

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Patrick Michl)

**Covert hepatische Enzephalopathie - Evaluation der Prävalenz und assoziierter
Faktoren, Prüfung eines schrittweisen diagnostischen Vorgehens und Einfluss
auf die emotionale Befindlichkeit der Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Robin Alexander Greinert
geboren am 26.09.1982 in Herford

Betreuer: PD Dr. med. Alexander Zipprich; PD Dr. med Cristina Ripoll
Gutachter: PD Dr.med. A Zipprich
Prof. Dr. med M. Girndt
PD Dr. med. Ch. Steib (München)

01.12.2015
12.09.2016

Referat

Trotz hoher Prävalenz bei Patienten mit Leberzirrhose und ungeachtet der klinischen Relevanz ist die covert hepatische Enzephalopathie (CHE) unterdiagnostiziert. Zur Diagnosestellung werden bisher vor allem psychometrische Testbatterien mit hohen Personal- und Zeitkosten verwendet. Ein schrittweises diagnostisches Vorgehen könnte diese Kosten optimieren. Die Relevanz der Diagnosestellung betrifft viele unterschiedliche Aspekte des alltäglichen Lebens. Ein Teilaspekt ist der Einfluss der CHE auf die emotionale Befindlichkeit, ein relevanter Bestandteil der Lebensqualität, welcher bisher unklar ist.

Unser Ziel war es die Prävalenz in unserer Population zu bestimmen und zu prüfen, ob die kritische Flimmerfrequenz (CFF), alleine oder in Kombination mit Laborwerten, als erster diagnostischer Schritt geeignet ist. Weiterhin wurde untersucht, ob die CHE einen signifikanten, quantifizierbaren Einfluss auf die emotionale Befindlichkeit hat und dieser durch die Eigenschaftswörterliste 60-S (EWL) quantifiziert werden kann.

Die Studie ist eine retrospektive Analyse einer prospektiv gesammelten und erstellten Datenbank von allen Patienten mit Leberzirrhose, die zwischen Januar 2011 und Januar 2012 vorstellig waren. Alle Patienten die den PSE-Syndrom-Test (PSE), die EWL und eine CFF-Analyse erhielten wurden für die Studie evaluiert. CHE wurde definiert durch einen pathologischen PSE. Parametrische und nichtparametrische Testverfahren wurden nach Variablenverteilung verwendet. Die multivariate Analyse wurde durchgeführt um unabhängige CHE-Prädiktoren zu identifizieren. Mit ROC-Kurven wurden Cut-Off-Werte ermittelt.

Eingeschlossen wurden 117 Patienten mit Leberzirrhose [32 % Frauen, Altersmedian 59 (IQB 48-67), MELD 14 (IQB 11-19), alkoholassoziiert 74 %, CFF 40 Hz (IQB 37-42)]. 70 Patienten hatten eine CHE (60 %). In der multivariaten Analyse wurden MELD [OR 1.13 (95 % CI 1.04-1.21)] und CFF [OD 0.83 (95 % CI 0.74-0.94)] als unabhängige Prädiktoren zur Diagnosestellung identifiziert. Ein CFF Cut-off-Wert von 43 Hz hat einen negativen (NPV) und positiven (PPV) prädiktiven Wert von 84% und 70%. Der MELD-Score mit einem Cut-Off von 24 hat einen NPV und PPV von 91% und 66%. 78% der Patienten mit einem MELD < 24 und einer CFF > 43 Hz hatten keine CHE (14/18) und 86% mit einem MELD > 24 und CFF < 43 Hz hatten CHE (12/14). Somit bräuchten 27,3% der Patienten keine weitere Testung bei einer diagnostischen Genauigkeit von 81%. Die Kombination von MELD und CFF kann genutzt werden um zu entscheiden, welche Patienten weitere Testung in der CHE-Diagnostik benötigen. Weitere Untersuchungen könnten so fast bei einem Drittel der Patienten vermieden werden

In 9 von 15 Subtests, sowie in 5 von 6, der den Subtests übergeordneten, interpretativen Bereiche der EWL zeigten sich signifikante Assoziationen mit der CHE. Patienten mit CHE leiden bereits unter einer alterierten emotionalen Befindlichkeit, deren Aspekte sich mittels der EWL quantifizieren lassen.

Greinert, Robin: Covert hepatische Enzephalopathie - Evaluation der Prävalenz und assoziierter Faktoren, Prüfung eines schrittweisen diagnostischen Vorgehens und Einfluss auf die emotionale Befindlichkeit der Patienten

Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Leberzirrhose	1
1.1.1	Auslösende Faktoren	1
1.1.2	Komplikationen der Leberzirrhose	2
1.1.3	Dekompensation und Prognose	4
1.2	Scores zur Prognoseeinschätzung	5
1.2.1	Child-Pugh-Score	5
1.2.2	Model of End Stage Liver Disease-Score	6
1.3	Hepatische Enzephalopathie	6
1.3.1	Definition, Epidemiologie, klinische Präsentation und Bedeutung	6
1.4	Klassifikationen der hepatischen Enzephalopathie	9
1.4.1	Nach Genese der Leberdysfunktion	9
1.4.2	Nach Schwere und zeitlichem Verlauf	9
1.4.3	West-Haven-Kriterien	10
1.4.4	Overt und covert hepatische Enzephalopathie	11
1.5	Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie	12
1.6	Diagnostik der covert hepatischen Enzephalopathie	13
1.6.1	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test	13
1.6.2	Flimmerfrequenzanalyse	14
1.7	Lebensqualität	16
1.8	Eigenschaftswörterliste 60-S	17
2.	Zielstellung	18
3.	Material und Methoden	19
3.1	Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.2	Erhebung der klinischen Parameter	19
3.3	Laborparameter	19
3.4	Diagnostik der covert hepatischen Enzephalopathie	19
3.4.1	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test	20
3.4.2	Flimmerfrequenzanalyse	23
3.5	Eigenschaftswörterliste 60-S	23
3.6	Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie	25
3.7	Statistik	26
4.	Ergebnisse	27
4.1	Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv	27
4.1.1	Alter und Geschlecht	27
4.1.2	Schweregrad der Leberzirrhose	27
4.1.3	Genese der Leberzirrhose	28
4.1.4	Laborparameter	29
4.2.	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test im Gesamtkollektiv	29
4.3	Flimmerfrequenzanalyse im Gesamtkollektiv	29
4.4	Eigenschaftswörterliste 60-S im Gesamtkollektiv	30

4.4.1	Subtests	30
4.4.2	Bereiche	31
4.4.3	Korrelationen der Bereiche mit etablierten diagnostischen Tests	31
4.5	Patientencharakteristika - Vergleich der Subgruppen	32
4.5.1	Prävalenz der Erkrankung	32
4.5.2	Alter, Geschlecht, Genese und Schweregrad der Leberzirrhose	32
4.5.3	Laborparameter	34
4.6	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test - Vergleich der Subgruppen	35
4.7	Ergebnisse der Flimmerfrequenzanalyse - Vergleich der Subgruppen	35
4.7.1	Überprüfung bereits etablierter Cut-off-Werte	36
4.8	Eigenschaftswörterliste 60-S - Vergleich der Subgruppen	37
4.8.1	Subtests	37
4.8.2	Bereiche	38
4.9	Entwicklung eines schrittweisen diagnostischen Vorgehens	39
4.9.1	Identifizierung unabhängiger Prädiktoren	39
4.9.2	Analyse geeigneter Cut-off-Werte	40
4.9.3	Ergebnisse bei Anwendung in unserer Studienpopulation	42
5.	Diskussion	43
5.1	Prävalenz und Patientencharakteristika	43
5.2	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test	44
5.3	Flimmerfrequenzanalyse	46
5.4	Eigenschaftswörterliste 60-S	48
5.5	Schrittweises diagnostisches Vorgehen	49
5.6	Limitationen	51
6.	Zusammenfassung	53
8.	Literaturverzeichnis	55
9.	Thesen	70

Lebenslauf

Selbständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CHE	covert hepatische Enzephalopathie
CFF	kritische Flimmerfrequenz
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
EWL	Eigenschaftswörterliste 60-S
HE	hepatische Enzephalopathie
HRQOL	Health-Related Quality of Life
HZ	Hertz
INR	International Normalized Ratio
IQB	Interquartilbereich
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
KPT	Kreise-Punktieren-Test
LNT	Liniennachfahrttest
MELD	Model of End Stage Liver Disease-Score
MHE	minimal hepatische Enzephalopathie
NASH	Nichtalkoholische Fettleberhepatitis
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PHEs	Psychometrischer-Hepatischer-Enzephalopathie-Score
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSE	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test
ROC-Analyse	Receiver-operating-curve-Analyse
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
ZST	Zahlensymboltest
ZVT	Zahlenverbindungstest

1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist ein Spätstadium chronischer Lebererkrankungen, welches durch eine diffuse Fibrosierung und Bildung von Regeneratknoten im Lebergewebe gekennzeichnet ist. Es gibt viele verschiedene endogene und exogene Ursachen (Tabelle 1), welche einen Leberschaden induzieren und somit zum gemeinsamen Endstadium der Erkrankung führen.

