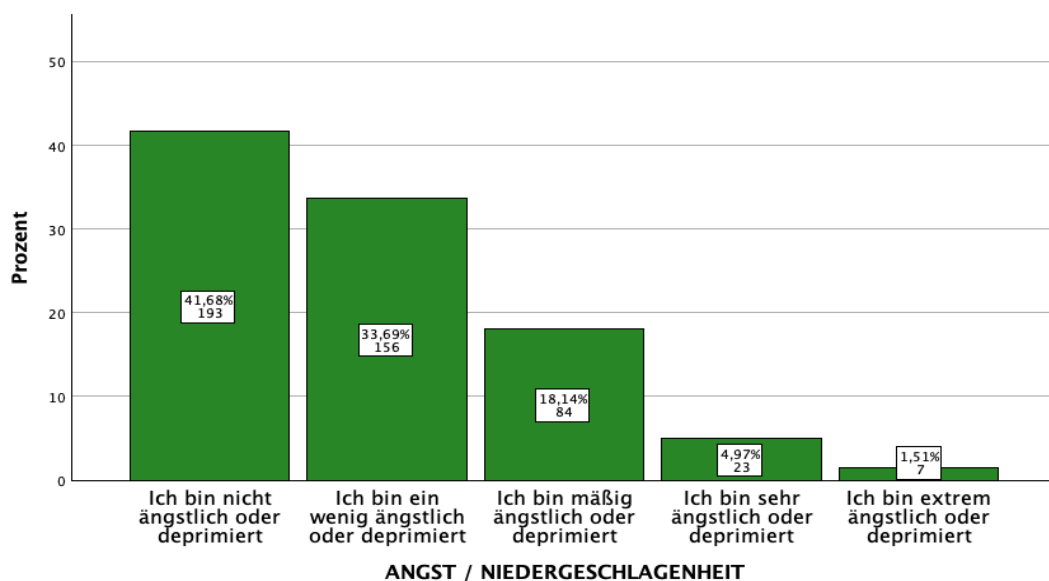


Abbildung 8: Angst und Niedergeschlagenheit

COPD und Angststörung:

Des Weiteren wurde betrachtet, ob AATD-Patienten mit einer COPD häufiger eine Angststörung entwickelten als AATD-Patienten ohne COPD. Von den 216 AATD-Patienten, die eine COPD eigenanamnestisch als Komorbidität angaben, führten 42 (19,4%) eine Angststörung an. Von den AATD-Patienten, die keine COPD angaben, hatten 7 (5,3%) eine Angststörung.

Tabelle 13 veranschaulicht die statistische Testung der Signifikanz in Bezug auf COPD und Angststörung. Zur Evaluierung der Ergebnisse wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nachgewiesen, dass Patienten mit einer COPD im Vergleich zu der Patientengruppe ohne COPD signifikant häufiger eine begleitende Angststörung aufwiesen. Der Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 13,543 und die zweiseitige asymptotische Signifikanz von kleiner $<0,001$ (p-Wert $<0,001$) zeigten, dass hierbei ein hochsignifikantes Ergebnis vorlag (vgl. Tabelle 13).

Chi-Quadrat-Tests		
<i>COPD/Angststörung *</i>		
	Wert	Asymptotische Signifikanz
Pearson-Chi-Quadrat	13,543	$<0,001$
Kontinuitätskorrektur	12,400	$<0,001$
Likelihood-Quotient	15,326	$<0,001$
* 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 18,59.		

Tabelle 13: Signifikanztestung COPD und Angststörung

COPD und Depression

41 AATD-Patienten mit COPD (19,0%) gaben an, eine Depression entwickelt zu haben, 13 Patienten ohne COPD hatten eine Depression angegeben. 119 Patienten hatten weder eine Depression noch eine COPD. 175 COPD-Patienten gaben keine Depression an.

Es wurde untersucht, ob AATD-Patienten, die eine COPD aufweisen häufiger eine Depression angeben als AATD-Patienten ohne COPD. Zur statistischen Überprüfung der Signifikanz wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, zur Übersicht dient hier Tabelle 14.

Chi-Quadrat-Tests		
<i>COPD/Depression *</i>		
	Wert	Asymptotische Signifikanz
Pearson-Chi-Quadrat	5,213	<0,022
Kontinuitätskorrektur	4,549	<0,033
Likelihood-Quotient	5,506	<0,019
* 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 20,48		

Tabelle 14: Signifikanztestung COPD und Depression

Bei einem Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 5,213 und einer zweiseitigen asymptotischen Signifikanz von 0,022 (p-Wert <0,05), liegt ein signifikantes Ergebnis vor. Ergo lag bei den AATD-Patienten, die eine COPD angegeben hatte, signifikant häufiger auch eine Depression vor als bei AATD-Patienten, die keine COPD angaben (siehe Tabelle 14).

Asthma und Angststörung

Von den 98 AATD-Patienten, die eine Asthma-Erkrankung angaben, hatten 12 Patienten (12,2%) eine Angststörung. 244 Patienten gaben an, kein Asthma zu haben, wovon 31 Patienten (12,7%) eine Angststörung aufwiesen. Ein durchgeführter Chi-Quadrat-Test sollte ermitteln, ob AATD-Patienten mit einer Asthma-Erkrankung häufiger auch eine Angststörung angaben als AATD-Patienten ohne Asthma.

Die bei dem Chi-Quadrat-Test ermittelte zweiseitige asymptotische Signifikanz betrug 0,908 und war damit größer als der gewählte p-Wert von 0,05. Demnach hatten AATD-Patienten mit Asthma nicht signifikant häufiger auch eine Angststörung als AATD-Patienten ohne Asthma.

16 AATD-Patienten (16,5%), die Asthma als Komorbidität angaben, hatten auch eine Depression. Bei den AATD-Patienten ohne Asthma gaben 32 Patienten (13,1%) eine Depression an. Es wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Wert betrug 0,679, die zweiseitige asymptotische Signifikanz betrug 0,410 (gewählter p-Wert $<0,05$), womit das Ergebnis nicht signifikant war. AATD-Patienten mit Asthma hatten demnach nicht signifikant häufiger auch eine Angststörung als AATD-Patienten ohne Asthma.