In den entwickelten Ländern zählen chronischer Alkoholabusus, virale Hepatitiden (B+C), die nichtalkoholische Steatohepatitis, sowie die Hämochromatose zu den häufigsten Ursachen der Zirrhose [1]. Als weitere Ursachen sind der Morbus Wilson, ein α 1-Antitrypsinmangel, die primär biliäre Zirrhose, die primär sklerosierende Cholangitis und das Budd-Chiari-Syndrom zu nennen, jedoch insgesamt mit einem Anteil kleiner 10 %. Bei 10-20 % der Zirrhosen bleibt die Ätiologie unklar, sie werden als kryptogen klassifiziert.

Die geschätzte Prävalenz beträgt 0.7-1.0 % bei einer Inzidenz von etwa 250 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in den westlichen Industrieländern [2]. Nach den Zahlen des Bundesamtes für Statistik starben 2002 18.341 Menschen an den Folgen chronischer Lebererkrankung einschließlich Zirrhose, wobei ca. 50 % der Fälle als alkoholassoziiert gewertet wurden. Der Anteil der Leberzirrhose an der Gesamtmortalität wurde mit 2.2 % aufgeführt.

Nicht nur die hohe Mortalität unterstreicht die Bedeutsamkeit der Erkrankung in unserem Gesundheitssystem, sondern auch das Auftreten von mannigfaltigen Komplikationen im Krankheitsverlauf mit Einschränkung der Lebensqualität [3-8].

1.1.1 Auslösende Faktoren

In der westlichen Welt ist die Hauptursache der Leberzirrhose der chronische Alkoholismus. Eine Einteilung der häufigsten Ursachen in Gruppen umfasst die Kategorien: Toxine, Virushepatitis, Autoimmunhepatitis, hereditäre Erkrankungen und cholestatische Erkrankungen. In der Tabelle 1 erfolgt eine genaue Auflistung der einzelnen Komponenten der genannten Kategorien.

Tabelle 1 Häufigste Ursachen für chronische Lebererkrankungen / Leberzirrhose

Toxine	Virushepatitis	Autoimmun-hepatitis	Hereditär	Cholestatisch
Alkohol	Hepatitis B-Virus	Typ I	Hämochromatose	PBC
Medikamente	Hepatitis C-Virus	Typ II	Morbus Wilson	PSC
Toxisch	Hepatitis D-Virus	Typ III	α 1-Antitrypsinmangel	sekundär biliäre Zirrhose
NASH				

PSC = Primär sklerosierende Cholangitis; PBC = Primär biliäre Cholangitis; NASH = nichtalkoholische Steatohepatitis; (Tabelle modifiziert nach [9])

1.1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Im Verlauf der Erkrankung kann die fortschreitende bindegewebige Veränderung der Parenchymstruktur zu einer Erhöhung des Pfortaderdrucks (portale Hypertension) und zur Leberinsuffizienz führen. Konsekutiv treten funktionelle Einschränkungen in Bereichen der Zirkulation, der Syntheseleistung und Entgiftung auf. Diese beiden Mechanismen - portale Hypertension und Leberinsuffizienz – sind die bedeutendsten Mechanismen in der Entwicklung von Komplikationen im Endstadium der Leberzirrhose.

Die häufigste Komplikation im Verlauf chronischer Lebererkrankungen ist die portale Hypertension. Sie ist definiert durch einen pathologischen Anstieg des portalvenösen Drucks. Der normale Druck in der Pfortader liegt zwischen 1-5 mmHg. Bei Werten oberhalb dieses Bereiches spricht man von portaler Hypertension. Die klinische Signifikanz dieses Druckanstiegs beginnt jedoch häufig erst bei Werten > 10 mmHg, da es erst in diesem Druckbereich zur Ausbildung von Aszites und extrahepatischen Kollateralkreisläufen kommt [10, 11]. Je nach Lokalisation der Widerstandserhöhung, kann die portale Hypertension in eine prä-, intra- und posthepatische Form eingeteilt werden. Bei der Leberzirrhose liegt die intrahepatische Form vor, da sich die Widerstandserhöhung im Bereich der Leber befindet.

Der Pfortaderdruck wird durch das Ohmsche Gesetz (a) definiert und ist somit das Produkt aus dem Blutfluss Q in der Portalvene und dem Strömungswiderstand R im Gefäßsystem der Leber. Der Strömungswiderstand R wird nach dem Poisseuillschen Gesetz (b) definiert.

$$(a) \Delta P = Q \times R$$

$$(b) R = 8 \mu L / \pi r^4$$

Analog dem Ohmschen Gesetz kann ein portalvenöser Druckanstieg Folge einer hyperdynamen Zirkulation mit Zunahme des Blutflusses und/oder durch eine Erhöhung des Widerstands bedingt sein. Je nach Ursache und Stadium der Erkrankung tragen beide Faktoren zur portalen Hypertension bei.

Der intrahepatischen Gefäßwiderstandserhöhung liegen im Wesentlichen zwei Mechanismen zugrunde. Man unterscheidet eine mechanische und eine dynamische Komponente. Der mechanische Anteil ist den strukturellen Veränderungen der Leberarchitektur geschuldet, welche im Rahmen der chronischen Inflammation und Fibrosierung auftreten und theoretisch irreversibel sind. Die dynamische Komponente basiert auf der Ausschüttung von vasokonstriktiven Mediatoren und resultiert in einer Imbalance der vasokonstriktiven und vasodilatativen Faktoren in den Lebersinusoiden. Diese Imbalance führt zu einer Aktivierung sinusoidaler und extrasinusoidaler kontraktile Elemente, die eine Widerstandserhöhung bedingen. Da dieser dynamische Beitrag zur Widerstandserhöhung prinzipiell reversibel ist, ist er von großem Interesse bezüglich einer pharmakologischen Intervention [12].

Die Zunahme des portalen Blutflusses bei fortgeschrittener Zirrhose hängt mit der progredienten Vasodilatation im Splanchnikusgebiet zusammen. Da sich krankheitsbedingt ein größerer Teil des Blutes im Splanchnikusgebiet befindet, erhöht sich der portale Blutfluss und es verringert sich das zentrale Blutvolumen. Die zentrale Hypovolämie führt zur Aktivierung diverser endogener vasoaktiver Systeme, wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dem sympathischen Nervensystem, mit Ausschüttung vasokonstriktiver Mediatoren. Die Mediatoren erhöhen den intrahepatischen Gefäßwiderstand und führen konsekutiv zu einer weiteren Vasodilatation im Splanchnikusgebiet [13].

Als unmittelbare Folgen der portalen Hypertension entstehen Aszites und extrahepatische, portokavale Kollateralkreisläufe (u.a. Varizen), welche portales Blut unter Umgehung der Leber dem systemischen Blutfluss zuführen und somit auch die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) begünstigen [14]. Durch die hepatischen Parenchymveränderungen kommt es neben der portalen Hypertension auch zu Einschränkungen in der Synthese- und Entgiftungsfunktion der Leber. Die verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren, kann eine Blutung bedingen oder aggravieren [15, 16]. Die verminderte Entgiftungsleistung führt zur Akkumulation von Toxinen wie Ammoniak und begünstigt zusätzlich das Auftreten der HE [17-20].

1.1.3 Dekompensation und Prognose

Der natürliche Verlauf der Leberzirrhose ist gekennzeichnet durch eine asymptomatische Phase, genannt „kompensierte“ Leberzirrhose. Darauf folgt in der Regel eine schnell-progressive Phase, die gekennzeichnet ist durch die Entstehung von Komplikationen. Diese Phase wird „dekompensierte“ Leberzirrhose genannt und verschlechtert die Prognose der Patienten erheblich. Die Komplikationen resultieren aus den Veränderungen, die im Rahmen der portalen Hypertension und Leberinsuffizienz auftreten.

In der kompensierten Phase ist der portalvenöse Druck meistens normwertig bzw. unter 10 mmHg und somit in der Regel klinisch nicht signifikant [21]. Die Progression der zirrhotischen Veränderungen führt zum Anstieg des portalvenösen Drucks sowie zur Abnahme der Leberfunktion. Hierdurch entwickeln sich Komplikationen wie der Aszites, die portal-hypertensiven gastrointestinalen Blutungen, die HE und der Ikterus. Weitere Komplikationen die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen sind rezidivierend auftretende Varizenblutungen, Nierenfunktionseinschränkungen (hepatorenales Syndrom), ein hepatopulmonales Syndrom und Infektionen/Sepsis (zum Beispiel die spontan bakterielle Peritonitis). Ein hepatozelluläres Karzinom kann in jeder Krankheitsphase auftreten und den Verlauf der Erkrankung erheblich verschlechtern [22].

Die Klassifikation der Leberzirrhose in einen kompensierten und dekompensierten Status ist einfach, reproduzierbar und praktikabel. Eine Dekompensation wird formal durch das Auftreten von Aszites, Varizenblutungen, HE und Ikterus definiert [23, 24]. Die genannten typischen Komplikationen sind die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität in fortgeschrittener Leberzirrhose. Sobald eine dieser Komplikationen aufgetreten ist, verschlechtert sich die Prognose des Patienten deutlich und es sollte immer eine Listung zur Lebertransplantation erwogen werden.

Die Prognose einer Leberzirrhose ist im kompensierten Status mit einem 2-Jahres-Überleben von 90 % gut. Bei Dekompensation kommt es zu einer Verschlechterung der Prognose, welche dann von der Art und Anzahl der vorliegenden Komplikationen abhängt. In der Regel gilt, umso mehr Komplikationen vorliegen desto schlechter ist die Prognose [22].

Eine 2010 veröffentlichte Studie von Jepsen et al. zeigte, dass bei der Erstdiagnose einer Leberzirrhose bereits bei Dreiviertel der betroffenen Patienten eine Komplikation und somit ein dekompensierter Status vorliegt. In der untersuchten dänischen Population bestand bei 24 % der Patienten keine Komplikation, bei 55 % Aszites, bei 11 % eine HE, bei 6 % eine isolierte Varizenblutung und bei 4 % eine Varizenblutung

mit Aszites [18]. Die Entstehung von Aszites ist in den meisten Fällen das erste Dekompensationszeichen und markiert in der Regel den Übergang in den dekompensierten Status [25, 26].

Wie bereits erwähnt, erlaubt die Ursache der Dekompensation Rückschlüsse auf die Prognose des Patienten. In derselben Studie wurde die Sterblichkeitsrate von zirrhotischen Patienten mit dem Auftreten einer der drei häufigsten Komplikationen assoziiert (Aszites, Varizenblutung und HE). Das Vorliegen und die Art der Komplikation waren starke Prädiktoren für die 1-Jahres Mortalität. Die schlechteste Prognose hatte das Auftreten einer HE, alleine oder in Verbindung mit einer anderen Komplikation, mit einer Mortalität von 64 % nach einem Jahr und 85 % nach 5 Jahren [25].

1.2 Scores zur Prognoseeinschätzung

Zur Prognoseprädiktion der Leberzirrhose haben sich über die Zeit verschiedene Scores im klinischen Alltag etabliert, in die ein Teil der bereits genannten Komplikationen einfließt.

1.2.1 Child-Pugh-Score

Ein, in den 60er Jahren von Child und Turcotte entwickelter [27], und in den 70er Jahren von Pugh modifizierter Score [28] zur Einschätzung des operativen Risikos und der Prognose der Leberzirrhose, ist der Child-Pugh-Score (Tabelle 2). Beinhaltet in dem Score sind 5 Variablen, die jeweils in drei Kategorien unterteilt sind, in die für die Leberfunktion relevante laborchemische und klinische Parameter einfließen. Für jede Variabel werden 1-3 Punkte vergeben. Der Gesamtpunktwert reicht somit von 5-15. Patienten mit geringer Punktzahl haben einen milderen Erkrankungsgrad und eine bessere Prognose. Die erhaltene Punktzahl erlaubt die Einteilung der Patienten in 3 Schweregrade des Lebererkrankung: A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (11-15 Punkte).

Trotz der empirischen Entwicklung des Scores korreliert dieser gut mit der Langzeitprognose der Patienten und hat sich klinisch etabliert. Limitationen des Scores sind eine geringe Prädiktion der Kurzzeitletalität [29], sowie der Gebrauch subjektiver Parameter, wie die Einschätzung der Aszitesmenge und des Grades der HE.

Tabelle 2 Child-Pugh-Score

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Albumin (mg/dl)	> 35	28 – 35	< 28
INR	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
Aszites	Keiner	kompensiert	refraktär
Hepatische Enzephalopathie	0	Stadien I – II	Stadien III – IV

1.2.2 Model of End Stage Liver Disease Score

Ein weiterer, prospektiv entwickelter und validierter, Score zur Einschätzung des Schweregrads chronischer Lebererkrankungen ist der „Model of End-stage Liver Disease-Score“ (MELD), in den lediglich 3 Laborparameter (Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, INR) einbezogen werden, um eine Vorhersage zum 3-Monats-Überleben zu treffen. Er ist einfach und objektivierbar. Initial entwickelt zur Vorhersage der 3-Monats-Mortalität nach TIPS-Implantation [30], ist er nach geringfügiger Modifikation (Herausnahme der Ätiologie der Lebererkrankung) ein wichtiges Instrument zur Bestimmung der Dringlichkeit der Organallokation im Rahmen der Lebertransplantation bei Eurotransplant und in den USA in Gebrauch [31]. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{MELD-Score} = 10 * (0,957 * \log(\text{Kreatinin}) + 0,378 \log(\text{Bilirubin}) + 1,12 \log(\text{INR}) + 0,643)$$

Bei Zirrhosepatienten ist ein steigender MELD mit zunehmender hepatischer Dysfunktion und erhöhter 3-Monats-Mortalität assoziiert [31].

1.3 Hepatische Enzephalopathie

1.3.1 Definition, Epidemiologie, klinische Präsentation und Bedeutung

Fortgeschrittene Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose und portosystemische Shunts haben weitreichende Konsequenzen für den gesamten Organismus und somit auch für die zerebrale Funktion. Eine gewichtige Komplikation, welche die kognitive bzw. zerebrale Leistungsfähigkeit der Betroffenen erheblich beeinträchtigt, ist die HE. Ein Großteil der Patienten mit Leberzirrhose ist im Verlauf ihrer Grunderkrankung

davon betroffen. Die HE ist ein neuropsychiatrisches Syndrom, welches im Rahmen akuter und chronischer Lebererkrankung auftreten kann. Der Begriff charakterisiert das gesamte Spektrum neurologischer und psychopathologischer Symptome eines Patienten bei Abwesenheit anderer zerebraler Erkrankung und reicht von subklinischen Veränderungen bis zum Koma [32, 33]. Die HE ist eine schwerwiegende Komplikation hepatischer Erkrankungen und definiert die Dekompensationsphase der Erkrankung [26]. Das Krankheitsbild gilt als potentiell reversibel, wobei es in neueren Studien Hinweise für eine persistierende kognitive Funktionseinschränkung nach Abklang der klinisch manifesten Symptome gibt [34, 35].