6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Primärziel, das Vorhandensein von Depressionen und Angststörungen sowie einzelne Aspekte der allgemeinen Lebensqualität zu untersuchen. Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten mit Lungenerkrankungen, insbesondere COPD und Lungenemphysemen, weisen oft auch aufgrund ihrer klinischen Symptomatik eine gewisse Anfälligkeit für Angststörungen auf (Beiko, Woodford et al.; 2019). Depression und Angststörung sind zwei häufige und zuweilen unterdiagnostizierte Komorbiditäten, insbesondere bei COPD, die zu einer Reduzierung der Lebensqualität beitragen können (Yohannes, Alexopoulos; 2014).

Im vorliegenden Patientenkollektiv hatten 15,58% der Patienten zusätzlich zu dem Alpha-1-Antitrypsinmangel eine Depression, 14,20% gaben eine Angststörung an. Eine 2021 publizierte Studie zum Thema Depression und Angststörung in Bezug auf die Lungenfunktion von AATD-Patienten (Morbeen, Ross et al.; 2021) unterstützt die Ergebnisse dieser Arbeit insofern, dass 16,4% der Probanden mit einem PiZZ/PiZ0 und PiSZ eine Depression oder Angststörungen aufwiesen (Morbeen, Ross et al.; 2021). Basis der Erhebung von Morbeen et al. war ein Patientenkollektiv aus dem „UK ADAPT AATD Registry“, das analog zum „Deutschen Alpha-1-Antitrypsinmangel-Register“ Patienten mit AATD listet (Morbeen et al., 2021). Morbeen et al. nutzten Daten von insgesamt 746 Patienten mit AATD (PiZZ, PiSZ, PiZ0). In der Auswertung für diese Arbeit wurden die Patientendaten jedoch nicht in Subgruppen differenziert. Die Prävalenz der Depression und Angststörung der Studie von Morbeen et al. lag mit 0,82% für den Fall der Depression und 1,2% für den Fall der Angststörung nur leicht über den Werten des Kollektivs der für diese Arbeit zugrundeliegende Studie.

Ein Alpha-1-Antitrypsinmangel geht mit dem hohen Risiko einher, je nach Manifestation und Subtypus, eine Leber- oder Lungenerkrankung wie COPD oder Lungenemphyseme zu entwickeln (Fregonese, Stolk 2008; Stoller, Hupertz et al.; 2006/2023). Insbesondere die hohen Werte der Prävalenz von Depression in der Kohorte der AATD-Patienten unserer Online-Studie unterstreicht die Relevanz eines regelhaften Screenings der häufig unter- respektive fehldiagnostizierten Komorbidität Depression (Hegerl, Mergl et al.; 2014) bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel. Morbeen et al. führten die Fragestellung der Komorbiditäten Depression/Angststörung weiter und inkludierten in ihrer Publikation Daten, wonach 61% der AATD-Patienten mit Angststörung in der Gruppe der PiZZ/PiZ0-Gruppe und 72% der Patienten in der PiSZ-Gruppe Antidepressiva, Anxiolytika oder Tranquilizer wie Citalopram,

Fluoxetin, Sertralin oder Diazepam einnahmen (Morbeen et al., 2021). Die Frage nach der Medikation wurde in der Online-Studie nicht erhoben, die Daten Morbeens et al. ermöglichen aber Rückschlüsse auf die medikamentöse Patientenversorgung und helfen, ein dezidiertes Bild der Ist-Situation von AATD-Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten zu genießen.

Ob und inwieweit die Pharmakotherapie der Depression und Angststörung im Rahmen einer psychiatrisch-psychologischen Begleitbehandlung oder beispielsweise durch eine Versorgung durch Haus- und Familienärzte der Patienten verordnet wurde, ist in der Publikation Morbeens et al. jedoch nicht ersichtlich, ist aber für die Betreuung der AATD-Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen als solche relevant. Oft genügt eine alleinige Pharmakotherapie nicht zur Therapie einer Depression oder Angststörung aus, eine Kombinationstherapie aus Psychotherapie und Pharmatherapie konnte ein besseres Patientenoutcome zeigen (Olfson, Marcus et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit konnte unterstützend zur Studie von Fregonese et al. (2008) und Stoller et al. (2006/2023) statistisch ermittelt werden, dass bei Patienten, die zusätzlich zu dem AATD eine COPD aufwiesen, statistisch signifikant häufiger auch eine Depression vorlag im Vergleich zur Patientengruppe ohne COPD. Ferner gaben COPD-Patienten signifikant häufiger auch eine begleitende Angststörung an als andere AATD-Patienten ohne COPD. Inwieweit die AATD-Patienten mit Depression oder Angststörung von einer begleitenden Psychopharmakon-Therapie profitiert hätten, stellt ein nicht unwesentlicher Faktor einer „ganzheitlicheren“ symptomadaptierteren AATD-Therapie dar und sollte perspektivisch durch weiterführende Studien unbedingt untersucht beziehungsweise evaluiert werden.

Ob AATD-Patienten medikamentös mit Psychopharmaka behandelt wurden und inwieweit sich eine solche Behandlung auf die Antworten der Patienten auswirkte, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht ermittelt werden. Es kann jedoch angenommen werden, dass es gewisse Bias in Bezug auf Items betreffend Emotionalität und Sorgen gegeben hat, die sich insbesondere bei Patienten mit Angstzuständen oder Depressionen in der Eigenanamnese durchaus in der Beantwortung der Items zeigten. So könnte angenommen werden, dass AATD-Patienten, die Depressionen angaben, allerdings bereits mit einem Antidepressivum wie beispielsweise Escitalopram therapiert wurden, sich weniger niedergeschlagen fühlten als vor der Intervention mit Psychopharmaka. Ob und inwieweit diese Bias in die Gesamtbetrachtung einfließen, kann aufgrund fehlender Daten (es wurden keine Daten zur Therapie mit Psychopharmaka erhoben) nicht ermittelt werden. Es bleibt allerdings hervorzuheben, dass AATD-Patienten mit

Depression durch eine begleitende Therapie mit Psychopharmaka sowie Psychotherapie in ihrer Lebensqualität und Management ihrer Symptomlast unterstützt werden könnten.

Chronische Lungenerkrankungen wie COPD, Asthma bronchiale und Bronchiektasie können die Entwicklung einer Depression oder Angststörung begünstigen (Ryu, Chun et al., 2010), was sich wiederum beispielsweise durch Therapiezusatzkosten und Arbeitsausfälle unmittelbar auf die sozioökonomische Gesamtsituation der Patienten und das Gesundheitssystem auswirken kann (Beiko, Strange et al. 2019; Karl, Holle et al., 2017). Die Auswertung der Daten für diese Arbeit ergab, dass der Einfluss des AATD sowie dessen Begleiterkrankungen in weite Bereiche des alltäglichen Lebens der AATD-Patienten erkennbar waren. So gaben in Summe 62,55% der Probanden mit einem AATD an, mindestens leichte Beschwerden oder Schmerzen zu empfinden. 79 (22,25%) Patienten, damit also mehr als jeder zehnte Patient, war zudem aufgrund des AATD frühverrentet. Eine Zusatzfrage betreffend die genaue medizinischen Diagnose als Begründung der Arbeitsunfähigkeit respektive Frühverrentung hätte durchaus relevante zusätzliche Informationen geboten, war allerdings nicht Gegenstand des Fragenkatalogs, weshalb an der Stelle keine genauere Aussage zur medizinischen Diagnose (COPD, Leberzirrhose, Lungenemphyseme etc.) in Bezug auf die Frühverrentung getroffen werden kann.

Die Beobachtungsstudie von Luisetti et al. 2015 befasste sich mit der „Quality of Life (QoL)“ der AATD-Patienten, die im italienischen AATD-Register gelistet waren und schloss über einen Zeitraum von 1996 bis 2014 insgesamt 422 AATD-Patienten mit PiZZ, PiSZ oder einer seltenen Mutationen jeweils mit schwerem Alpha-1-Antitrypsinmangel ein. Die Hauptergebnisse der Studie Luisettis et al. zielen auf eine höhere Sensibilität der behandelnden Ärzte, insbesondere in Bezug auf die Diagnosestellung eines AATD und die damit häufig einhergehenden gesundheitlichen Limitationen von AATD-Patienten (Luisetti et al., 2014). Beiko et al. (2019) konkludiert im Paper „anxiety in a population tested for alpha-1 antitrypsin deficiency“, dass Angst in der AATD-Patientengruppe respektive positiv auf AATD getestete Personen verbreitet sei. Demnach wirkten sich laut Beiko et al. auch die Sozioökonomie der Patienten auf das Vorliegen von Angst aus. Hervorzuheben ist an der Stelle, dass in dieser Arbeit unterstützend zur These Beikos et al. gezeigt werden konnte, dass 51,83% der Probanden, also mehr als jeder zweite Patient, sich mindestens wenig bis mäßig ängstlich fühlt.

In der transeuropäischen Studie von P.W. Jones et al (2010) wurden 1817 COPD-Patienten aus sieben europäischen Staaten inkludiert (87% stable disease, 13% exazerbiert), wobei

konkludiert wurde, dass sich im zeitlichen Verlauf Lebensqualität und Gesundheitsstatus signifikant reduzierten. Schwäche und Fatigue waren bereits im GOLD I erkennbar, 70% der COPD-Patienten mit leichten Symptomen hatten bereits bei leichten Anstrengungen Dyspnoe, so hatten 74% der COPD-Patienten mit moderaten COPD-Symptomen Probleme, umherzugehen. In unserer Studienpopulation hingegen gaben 61,0% der AATD-Patienten an, Schwierigkeiten bei dem Gehen respektive beim Bewegen zu haben. Allerdings muss gesagt werden, dass die Patienten in der Studie von P.W. Jones von einem Investigator befragt wurden und nicht, wie die Patienten in unserer Online-Erhebung, via Selbstauskunft antworten mussten. Auch die Patientenkohorte unterschied sich im Hinblick auf das Vorhandensein eines Alpha-1-Antitrypsinmangels von der unseren. Dennoch evident ist die hohe Prävalenz von Bewegungseinschränkung in Bezug auf Patienten mit einer Lungenerkrankung, in dem Fall COPD.

Patientenfragebögen auf Grundlage von Selbstauskünften unterliegen logischerweise gewissen Bias, die aufgrund der Subjektivität der gegebenen Antworten an jener Stelle erwähnt werden muss. Die individuelle Wahrnehmung von Symptomen sowie deren Ausprägungs- respektive Manifestationsgrad können Daten verzerren. Es kam beispielsweise vor, dass Patienten unmittelbar nach Beginn der Befragung die Online-Erhebung abbrachen, Gründe dafür sind nicht rekonstruierbar, können aber wie an vorheriger Stelle bereits erwähnt mannigfaltiger Natur sein. Bei den Antworten zur Komorbidität Depression beziehungsweise Angststörung wurden aufgrund von praktikablen Gründen keine zusätzlichen Fragebögen zur Testung der psychiatrischen Situation der Patienten verwendet. Ein wichtiger und nennenswerter Vorteil von Patientenselbstauskünften ist allerdings, dass der Patient seine individuelle Wahrnehmung selbst bewerten kann und letztlich dementsprechend antworten kann, außerdem können Patientenfragebögen zur Selbstbeantwortung im individuellen Arbeitstempo bearbeitet werden. Es gab bei den Online-Erhebung kein zeitliches Bearbeitungslimit, wobei gleichsam diverse Aspekte und Dimensionen der sowohl psychischen als auch allgemeinen Lebensqualität erfragt wurden.

Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse der Arbeit, insbesondere die hohe Prävalenz von Schmerzen/Beschwerden sowie Angst, unterstreichen die Notwendigkeit einer psychosozialen Begleitung von Patienten mit einem Alpha-1-Antitrypsinmangel und unterstützen vorherige Forschungsarbeiten sowie Publikationen betreffend den Zusammenhang zwischen Depression und Angststörung bei

Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel beziehungsweise damit assoziierte Lungenerkrankungen. Die vorliegende Arbeit und ihre Ergebnisse können als eine Art Antwort auf die Forderung nach einer genaueren Betrachtung der mentalen Gesundheit von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel gewertet werden. Ferner konnten die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit zeigen, dass sich signifikant mehr Patienten mit einer Angststörung auch eine psychologische Begleitung wünschten als Patienten ohne Angststörung.