Es bestehen unterschiedliche Möglichkeiten der Klassifikation, auf die im nächsten Abschnitt dieser Arbeit noch ausführlich eingegangen wird. Die in der klinischen Praxis gängigste Einteilung erfolgt nach Auftreten und Ausprägung der Symptome. Schwerwiegende neurologische Symptome wie zum Beispiel Desorientiertheit oder der pathognomische Asterixis lassen sich leicht in einer klinischen Untersuchung detektieren und führen zur Diagnose der klinischen manifesten Form, der overt hepatischen Enzephalopathie (OHE). Die Inzidenz und Prävalenz der OHE sind abhängig vom Schweregrad der bestehenden Leberinsuffizienz und dem Vorliegen von portosystemischen Kollateralkreisläufen [36-38]. Bei Erstdiagnose der Leberzirrhose liegt die Prävalenz der klinisch manifesten Form bei 11-14 % [23, 25, 39], bei bereits vorbestehender Dekompensation durch eine andere Komplikation bei 16-21 % [26, 40] und bei Patienten nach Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zwischen 10-50 % [41]. Insgesamt legt die Daten- und Studienlage nahe, dass insgesamt 30-40 % der zirrhotischen Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens eine Episode der klinisch manifesten Form (OHE) erleiden und diese bei den meisten Überlebenden rezidivierend auftritt [42]. Das kumulative Risiko eines Rezidivs beträgt im ersten Jahr nach Erstmanifestation 40 % [43]. In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium treten bei den Betroffenen Veränderungen der Persönlichkeit mit vermehrter Reizbarkeit und Enthemmung auf, genauso wie offensichtliche Veränderungen des Bewusstseins und der motorischen Funktionen [44]. Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus mit ausgeprägter Tageschläfrigkeit sind typisch [45]. Häufig kommt es zu einer progredienten Desorientiertheit zu Ort und Zeit, zu inadäquatem Verhalten, zu akuter Verwirrtheit mit Agitation und im Verlauf zum Auftreten von Somnolenz, Stupor, Koma und Tod [46]. Extrapyramidale Funktionsstörung wie Hypomimie, Rigor, Hypokinesie und Sprachverlangsamung sind als Begleitphänomene typisch [47].

Bei einem Großteil der zirrhotischen Patienten bestehen jedoch neuropsychologische Anomalitäten, die nicht mit der klinisch-neurologischen Untersuchung fassbar sind. Bei dieser subklinischen Form, kommt es zu erheblichen Defiziten in kognitiven Teilbereichen. Diese Form wird abhängig von der Klassifikation covert hepatische Enzephalopathie (CHE) oder minimal hepatische Enzephalopathie (MHE) genannt und ist die erste Ebene im Spektrum des Krankheitsbildes. Charakteristischerweise bestehen bei den betroffenen Patienten subtile, und auf den ersten Blick schwer erkennbare, Anomalitäten, wie reduzierte Aufmerksamkeit, vermindertes Arbeitsgedächtnis und inhibierte visuell-motorische Koordination, welche zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen [4, 48]. Die Diagnose dieser Entität ist von großer Bedeutung, da Patienten mit CHE zu einem episodischen Verlauf der OHE prädisponiert sind [39, 49] häufiger Stürzen [50] und es häufiger zu Beteiligungen an Autounfällen kommt [51, 52]. Die Therapie mit nicht-resorbierbaren Antibiotika und Laktulose führt zur Verbesserung der kognitiven Funktionen und der Lebensqualität [53, 54], die Fahrtüchtigkeit der Betroffenen wird erhöht [55].

Trotz der hohen geschätzten Prävalenz von 22-74 % bei Patienten mit Leberzirrhose wird die Mehrheit der Risikopatienten nicht routinemäßig auf CHE getestet, daher bleibt diese klinisch relevante Entität unterdiagnostiziert [56]. Hauptgründe für die geringen Routineuntersuchungen sind das Fehlen geeigneter, kurzer Screeninginstrumente und der Mangel an Vorgaben zum genauen standardisiertem Vorgehen. Die Notwendigkeit eines einfachen Tests zur Diagnosestellung, der durch das medizinische Personal durchgeführt werden kann, zeigt sich auch in einer Umfrage der weltweit größten hepatologischen Fachgesellschaft, der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). In dieser gaben 85 % aller befragten Ärzte an, dass ein einfach durchführbarer Test die Grundvoraussetzung für die Anwendung einer CHE-Diagnostik ist, und so ein Test die Wahrscheinlichkeit der Testung auf das Vorliegen einer CHE erhöhen könnte [56].

Eine Vielzahl verschiedener Tests wird bisher angewendet, inklusive des Portosystemischen Enzephalopathie Syndrom Test (PSE), des Inhibitionstests, der Flimmerfrequenzanalyse mit Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) und seit kurzem auch Mobiltelefon-Applikationen [57, 58]. Viele Studien nutzten positive Resultate verschiedener Einzeltests zur CHE-Diagnosestellung. Der am häufigsten genutzte Test ist der PSE. Jedoch ist der PSE ressourcen- und zeitintensiv, da zur Durchführung ein Psychologe oder speziell geschulter Mitarbeiter benötigt wird und die Dauer des Tests mit Auswertung bis zu 45 Minuten pro Patienten betragen kann. Die Bestimmung der CFF ist hingegen ein Test, der den von den Ärzten in der Umfrage

geforderten Kriterien entspricht. Die Bestimmung der CFF kann in 10 Minuten durchgeführt werden und benötigt keine spezielle Ausbildung. Dieser Test findet aktuell Verwendung in der Diagnostik und Beurteilung von niedriggradigen HE-Stadien [59, 60] und korreliert mit psychometrischen Testergebnissen [59].

1.4 Klassifikation der hepatischen Enzephalopathie

1.4.1 Nach Genese der Leberdysfunktion

Die Genese der Leberdysfunktion führt, nach Empfehlung der internationalen Arbeitsgruppe zur hepatischen Enzephalopathie, zur Klassifikation in 3 Typen: A (akutes Leberversagen); B (portosystemischer Shunt ohne Lebererkrankung) und C (Leberzirrhose), wobei die Leberzirrhose am häufigsten für das Auftreten der Erkrankung ursächlich ist [61].

Tabelle 3 Typisierung der hepatischen Enzephalopathie

Typ	Assoziierte Ursache
A	akutes Leberversagen
B	portosystemischer Shunt ohne Lebererkrankung
C	Leberzirrhose

1.4.2 Nach Schwere und zeitlichem Verlauf

Eine weitere Klassifikation der Erkrankung erfolgt nach Häufigkeit des Auftretens von Symptomen im zeitlichen Kontext. Man unterscheidet eine episodische HE, eine rezidivierende HE und eine persistierende Form. In die episodische Gruppe werden Patienten eingeteilt, die mindestens einmalig eine OHE hatten, also klinisch greifbare Symptome aufwiesen. Die Einteilung zur rezidivierenden HE erfolgt, wenn es bei Patienten in dem Zeitraum von 6 Monaten mindestens zweimal zum Auftreten der Erkrankung kam. Die persistierende HE beschreibt Patienten mit dauerhaft bestehenden Verhaltensänderungen, welche von intermittierender Verschlechterung der Krankheitsschwere begleitet sind. In dieser Klassifikation findet die subklinische Form der Erkrankung keine Erwähnung [62].

1.4.3 West-Haven-Kriterien

Bei den West-Haven-Kriterien (WHC) erfolgt eine klinische Einteilung der HE in Abhängigkeit vom Grad der Bewusstseinsstörung und der neuropsychiatrischen Symptome in 4 Schweregrade. Die Einteilung in die verschiedenen Grade setzt eine

manifeste neurologische Symptomatik voraus und schließt somit formal die minimale hepatische Enzephalopathie aus. In mehreren Publikationen findet sie allerdings als Grad oder Stadium 0 Erwähnung.