Mehr als jeder zweite AATD-Patient mit Depressionen wünschte sich in der Online-Studie eine psychologische Behandlung, wobei nur 41,5% der AATD-Patienten mit Depression letztlich auch psychologisch therapiert wurden. Die Diskrepanz zwischen Wunsch nach psychologischer Behandlung und Inanspruchnahme einer psychologischen Begleittherapie zeigt, dass es künftig mehr als nur geboten ist, Patienten mit der Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsinmangels verstärkt auch auf eine begleitende psychiatrische Komorbidität zu screenen. Von ärztlicher Seite aus sollte verstärkt auf Patientenselbsthilfegruppen und Patienteninteressensverbände wie beispielsweise „Alpha 1 Deutschland e.V.“ hingewiesen werden, die in ihrer regen Aufklärungs- und Selbsthilfearbeit wichtige Säulen für eine umfassendere Patientenbetreuung darstellen. Psychische Erkrankungen stellen sowohl die Patienten als auch die Angehörigen nach der für sie ohnehin obskuren Diagnose einer seltenen Erkrankung wie AATD vor mitunter eklatanten psychischen Herausforderungen.

Alpha-1-Antitrypsinmangel, die Erkrankung mit den vielen Gesichtern, trifft die Patienten meist mitten im Leben, die hohe Zahl an AATD-bedingten Frühverrentungen und die hohe Beschwerdelast innerhalb der Patientengruppe unterstreicht das deutlich. Auf eine lange Phase der Unsicherheit, bis letztlich die Diagnose Alpha-1-Antitrypsinmangel gestellt und verifiziert werden kann, folgt häufig eine Zeit der nächsten Unabwägbarkeit, bis sich Symptome einstellen oder die Krankheit an Progredienz gewinnt. Der Prozess bis hin zur finalen Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsinmangels, es sei hierbei erneut auf die hohe Unterdiagnoserate hingewiesen, dauert im Schnitt 5,6 Jahre (Torres-Durán, Lopez-Campos et al., 2018), eine Zeit, die für Patienten verständlicherweise voller Ungewissheit sein kann. Zu konstatieren bleibt, dass sich medizinisches Personal, Mediziner und Angehörige bewusst sein sollten, dass, wie in der Arbeit eruiert, Patienten mit AATD häufig begleitende Angststörungen und Depressionen aufweisen und dass die Diagnose, insbesondere in Bezug auf die Bewältigung des Alltags, der Schmerzen und Beschwerden, weitgehende Einflüsse auf das Leben der Betroffenen hat.

7. Bibliografie

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. (2003). American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(7), 818-900. <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
2. American Thoracic Society; European Respiratory Society. (2003). American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(7), 818-900. <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
3. Bals, R. (2010). Alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(5), 629-633. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>
4. Beiko, T., & Strange, C. (2019). Anxiety and depression in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency: current insights and impact on quality of life. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, 959-964.
5. Beiko, T., Woodford, D., & Strange, C. (2019). Anxiety in a population tested for alpha-1 antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 54(Suppl. 63), PA5399. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA5399>
6. Biedermann, A., & Köhnlein, T. (2006). Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD: Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 103(26).
7. Casas, F., Blanco, I., Martínez, M. T., Bustamante, A., Miravittles, M., Cadenas, S., ... Lara, B. (2015). Indications for Active Case Searches and Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Treatment for Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Pulmonary Obstructive Disease: An Update. *International Journal of Spanish Respiratory Society of Pulmology and Thoracic Surgery*, 51(4), 185-192. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509> (ABBILDUNG 3)
8. Cazzola, M., Stolz, D., Rogliani, P., & Matera, M. G. (2020). Alpha-1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *European Respiratory Review*, 29(155).
9. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP); Deutsche Atemwegsliga e.V. (2018 und 2023). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Abgerufen von [<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009>]

10. Edgar, R. G., Patel, M., Bayliss, S., Crossley, D., Sapey, E., & Turner, A. M. (2017). Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: A systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 1295-1308. <https://doi.org/10.2147/COPD.S130440>
11. Fregonese, L., & Stolk, J. (2008). Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3, 16. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-16>
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2023). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD.
13. Guo, P., Li, R., Piao, T. H., Wang, C. L., Wu, X. L., & Cai, H. Y. (2022). Pathological mechanisms and targeted drugs of COPD. *International Journal of COPD*, 17, 1565-1575.
14. Herold, G., Gindele, R., Hammer, G. M., & Hof, H. (2021). *Innere Medizin* (S. 355ff). Selbstverlag.
15. Herold, G., Gindele, R., Hammer, G. M., & Hof, H. (2023). *Innere Medizin* (S. 1850-1860, Abb. 4). Selbstverlag.
16. Hetz, C., Zhang, K., & Kaufman, R. J. (2020). Mechanisms, regulation and function of the unfolded protein response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(8), 421-438.
17. <https://alpha1-deutschland.org/alpha-1-zentren>, aufgerufen am 1.03.2024
18. <https://www.orpha.net/de/disease/detail/60>, aufgerufen am 23.03.2023
19. Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., et al. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt*, 85, 77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>
20. Jones, P. W., Brusselle, G., Dal Negro, R. W., Ferrer, M., Kardos, P., Levy, M. L., ... & Banik, N. (2011). Health-related quality of life in primary care patients across Europe with varying severity of COPD. *Respiratory Medicine*, 105(1), 57-66
21. Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., & Kline Leidy, N. (2009). Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*, 34(3), 648-654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
22. Karl, F., Holle, R., Bals, R., et al. (2017). Costs and health-related quality of life in Alpha-1-Antitrypsin Deficient COPD patients. *Respiratory Research*, 18, 60. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-05438-x>

23. Kelly, E., Greene, C. M., Carroll, T. P., McElvaney, N. G., & O'Neill, S. J. (2011). Alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine CME*, 4, 1-8. Elsevier Ltd.
24. Kunik, M. E., Roundy, K., Veazey, C., Soucek, J., Richardson, P., Wray, N., & Stanley, M. A. (2005). Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*, 127(4), 1205-1211.
25. Lorincz, R., & Curiel, D. T. (2020). Advances in alpha-1 antitrypsin gene therapy. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 63(5), 560-570.
26. Luisetti, M., Ferrarotti, I., Corda, L., Ottaviani, S., Gatta, N., Tinelli, C., ... Balbi, B. (2015). Italian Registry of Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: General Data and Quality of Life Evaluation. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12(Suppl 1), 52-57. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1023393>.
27. Miravittles, M., Dirksen, A., Ferrarotti, I., et al. (2017). European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 50, 1700610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
28. Mobeen, F., Edgar, R. G., Pye, A., Stockley, R. A., & Turner, A. M. (2021). Relationship between depression and anxiety, health status and lung function in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*, 18(6), 621-629. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1991904>
29. Mook, J. (2008). *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 18(5), 245-249. doi:10.1055/s-0028-1082329
30. Müller, K., Utzig, M. J., Junius, S. J., Strnad, P., Vogelmeier, C. F., Krawczyk, M., Greulich, T., Koller, M., & Bals, R. (2024). Development of a patient reported outcome measurement for individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Manuscript in preparation
31. Nationale Versorgungsleitlinie COPD. (2021). 2. Auflage, 2021, Version 1.
32. Olfson, M., & Marcus, S. C. (2010). National trends in outpatient psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10040570>
33. Ryu, Y. J., Chun, E. M., Lee, J. H., & Chang, J. H. (2010). Prevalence of depression and anxiety in outpatients with chronic airway lung disease. *Korean Journal of Internal Medicine*, 25(1), 51-57. <https://doi.org/10.3904/kjim.2010.25.1.51> (Epub 2010 Feb 26. PMID: 20195403; PMCID: PMC2829416).
34. Sandhaus, R. A., Strange, C., Zanichelli, A., Skalfvoll, K., Koczulla, A. R., & Stockley, R. A. (2020). Improving the lives of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15, 3313-3322.

35. Silverman, E., & Sandhaus, R. (2009). Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *New England Journal of Medicine*, 360, 2749-2757. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0900449>
36. Spektrum.de. (ohne Jahr). Proteinase-Inhibitoren. In Lexikon der Biologie. Abgerufen von <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/proteinase-inhibitoren/54127> am 23.01.23.
37. Stallberg, B., Janson, C., Larsson, K., et al. (2018). Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 28(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0101-y>
38. Stoller, J. K., Huppertz, V., & Aboussouan, L. S. (2006, aktualisiert am 1. Juni 2023). Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
39. Tejwani, V., Nowacki, A. S., Fye, E., Sanders, C., & Stoller, J. K. (2019). The impact of delayed diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: The association between diagnostic delay and worsened clinical status. *Respiratory Care*, 64(8), 915-922.
40. Torres-Durán, M., Lopez-Campos, J. L., Barrecheguren, M., Miravittles, M., & Martinez-Delgado, B. (2018). Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(114).
41. Vogelmeier, C., Buhl, R., Burghuber, O., Criée, C.-P., Ewig, S., Godnic-Cvar, J., ... Worth, H. (2018). S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) (AMWF-Register Nr. 020/006).
42. Wise, R. A. (2022). Alpha-1-Antitrypsinmangel. *MSD Manual Online*. <https://www.msdmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-related-disorders/alpha-1-antitrypsin-deficiency>
43. Yohannes, A. M., & Alexopoulos, G. S. (2014). Depression and anxiety in patients with COPD. *European Respiratory Review*, 23, 345-349. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007813>

Quellen: Methodenteil Zwischenbericht (CSL-Zwischenbericht vom 25.09.2023)

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2020; 382: 1443–1455. doi:10.1056/NEJMra1910234
2. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, et al. Protocol for the EARCO Registry:

- a pan-European observational study in patients with $\alpha(1)$ -antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res* 2020; 6. doi:10.1183/23120541.00181-2019
3. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *JAMA* 2018; 319: 483–494. doi:10.1001/jama.2017.21903
 4. Food and Drug Association. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures [Use in medicinal product development to support labelling claims]. Internet: <https://www.fda.gov/media/77832/download>; Stand: 18.09.2020
 5. Fayers P, Machin D. Quality of Life. The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes. 2. Aufl. New York, NY: John Wiley & Sons; 2013
 6. Müller K, Knüttel H, Greulich T, Lammert F, Strnad P, Vogelmeier C, Wilkens M, Bals R, Koller M. Patient-related outcome measure (PROM) for assessing quality of life (QoL) in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD): a systematic review protocol. Universität Regensburg; 2021. doi:10.5283/epub.50810
 7. Mokkink LB, Prinsen CAC, Patrick DL, Alonso J, Bouter LM, Vet HCW de, Terwee CB. COSMIN Study Design checklist for patient-reported outcome measurement instruments (2019). Im Internet: https://www.cosmin.nl/wpcontent/uploads/COSMIN-study-designing-checklist_final.pdf; Stand: 25.09.2023
 8. Mokkink LB, Prinsen CAC, Patrick DL, Alonso J, Bouter LM, Vet HCW de, Terwee CB. COSMIN methodology for systematic reviews of patient-reported outcome measures (PROMs). user manual. Im Internet: https://cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-syst-review-for-PROMs-manual_version-1_feb-2018.pdf; Stand: 31.05.2021
 9. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15: 155–163. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
 10. Mokkink LB, Vet HCW de, Prinsen CAC, et al. COSMIN Risk of Bias checklist for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures. *Qual Life Res* 2018; 27: 1171–1179. doi:10.1007/s11136-017-1765-4
 11. Simon D, Kriston L, Loh A, et al. Confirmatory factor analysis and recommendations for improvement of the Autonomy-Preference-Index (API). *Health Expect* 2010; 13: 234–243. doi:10.1111/j.1369-7625.2009.00584.x

Quellen: Methodenteil zitiert aus Studienprotokoll (finale Version 30.07.2022)