In der klinischen Praxis erfolgt die Einteilung der Erkrankung in der Regel anhand der West-Haven-Kriterien. Sie war die erste international akzeptierte Klassifikation und wird auch noch heute in den Universitäten gelehrt. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Methodik eher subjektiv ist und für die Verlaufsbeobachtung ungeeignet scheint [61]. Die subjektiven Bewertungen der neuropsychiatrischen Symptome können in einer fehlerhaften bzw. differierenden Stadieneinteilung resultieren [63]. Neuere entwickelte Instrumente zur Stadieneinteilung der Erkrankung wie die Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale (CHESS) und der Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA) korrelieren mit den West-Haven-Kriterien und der Glasgow-Coma-Scale und scheinen sensibler und objektiver zu sein [64-66], konnten sich bisher aber nicht in der klinischen Praxis durchsetzen.

Den Skalen ist gemein, dass das klinische Spektrum von einer leichtgradigen mentalen Verlangsamung bis zum Koma reicht. Das Einbeziehen von neurologischen Symptomen wie ein grobschlägiger Tremor (Asterixis; flapping tremor), Rigor oder Krampfanfällen, zusätzlich zu den neuropsychiatrischen Alterationen, kann diagnostisch richtungsweisend sein und die Stadieneinteilung erleichtern.

Tabelle 4 Semiquantitative Stadieneinteilung nach den West-Haven-Kriterien

	Bewusstseinslage	Neuropsychiatrische Symptome	Neurologische Symptome
MHE	normal	Störungen nur durch spezielle Tests erkennbar	keine
Stadium 1	leichtgradige mentale Verlangsamung	Eu-/Dysphorie, Reizbarkeit, Angst, reduzierte Aufmerksamkeit	gestörte Feinmotorik (beeinträchtigt Schreibvermögen, ggf. Fingertremor)
Stadium 2	verstärkte Müdigkeit, Apathie oder Lethargie	leichte Persönlichkeitsstörung, Desorientiertheit zur Zeit	Flapping-Tremor, Ataxie, verwaschene Sprache
Stadium 3	Somnolenz	Aggressivität, ausgeprägte Desorientiertheit zu Ort und Zeit	Rigor, Krämpfe, Asterixis
Stadium 4	Koma	-	Hirndruckzeichen

(modifiziert nach Conn et al [67] und Zhan et al [68])

1.4.4 Overt und covert hepatische Enzephalopathie

Eine weitere gebräuchliche, neuere wissenschaftliche Klassifikation, welche von der International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) vorgeschlagen wurde, ist die Einteilung der Erkrankung in zwei Entitäten, covert und overt HE.

Die CHE schließt die bereits erwähnte subklinische, minimale HE ein und das Stadium 1 der WHC, da dieses Stadium durch den Untersucher klinisch schwer zu fassen ist. Dies erleichtert die Unterscheidung von overt und covert HE, da die klinisch sichtbare Form (OHE) nun bei klinisch leicht fassbaren Symptomen wie zeitlicher Desorientiertheit und Asterixis beginnt.

Die Diagnose einer OHE kann durch eine klinische Untersuchung erkannt werden und umfasst die West-Haven Grade II-IV.

Diese Einteilung sollte nach Ansicht der Fachgesellschaft zukünftig in allen klinischen Studien verwendet werden, da sie weniger subjektiv ist, als die bisher gebräuchlichen West-Haven-Kriterien. Die kategoriale Einteilung der Schweregrade der Erkrankung durch die West-Haven-Kriterien ist limitiert durch die Schwierigkeit der klaren klinischen Abgrenzung der einzelnen Stadien und soll durch dieses Modell mit dem Ansatz der kontinuierlichen Einteilung ersetzt werden [69].

Tabelle 5 Auflistung der Klassifikation nach ISHEN und den West-Haven-Kriterien

Stadieneinteilung	
WHC	ISHEN
MHE	Covert
Grad I	
Grad II	Overt
Grad III	
Grad IV	

1.5 Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie

Die genaue Pathogenese der HE ist noch nicht eindeutig geklärt und aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion und Forschung. Es herrscht jedoch weitgehend Einigkeit, dass sie multifaktoriell und ein Ergebnis zahlreicher pathologischer Prozesse ist. Die Pathophysiologie betreffenden Studien fokussieren sich auf die Akkumulation von toxischen Metaboliten im Blut und Gehirn chronisch lebererkrankter Patienten. Ammoniak ist nur eine gewichtige, viel diskutierte Komponente der Erkrankung, die jahrelang im Zentrum der Forschung stand. In den letzten Jahren gab es einen ständig wachsenden wissenschaftlichen Erkenntnisstand mit Identifizierung weiterer Triggerfaktoren, die in die Entstehung der HE mit einbezogen werden müssen. Neben den toxischen Metaboliten sind beim Typ C der HE zusätzlich vermehrte Manganablagerungen im Gehirn nachweisbar, die sich auf den Bereich der Basalganglien konzentrieren und in der Pathogenese der motorischen Funktionseinschränkung eine wichtige Rolle zu spielen scheinen [70]. Obwohl die Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist, gehen Experten heute davon aus, dass die HE Folge eines chronischen Gliedödems mit Störung und Umstellung der Astrozytenfunktion ist. Verschiedenste Metabolite können diesen Zustand auslösen, Kircheis et al. sprechen von der „Astrozyten-Schwellungs-Hypothese“, welcher die Volumenvergrößerung mit Funktionsstörung der Astrozyten beschreibt [71]. Die Wichtigkeit des Ammoniaks in der Pathogenese ist unbestritten, dennoch zeigen sich bei einem Teil der Erkrankten normale Ammoniakwerte, sowie eine fehlende Korrelation des Ammoniakspiegels mit dem Schweregrad der HE [72, 73]. Gleichsame Veränderungen des Astrozytenvolumen und -funktion („Astrozytenschwellung“) sind durch andere präzipitierende Faktoren wie Hyponatriämien, bakterielle Produkte, inflammatorische Zytokine, Mangan, Tumornekrosefaktoren, Benzodiazepine und Neurosteroiden auslösbar. Zur Erklärung der pathophysiologischen Prozesse, die im

Rahmen der Leberzirrhose geschehen und zur „Astrozytenschwellung“ führen, folgt eine exemplarische Schilderung des Ammoniakstoffwechsels mit dem Einfluss auf die Astrozyten bei zirrhotischen Patienten.

Im menschlichen Körper gibt es mehrere Entstehungsorte für Ammoniak. Zum größten Teil entsteht es in der intestinalen Flora als Nebenprodukt im Protein- und Harnstoffmetabolismus von Bakterien. Weitere wichtige Ammoniakquellen sind die Nieren und die Muskeln. Dort verstoffwechselt das Enzym Glutaminase Glutamin in Glutamat mit Ammoniak als Nebenprodukt.

In der Leber gibt es im Wesentlichen zwei Mechanismen der Ammoniakdetoxifikation. Der Großteil wird in den periportalen Hepatozyten zu Harnstoff umgewandelt, welches dann über die Nieren und den Darm ausgeschieden wird. Der restliche Teil wird über die lebervenennahen Zellen mit Glutamat zu Glutamin umgewandelt. Bei akutem oder chronischem Leberversagen kommt es zum hepatozellulären Versagen und portosystemischen Shunts, so dass das Organ die Entgiftungsfunktion nicht mehr wahrnehmen kann und Ammoniak im Körper akkumuliert. Die Detoxifikation kann zum Teil von den Skelettmuskeln [74] und den Nieren [75, 76] kompensiert werden. Jedoch bei Versagen dieser Mechanismen gelangt Ammoniak in höherer Konzentration ins Gehirn. Im Gehirn metabolisieren die Astrozyten mit der Glutaminsynthetase Ammoniak und Glutamat zu Glutamin, dessen intrazelluläre Konzentration bei Leberversagen rasch ansteigt [75, 77, 78]. Aufgrund der osmotischen Wirksamkeit von Glutamin, kommt es zum Wassereinstrom und Schwellung der Astrozyten. Dieser Prozess führt zu einem zerebralen Ödem zum Teil mit intrakranieller Hypertension (vor allem beim Typ A) mit Störung der Gliazellfunktion, welche sekundär die neuronale Funktion beeinträchtigt [72, 79-82]. Bei längerer Ammoniakexposition der Astrozyten unterliegen diese einer morphologischen Degeneration zu Alzheimer-Typ-II-Zellen [83].

1.6 Diagnostik der covert hepatischen Enzephalopathie

1.6.1 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test

Die Diagnose der subklinischen HE basiert auf der Erkennung von Defiziten in der Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei betroffenen Personen [66]. Der PSE-Syndrom-Test besteht aus fünf psychometrischen Tests, welche durch Hamster und Schomerus aus mehr als 30 psychometrischen Tests ausgewählt wurden, um kognitive Einschränkungen und Defizite, wie sie bei der CHE üblich sind, zu erkennen [86]. In dem Test beinhaltet sind der Zahlenverbindungstest A, der Zahlenverbindungstest B, der Kreise-Punktieren-Test, der Liniennachfahrttest und der Zahlensymboltest. Die Ergebnisskala bei jedem Einzeltest reicht von 1 bis -3. Der

Gesamtwert entsteht durch Addition der einzelnen Testergebnisse und wird Psychometrischer-Hepatischer-Enzephalopathie-Score (PHES) genannt. Weissenborn et al. konnten in einer Studie mit 21 Leberzirrhotikern, welche die Korrelation zwischen in der Magnetresonanztomographie detektierbaren zerebralen Veränderungen und dem zerebralen Ammoniak- und Glukosemetabolismus bei Patienten mit und ohne HE untersuchten zeigen, dass der PHES gut mit den metabolisch bedingten zerebralen Veränderungen in HE-Patienten korreliert [85]. Romero et. al. konnten in einer Studie zur Evaluation der CFF und des PHES belegen, dass der Score einen guten prognostischen Vorhersagewert bezüglich der Entwicklung einer OHE, sowie der Mortalität in Zirrhosepatienten [86] besitzt. Auch zur Überwachung des Therapieerfolgs ist der PHES geeignet, so konnten Sharma et al. in einer Studie mit 110 Patienten mit Leberzirrhose unter Therapie mit Laktulose bei einem Großteil der Erkrankten eine signifikante Verbesserung der psychometrischen Tests nachweisen [87]. Bis jetzt ist der Test für Deutschland, Italien, Indien, Spanien, Korea, Mexiko und Großbritannien validiert, da für die genannten Länder standardisierte Versionen mit für die betreffenden Populationen spezifischen alters- und bildungskorrigierten Werten vorliegen [88-91]. Eine Gesamtpunktzahl von < -4 bis < -6 , abhängig vom Land, zeigt das Vorliegen einer CHE an. Die internationale Arbeitsgruppe zur hepatischen Enzephalopathie sieht den PHES als elementares Werkzeug zur Diagnosestellung der CHE [92]. Der Test wird durch entsprechend geschultes Personal durchgeführt.

1.6.2 Flimmerfrequenzanalyse

Die Bestimmung der CFF ist ein Test, indem in einem standardisierten Verfahren die Frequenz eines zunächst für den Patienten wahrnehmbaren Gleichlichts so lange erniedrigt wird, bis ein Flimmern vom Patienten wahrgenommen wird. Die so ermittelte Frequenz ist die CFF.

Die CFF dient der Erfassung der zentralnervösen Aktivierung (Arousal), ist ein Maß für die kortikale Funktion und findet Verwendung bei verschiedensten neurologischen Krankheitsbildern, wie multiple Sklerose [93, 94], Morbus Alzheimer [95], hirnrorganischen Syndromen [96], sowie bei der Diagnostik der niedriggradigen HE inklusive der CHE [59]. Die erhobenen Werte sind von einer Reihe physikalischer Parameter abhängig - der Farbe des Flimmerlichtes, dessen Kontrast zur Umgebung, der Ort der Stimulusprojektion auf die Retina, sowie von der Schnelligkeit der Frequenzänderung [97-99].

Die CFF nimmt signifikant mit Zunahme des HE-Schweregrads ab. In einer Studie von Kircheis et al 2002 bestanden zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten

mit Leberzirrhose ohne klinische und psychometrische Auffälligkeiten keine Unterschiede bezüglich der CFF. Dafür zeigten sich in den Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit Leberzirrhose in allen manifesten HE-Stadien (WHC-Stadien 1-4). Diese Unterschiede bestanden auch innerhalb der lebererkrankten Population, so dass Patienten mit einer manifesten HE sehr gut von zirrhotischen Patienten ohne jegliche HE-Form unterschieden werden konnten. Bei einem verwendeten Cut-off-Wert von 39 Hz besteht für die Diagnose einer OHE nahezu eine 100 % Sensitivität und Spezifität. Unter Nutzung desselben Cut-off-Wertes, mit einer computerpsychometrischen Testbatterie (Wiener Testsystem) als MHE-Diagnosestandard, kann zwischen Patienten ohne eine HE und Patienten mit einer coverten bzw. minimalen HE mit hoher Sensitivität (55 %) und Spezifität (100 %) diskriminiert werden [59]. Derselbe Cut-off-Wert wurde von Sharma et al. mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 77 % genutzt [60]. Romero et al. ermittelten in einer Studie 2007 einen optimalen Cut-off-Wert von 38 Hz zur Diagnose einer MHE. Die Studie nutzte einen PHES < - 4 als Diagnosekriterium. Dieser Cut-off-Wert zeigte in der Studienpopulation für eine CHE (bzw. MHE)-Diagnose eine Sensitivität von 72.4 % und eine Spezifität von 77.2 % [86]. Diese beiden verschiedenen Cut-off-Werte konnten in den genannten Studien zur Diagnosestellung identifiziert werden [59, 60, 86]. Niedrigere Werte sind mit größerer kognitiver Einschränkung assoziiert. Die CFF-Ergebnisse korrelieren mit psychometrischen Tests wie dem PSE [59, 60].

Die Altersabhängigkeit des Verfahrens ist gering und für die HE-Diagnostik vernachlässigbar. Unklar ist aktuell, ob Patienten mit alkoholtoxischer Genese der Leberzirrhose niedrigere CFF-Werte aufweisen als die entsprechende Vergleichspopulation. In den bisherigen Studien gibt es unterschiedliche Ergebnisse diesbezüglich [59, 86]. Psychologische Faktoren wie Angst oder gestörte Reaktionstendenzen haben einen Einfluss auf das Ergebnis [100-102]. Die Untersuchung ist in ihrer Anwendung limitiert, da sie bei Patienten mit bestimmten ophthalmologischen Erkrankungen wie Farbenblindheit oder hochgradigen Visuseinschränkungen nicht anwendbar ist.

Die CFF ist ein reproduzierbarer Parameter mit geringem Einfluss durch Trainingseffekt, Bildungsgrad und Tageszeit. Die Durchführung und Interpretation dauert nur wenige Minuten und erfordert keine spezielle Ausbildung.

Tabelle 6 Ergebnisse vorheriger Studien zur CHE/MHE-Diagnose mittels CFF

Studie	Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität
Kircheis et al. [28]	39 Hz	55 %	100 %
Sharma et al. [39]	39 Hz	96 %	77 %
Romero et al [80]	38 Hz	72 %	77 %

1.7 Lebensqualität

Im Rahmen der CHE treten viele neurokognitive Einschränkungen auf, besonders die Bereiche Aufmerksamkeit, Vigilanz, visuell-motorische Wahrnehmung und psychomotorische Funktion sind betroffen [88, 103, 104]. Die Symptome sind zwar klinisch schwer zu fassen, aber führen bei den Betroffenen zu einer Reduktion der Arbeitsfähigkeit, Sicherheit und vor allem zu einer Einschränkung der Lebensqualität in multiplen Bereichen [4, 50, 51, 105-114]. Eine Reihe von Studien zeigte, dass Schlafstörungen ein häufiges und typisches Symptom der Erkrankung darstellen und die Lebensqualität der Erkrankten vermindert [105-109]. Zwei retrospektive Studien ergaben, dass CHE-Erkrankte signifikant häufiger an Autounfällen beteiligt waren als zirrhose Patienten ohne die Erkrankung [110, 51]. Zu den Ursachen gehören eine erhöhte Ermüdungstendenz [112], eine Überschätzung der Fahrtüchtigkeit [113], sowie vermehrte Fahrfehler, die an einem Fahrsimulator im Rahmen einer Studie detektiert wurden [111]. Einen weiteren Beleg für die verminderte Alltagssicherheit der Erkrankten erbrachte eine Studie von Roman et al., welche die Assoziation zu vermehrten Stürzen aufzeigte [50].