1. Bernhard, Nikolas; Lepper, Philipp M.; Vogelmeier, Claus; Seibert, Martina; Wagenpfeil, Stefan; Bals, Robert; Fährdrich, Sebastian (2017): Deterioration of quality of life is associated with the exacerbation frequency in individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency - analysis from the German Registry. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 12, S. 1427–1437. DOI: 10.2147/COPD.S130925.
2. Calvert, Melanie; Kyte, Derek; Mercieca-Bebber, Rebecca; Slade, Anita; Chan, An-Wen; King, Madeleine T. et al. (2018): Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. In: *JAMA* 319 (5), S. 483–494. DOI: 10.1001/jama.2017.21903.
3. Celli, Bartolome R.; Cote, Claudia G.; Marin, Jose M.; Casanova, Ciro; Montes de Oca, Maria; Mendez, Reina A. et al. (2004): The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. In: *The New England journal of medicine* 350 (10), S. 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
4. Fährdrich, Sebastian; Biertz, Frank; Karch, Annika; Kleibrink, Björn; Koch, Armin; Teschler, Helmut et al. (2017): Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. In: *Respiratory research* 18 (1), S. 171. DOI: 10.1186/s12931-017-0655-1.
5. Fährdrich, Sebastian; Herr, Christian; Greulich, Timm; Seibert, Martina; Lepper, Philipp M.; Bernhard, Nikolas et al. (2015): Sex differences in alpha-1-antitrypsin deficiency lung disease-analysis from the German registry. In: *COPD* 12 Suppl 1, S. 58–62. DOI: 10.3109/15412555.2015.1023785.
6. Fayers, Peter; Machin, David (2013): *Quality of Life. The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes*. 2., Auflage. New York, NY: John Wiley & Sons.
7. Food and Drug Association (Hg.) (2009): *Guidance for industry. Patient-reported outcome measures. Use in medicinal product development to support labelling claims*. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/media/77832/download>, zuletzt geprüft am 18.09.2020.
8. Giavarina, Davide (2015): Understanding Bland Altman analysis. In: *Biochimica medica* 25 (2), S. 141–151. DOI: 10.11613/BM.2015.015.

9. Greulich, Timm; Altraja, Alan; Barrecheguren, Miriam; Bals, Robert; Chlumsky, Jan; Chorostowska-Wynimko, Joanna et al. (2020): Protocol for the EARCO Registry: a pan-European observational study in patients with $\alpha(1)$ -antitrypsin deficiency. In: *ERJ open research* 6 (1). DOI: 10.1183/23120541.00181-2019.
10. Koller, M.; Hjermsstad, M. J.; Tomaszewski, K. A.; Tomaszewska, I. M.; Hornslien, K.; Harle, A. et al. (2017): An international study to revise the EORTC questionnaire for assessing quality of life in lung cancer patients. In: *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (11), S. 2874–2881. DOI: 10.1093/annonc/mdx453.
11. Koo, Terry K.; Li, Mae Y. (2016): A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. In: *Journal of chiropractic medicine* 15 (2), S. 155–163. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
12. Mokkink, L. B.; Prinsen, C. A. C.; Patrick, D. L.; Alonso, J.; Bouter, L. M.; Vet, H. C. W. de; Terwee, C. B. (2018): COSMIN methodology for systematic reviews of patient-reported outcome measures (PROMs). user manual. Online verfügbar unter https://cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-syst-review-for-PROMs-manual_version-1_feb-2018.pdf, zuletzt geprüft am 31.05.2021.
13. Prinsen, C. A. C.; Vohra, S.; Rose, M. R.; Boers, M.; Tugwell, P.; Clarke, M. et al. (2016): Guideline for selecting outcome measurement instruments for outcomes included in a Core Outcome Set. Hg. v. COSMIN. Online verfügbar unter <https://cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-guideline-selecting-outcome-measurement-COS.pdf>, zuletzt geprüft am 31.05.2021.
14. Revicki, Dennis; Hays, Ron D.; Cella, David; Sloan, Jeff (2008): Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. In: *Journal of clinical epidemiology* 61 (2), S. 102–109. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.03.012.
15. Terwee, Caroline B.; Mokkink, Lidwine B.; Knol, Dirk L.; Ostelo, Raymond W. J. G.; Bouter, Lex M.; Vet, Henrica C. W. de (2012): Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 21 (4), S. 651–657. DOI: 10.1007/s11136-011-9960-1.

8. Publikationen

Karolina Müller, Michael Justin Utzig, Sarah Jasmin Junius, Pavel Strnad, Claus Franz Vogelmeier, Marcin Krawczyk, Timm Greulich, Michael Koller, Robert Bals:

Development of a patient reported outcome measurement for individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. In preparation (2024).

Danksagung

Hiermit danke ich meinem Betreuer und Doktorvater in Personalunion Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals für die überaus großzügige Unterstützung und die Geduld, mich an die Welt des akademischen Arbeitens heranzuführen. Ferner danke ich meinem Doktorvater für das tiefe Vertrauen in mich, eigene Akzente und Ideen vor allem betreffend Entwicklung und Ausgestaltung der Fragestellung zu setzen und mir die Teilnahme an Patiententagungen zu ermöglichen.

Danken möchte ich auch Frau Martina Seibert, insbesondere für die kompetente Hilfe bei Fragen zur Organisation und Frau Dr. phil. Karolina Müller für die gemeinsame Arbeit und die statistische Bearbeitung der Datensätze sowie Frau Dipl. Stat. Gudrun Wagenpfeil für die Unterstützung in Statistikfragen rund um SPSS.

Des Weiteren danke ich meinem Partner, der bei allerlei Sorgen und Problemen bis hin zur Komplettierung der Promotionsarbeit stets hinter mir stand und mir eine große Stütze ist.