In der Medizin bezeichnet man die Lebensqualität im Kontext von Krankheit auch oft als Health-related Quality of Life (HRQOL). Es gibt in der Literatur eine Vielzahl von Definitionen der HRQOL. Es besteht weitestgehend Einigkeit, dass die HRQOL der funktionelle Effekt einer Erkrankung und/oder der Therapie auf einen Patienten ist. Sie ist somit subjektiv und multidimensional, sie umfasst die physische und berufliche Funktion, die psychologische Verfassung, die soziale Interaktion und die somatische Erscheinung [115-118]. Es gibt viele klassische Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität. Im Rahmen von Studien zur HE und chronischen Lebererkrankungen finden besonders häufig der Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF-36) und der Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) Verwendung [119-127].

Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. 1989 wurde die ursprüngliche Version durch Tarlov et al. im Rahmen einer Medical Outcome Studie entwickelt [128]. Es erfolgte im Verlauf eine Weiterentwicklung sowie die Erstellung einer kommerziellen Version des

Fragebogens [129]. Beide Versionen sind strukturgleich, bei zum Teil unterschiedlicher Bewertung der einzelnen Frageelemente. Der Fragebogen besteht aus 36 Items, welche 8 Domänen der subjektiven Gesundheit erfassen: Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden und emotionale Rollenfunktion. 1998 publizierten Bullinger & Kirchberger eine deutsche Version mit Handanweisungen im Hogrefe-Verlag [130].

Da der SF-36 ein krankheitsunspezifischer Fragebogen ist, entwickelten 1999 Youssini et al. den CLDQ um die gesundheitsassoziierte Lebensqualität speziell von chronisch lebererkrankten Patienten besser messen zu können. Letztendlich wurden 29 Items eingeschlossen, die 6 Domänen (Fatigue, Aktivität, emotionale Funktionen, abdominale Symptome, systemische Symptome und Sorgen) zugeordnet werden können [131]. Der Test ist in 10 Minuten durchführbar und zeigt eine moderate Reliabilität für den Zeitraum von 6 Monaten. Seit 2004 gibt es eine für Deutschland validierte Version [132]. Der Einfluss der CHE auf die emotionale Befindlichkeit als Teil der Lebensqualität wird durch die genannten Tests nicht ausreichend erfasst und ist bisher noch nicht in Studien untersucht und somit unbekannt.

1.8 Eigenschaftswörterliste 60-S

Die EWL ist eine Kurzform der 1978 entwickelten Eigenschaftswörterliste von Janke und Debus. Sie dient der multidimensionalen Erfassung des aktuellen, emotionalen Befindens und ermöglicht die Erhebung von Befindlichkeitsprofilen. Sie wurde entwickelt als Forschungsinstrument zur Beschreibung von Gruppenunterschieden und fand in zahlreichen Studien Anwendung bei kranken [133-136] sowie bei gesunden Probanden [137-145]. Die Erhebung erfolgt mittels Selbstbeurteilung von insgesamt 60 Eigenschaftswörtern. Jeweils 4 von den Adjektiven bilden einen Subtest. Die so erfassten 15 Subtests lassen sich interpretativ zu 6 Bereichen zusammenfassen. Der Test besitzt eine hohe Reliabilität und Validität [146-150].

Die EWL ist bisher kein etabliertes Verfahren in der Diagnostik oder in der Beurteilung der Lebensqualität der HE bzw. der CHE.

2. Zielstellung

Wie aufgezeigt ist die HE und im Besonderen die CHE ein relevantes Krankheitsbild bei Patienten mit Leberzirrhose. Trotz der hohen Prävalenz im Bereich der CHE erfolgt routinemäßig eine zu geringe Testung der Risikopopulation, obwohl der Verlauf und die Symptome und das Fortschreiten der Erkrankung einfach und therapeutisch günstig zu beeinflussen sind. Ursächlich für die geringe Routinetestung ist unter anderem eine aufwendige, ressourcenverbrauchende Diagnostik.

Ziele der Arbeit sind:

- Die Bestimmung der Prävalenz der CHE in unserer Population.
- Bestimmung von Faktoren, die zur CHE assoziiert sind.
- Evaluation und Überprüfung gängiger Cut-off-Werte der CFF in unserer Population.
- Entwicklung eines schrittweisen diagnostischen Vorgehens, um die Ressourcen zu optimieren. In einem ersten Schritt würden durch die Durchführung des am wenigsten kosten- und zeitintensiven Tests, die Patienten identifiziert, welche keine weitere Diagnostik benötigen.
- Evaluation der Wertigkeit der EWL in der CHE-Diagnostik, sowie Prüfung, ob die CHE einen signifikanten, quantifizierbaren Einfluss auf die emotionale Befindlichkeit und somit auf die Lebensqualität hat.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie ist eine retrospektive Analyse einer prospektiv gesammelten und erstellten Datenbank von allen Patienten mit Leberzirrhose, die im Bereich der Klinik für Gastroenterologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zwischen Januar 2011 und Januar 2012 vorstellig waren und für das Vorliegen einer CHE evaluiert wurden.

Die Diagnose der Leberzirrhose basierte auf der Kombination vorliegender Ergebnisse von klinischen, endoskopischen, sonographischen, laborchemischen und histologischen Untersuchungen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit OHE; psychiatrischen und neurologischen Grunderkrankungen wie Demenz und Morbus Parkinson, chronischer Niereninsuffizienz (KDIGO G4 und G5) [151], nicht-hepatisch bedingter Enzephalopathie, alkoholisierte Patienten, mit Unfähigkeit der Testdurchführung, eingeschränkter Kooperation, und ophthalmologischen Erkrankungen, welche die Durchführung der CFF behindern, wie starke Visuseinschränkung und Rot-Grün-Blindheit.

3.2 Erhebung der klinischen Parameter

Bei allen Patienten erfolgte eine ärztliche klinische Untersuchung zur Bestimmung der Child-Pugh-Kriterien [58, 59], sowie zur Erkennung möglicher Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel einer OHE durch die West-Haven-Kriterien [67].

3.3 Laborparameter

Die Blutentnahme erfolgte aus den peripheren Venen. Die für den Child-Pugh-Score und MELD-Score erforderlichen Parameter (Kreatinin, Bilirubin, INR, Albumin) wurden bestimmt. Weitere Blutparameter wie ALAT, ASAT und Serumnatrium wurden zusätzlich erhoben. Die Blutentnahme erfolgte in der Regel in einem Zeitraum von 5 Tagen vor oder nach der CHE-Diagnostik. Eine Frist von 3 Wochen wurde als Maximalwert festgelegt.

3.4 Diagnostik der covert hepatischen Enzephalopathie

Alle Patienten wurden diagnostisch evaluiert durch den PSE, die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz und die EWL. Diese Tests erfolgten alle in einer Sitzung – immer im selben Untersuchungsraum, im selben Zeitfenster, in derselben Reihenfolge,

durch eine medizinisch-technische Laboratoriumsassistentin, welche bereits 10 Jahre Erfahrungen mit den durchgeführten Tests besitzt.

3.4.1 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test

Die Diagnose der HE konzentriert sich auf die Detektion von Defiziten in der Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Psychomotorik [64]. Beeinträchtigungen in der räumlich-visuellen Wahrnehmung, der Aufmerksamkeit, der Reaktionszeit und der Inhibition sind spezifisch für die CHE in Abwesenheit von anderen neurokognitiven Erkrankungen. Der PSE ist eine Zusammenstellung von fünf psychometrischen Tests, welche diese kognitiven und psychomotorischen Veränderungen bestmöglich erfassen [84]. Beinhaltet sind die Zahlenverbindungstests A und B (ZVT A und B), der Kreise-Punktieren-Test (KPT), der Liniennachfahrttest (LNT) und der Zahlensymboltest (ZST).