Mein größter Dank gilt meinen Großeltern Elke und Reinhold und meinem Onkel Pfr.i.R. Peter. Insbesondere danke ich meiner Großmutter Eva, die mich stets unterstützte.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Anlage 1 zur Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät (Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2 – Eidesstattliche Versicherung)

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise

☒ unentgeltlich

☐ entgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals: Betreuung und Themenauswahl, Doktorvater
2. Dr. phil. Karolina Müller: Datenmanagement/Datenaufarbeitung, Hilfe bei Fragestellung
3. Dipl. stat. Gudrun Wagenpfeil: Hilfe bei Einarbeitung in SPSS, Hilfe bei Datenauswertung
4. Prof. Dr. Michael Koller: Datenmanagement der Studie und Ratschläge für Doktorarbeit
5. Chefsekretariat M5 um Frau Martina Seibert: Terminkoordination, Fahrtkostenerstattung

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Homburg, den 2.05.2024

Unterschrift der/des Promovierenden

Eidesstattliche Versicherung

Belehrung

Die Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes verlangt eine Eidesstattliche Versicherung über die Eigenständigkeit der erbrachten wissenschaftlichen Leistungen. Weil der Gesetzgeber der Eidesstattlichen Versicherung eine besondere Bedeutung beimisst und sie erhebliche Folgen haben kann, hat der Gesetzgeber die Abgabe einer falschen

eidesstattlichen Versicherung unter Strafe gestellt. Bei vorsätzlicher (also wissentlicher) Abgabe einer falschen Erklärung droht eine Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder eine Geldstrafe. Eine fahrlässige Abgabe (also Abgabe, obwohl Sie hätten erkennen müssen, dass die Erklärung nicht den Tatsachen entspricht) kann eine Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder eine Geldstrafe nach sich ziehen. Die entsprechenden Strafvorschriften sind in § 156 StGB (falsche Versicherungen an Eides Statt) und in § 161 StGB (fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt) wiedergegeben.

§ 156 StGB: Falsche Versicherung an Eides Statt

Wer vor einer zur Abnahme einer Versicherung an Eides Statt zuständigen Behörde eine solche Versicherung falsch abgibt oder unter Berufung auf eine solche Versicherung falsch aussagt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

§ 161 StGB: Fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides Statt: (1)

Wenn eine der in den § 154 bis 156 bezeichneten Handlungen aus Fahrlässigkeit begangen worden ist, so tritt Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe ein.

(2) Strafflosigkeit tritt ein, wenn der Täter die falsche Angabe rechtzeitig berichtigt. Die Vorschriften des § 158 Abs. 2 und 3 gelten entsprechend.

Anlage

AATD-Studie:

online Befragung t1

Bitte klicken Sie die Antwort an, die für Sie am meisten zutreffend ist.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen ☐
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen ☐
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen ☐
- Ich habe große Probleme herumzugehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen ☐

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden ☐

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert ☐

Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert

☐

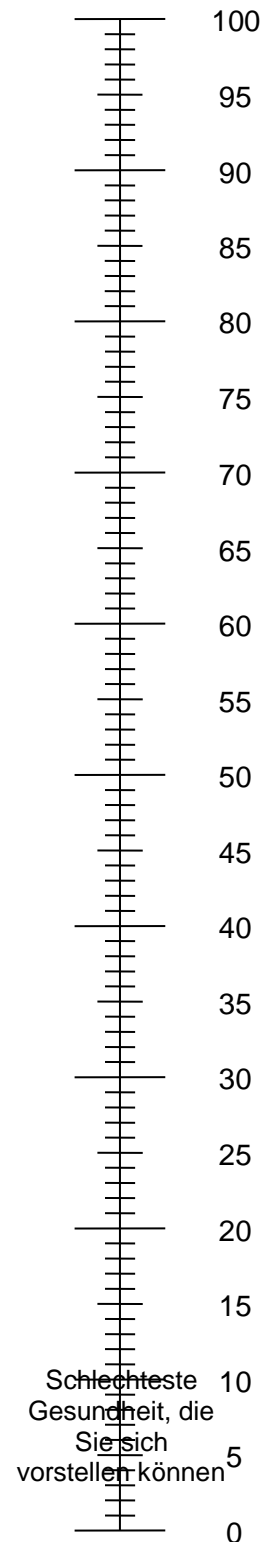
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

☐

Beste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.



Fragebogen zur Lebensqualität bei chronische obstruktiver Lungenerkrankung (CAT)

Bitte geben Sie für jede der folgenden Aussagen an, was **DERZEIT** am besten auf Sie zutrifft.

Ich huste nie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich huste ständig
Ich bin überhaupt nicht verschleimt	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich bin völlig verschleimt
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen
Ich schlafe tief und fest	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest
Ich bin voller Energie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich habe überhaupt keine Energie

Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen (CLDQ-D)

1. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch ein Gefühl, dass ihr Bauch aufgetrieben ist, beeinträchtigt gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

2. Wie häufig haben Sie sich während der letzten 2 Wochen müde oder erschöpft gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

3. Wie häufig haben Sie während der letzten 2 Wochen körperliche Schmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

4. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen tagsüber schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

5. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Bauchschmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

6. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen bei Alltagsaktivitäten durch Kurzatmigkeit eingeschränkt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

7. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen nicht so viel essen können, wie Sie gewollt haben?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

8. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch verringerte Leistungsfähigkeit beeinträchtigt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

9. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Probleme gehabt, schwere Gegenstände hochzuheben oder zu tragen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

10. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen ängstlich gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

11. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen das Gefühl gehabt, dass Ihre Energie nachgelassen hat?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

12. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unglücklich gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

13. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

14. Wie häufig hat es Sie in den letzten 2 Wochen gestört, dass Sie nicht alles haben essen dürfen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

15. Wie oft sind Sie in den letzten 2 Wochen leicht reizbar gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
-------	----------	--------	------------	----------	--------	-----

21. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Muskelkrämpfe gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

22. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Sorgen gemacht, dass sich Ihre Symptome verschlimmern könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

23. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen einen trockenen Mund gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

24. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen niedergeschlagen gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

25. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass sich Ihr Zustand verschlechtern könnte?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

26. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

27. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch Juckreiz geplagt worden?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

28. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass Sie sich nie wieder besser fühlen könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

29. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Gedanken gemacht, ob eine Leber verfügbar ist, falls bei Ihnen eine Lebertransplantation notwendig ist?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Gedanken gemacht, ob eine Lunge verfügbar ist, falls bei Ihnen eine Lungentransplantation notwendig ist?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

Würden Sie eine Organspende annehmen?

☐ ja

☐ nein

Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Lebensfreude verspürt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

Zusätzliche Fragen zur Lebensqualität

Gehen Sie zum Lungensport?

□ ja

☐ nein

Sind Sie in psychologischer Behandlung?

□ ja

☐ nein

Hätten Sie gern eine psychologische Begleitung?

□ ja

☐ nein

Fühlen Sie sich gut über Ihre Erkrankung informiert?

□ ja

☐ nein

Wie gut bilden die Fragebögen, die Sie eben beantwortet haben, Ihre gesundheitliche Situation und Ihr Wohlbefinden ab?

☐ sehr gut

☐ im Großen und Ganzen gut

☐ weniger gut

☐ überhaupt nichtzutreffend

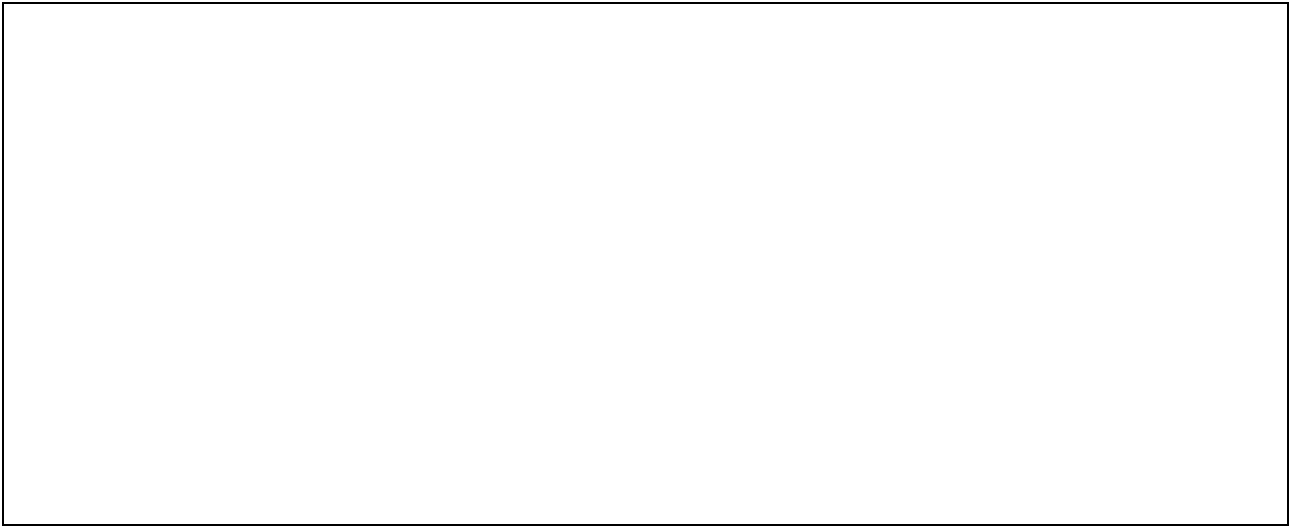
Gibt es Fragen zu Ihrer gesundheitlichen Situation und Ihrem Wohlbefinden, die Sie vermisst haben? ☐ ja ☐ nein

□ ja

☐ nein

Falls ja, welche:

--



ANGABEN ZU IHRER GESUNDHEITLICHEN SITUATION

Wie haben Sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt?

- ☐ 1. Ich habe **keinerlei Beschwerden und keinerlei Einschränkungen** im (beruflichen) Alltag.
- ☐ 2. Ich bin zu normalen Aktivitäten fähig, habe aber **geringe Krankheitsbeschwerden**.
- ☐ 3. Ich bin zu normalen Aktivitäten unter Anstrengung fähig und habe **deutliche Krankheitsbeschwerden**.
- ☐ 4. Ich kann mich selbst versorgen, zur **normalen täglichen Arbeit und Freizeitaktivität** bin ich **nicht fähig**.
- ☐ 5. Ich **benötige einige pflegerische Hilfestellung** (z.B. beim Waschen, Anziehen, essen), bin aber ansonsten selbstständig.
- ☐ 6. Ich **brauche pflegerische Hilfe/Betreuung** und verbringe die meiste Zeit des Tages im Bett.
- ☐ 7. **Mein Allgemeinzustand ist schlechter** als in den vorherigen Punkten (1 bis 6) beschrieben.

In welchem Jahr wurde der Alpha-1-Antitrypsin Mangel diagnostiziert?

__ __ __ __ (YYYY)

Welcher Typ des Alpha-1-Antitrypsin Mangels liegt vor?

- ☐ ZZ ☐ SZ ☐ seltene Mutation ☐ MZ ☐ unbekannt

Kennen Sie Ihre aktuellen Lungenwerte?

☐ ja ☐ nein

Datum des aktuellen Lungenfunktionsbefundes: __ __. __ __. __ __ __ __ (dd/mm/jjjj)

☐ FEV1%: _____ (z.B. 93,5%)

☐ nein

Angststörung

☐ ja

☐ nein

Depression

☐ ja

☐ nein

Welchen Schwerpunkt hat ihr Alpha-1-Antitrypsinmangel?

☐ Lunge

☐ Leber

☐ Haut

☐ andere

☐ unbekannt

Werden Sie substituiert? Augmentation Alpha-1-Antitrypsin

☐ ja

☐ nein

Erhalten Sie Sauerstoff?

☐ ja

☐ nein

Sind Sie transplantiert?

Lunge

☐ ja

☐ nein

Leber

☐ ja

☐ nein

Haben Sie eine anerkannte (Schwer-)Behinderung?

☐ nein

☐ ja, folgender Grad der Behinderung (GDB) liegt vor: __ __ __

ANGABEN ZU IHRER PERSÖNLICHEN SITUATION

Geschlecht ☐ Frau ☐ Mann ☐ divers

Alter ____ Jahre

Größe ____ cm

Gewicht ____ kg

Ihr höchster schulischer Bildungsabschluss

- ☐ ohne Schulabschluss
- ☐ Haupt-(Volks-)schulabschluss
- ☐ Abschluss der polytechnischen Oberschule
- ☐ Realschulabschluss oder gleichwertiger Abschluss
- ☐ Fachhochschul- oder Hochschulreife

Ihr aktueller Erwerbsstatus

- ☐ Frühverrentung wegen AATM
- ☐ regulär verrentet/pensioniert
- ☐ in Vollzeit, Teilzeit oder im Haushalt tätig
- ☐ nicht erwerbstätig / nicht im Haushalt tätig

Tag der Promotion: 06.02.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Riemenschneider

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Retz