Der Patient beginnt mit den **Zahlenverbindungstests A und B**. Die beiden Tests wurden 1978 durch Conn et al in den auch heute noch gebräuchlichen PSE Index aufgenommen. Je nach dem Zeitintervall, das der Patient benötigt, erfolgt die Einteilung in fünf Leistungsbereiche, die Rückschlüsse auf den Schweregrad der HE erlauben [152]. Schomerus et al etablierten Altersnormwerte und Rohwertkorrekturen, welche der Auswertung in unserem Klinikum zugrunde liegen [153]. In den beiden Tests verbindet der Patient die Zahlen (Test A) bzw. alternierend Zahlen und Buchstaben (Test B) in aufsteigender Reihenfolge. Die benötigte Zeit pro Test war der Parameter, der in die statistische Auswertung einfließt.

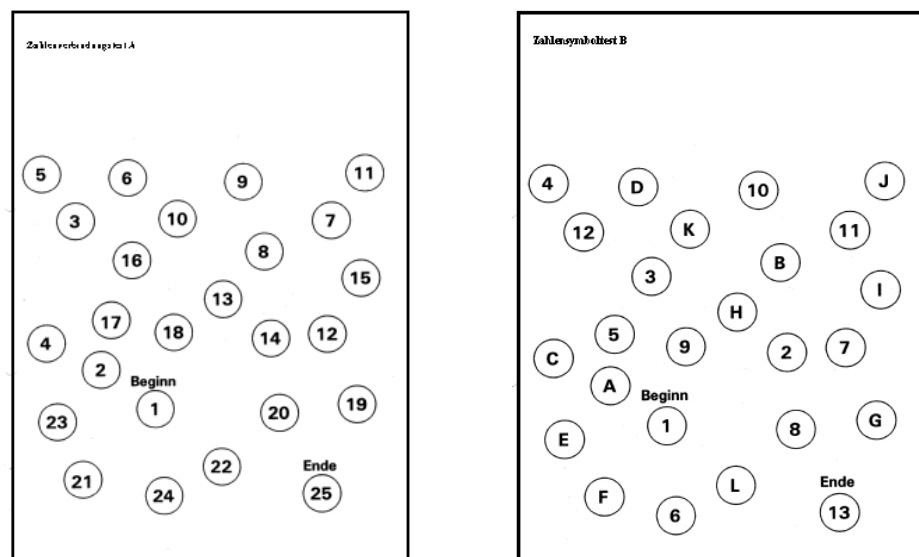


Abbildung 1 Darstellung der Zahlenverbindungstests A (links) und B (rechts im Bild)

Als dritter Test wird der **Zahlensymboltest** durchgeführt. Er ist ein neuropsychologischer Test der die psychomotorischen und visuell-motorischen Fähigkeiten evaluiert. Der Patient erhält eine Zuordnung von 9 Symbolen zu den Zahlen 1-9 (Zahl-Symbol-Paare). Anschließend muss er in einer Zeitspanne von 120 Sekunden die entsprechenden abstrakten Symbole einer Serie von Ziffern zuordnen. Die Anzahl korrekter Zuordnungen in der vorgegebenen Zeit ist die Grundlage für die statistische Auswertung.

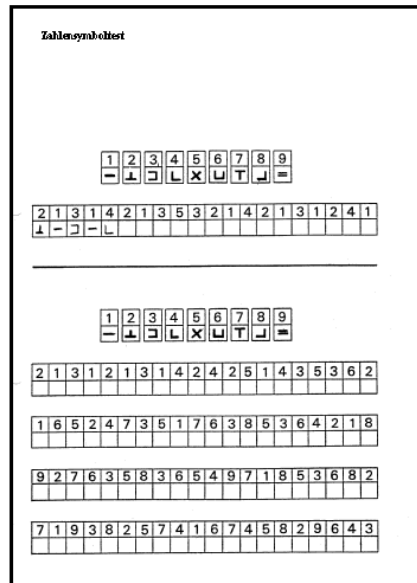


Abbildung 2 Darstellung des Zahlensymboltests mit den Zahlensymbolpaaren

Als vierter Test erfolgt der **Kreise-Punktieren-Test**. Dieser Test erfasst ausschließlich die psychomotorische Geschwindigkeit des Patienten. Der Patient wird gebeten mit einem Schreibgerät Punkte in die Mitte von Kreisen zu machen, welche auf einem Blatt vorgegeben sind. Die Bewertung erfolgt anhand der Zeit (in Sekunden), die der Patient benötigt um alle Kreise zu punktieren.

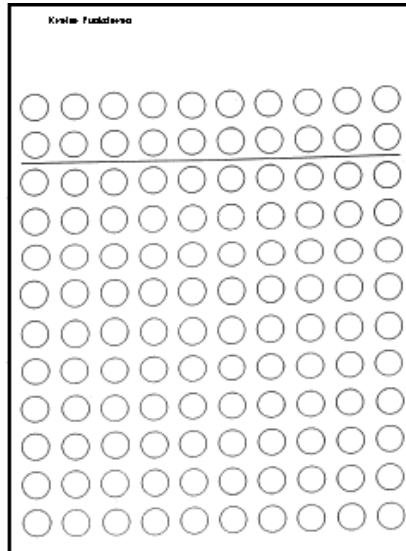


Abbildung 3 Darstellung des “Kreise punktieren”-Tests

Der **Liniennachfahrttest** examiniert die visuell-motorischen und räumlich-visuellen Fähigkeiten des Patienten mit dem Fokus auf Geschwindigkeit und Genauigkeit. In diesem Test erhält der Patient ein Blatt mit einem aufgezeichneten, standardisierten Weg, welcher aus zwei Linien besteht. Der Patient soll nun schnellstmöglich den Weg mit einem durchgängigen Strich durchfahren, wobei er innerhalb der Linien bleiben soll, die den Weg markieren. Berührt er eine der Linien oder überschreitet der Strich die Linie wird dies als Fehler gewertet. In die Bewertung fließen somit zwei Parameter ein. Zu einem die Zeit in Sekunden die der Patient benötigt um den gesamten Weg zu durchfahren (LNTt) und zum anderen die Anzahl an Fehlern (LNTe). Der Gesamtscore des Tests wird folgendermaßen errechnet: $(1+LNTe/100) \times LNTt$.

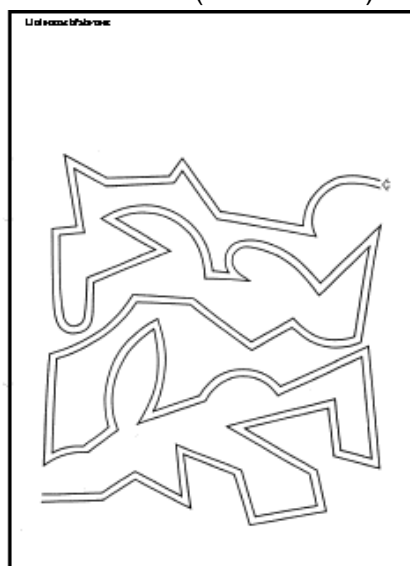


Abbildung 4 Darstellung des Liniennachfahrttests

3.4.2 Flimmerfrequenzanalyse

Zur Bestimmung der CFF wurde der Flimmerfrequenzanalysator HEPAtonorm Analyzer (R&R Medi-Business Freiburg, Germany) verwendet. Es erfolgte die intrafoveale Stimulation mittels LED-Lichtquelle mit Lichtimpulsen spezieller Wellenlänge und Helligkeit. Dies ermöglichte den Probanden eine Akkommodation der Augen auf ein virtuelles Bild in 12 Meter Entfernung. Bei der Methode wird die Frequenz der Lichtimpulse in gleichsamem Schritten (0,1 Hz/s) kontinuierlich von 60 Hz auf 25 Hz abgesenkt. Das zu Beginn hochfrequente Licht bietet dem Patienten den Eindruck eines Gleichlichtes. Es erfolgt solange eine schrittweise Frequenzverringerung bis vom Patienten ein Flimmerlicht wahrgenommen wird. Die so ermittelte Grenzfrequenz ist die kritische Flimmerfrequenz. Während der Durchführung hat der Proband jede Wahrnehmungsänderung, also das Auftreten von Flimmern nach Gleichlicht, durch Tastendruck zu signalisieren. Das Vorgehen ist auch umgekehrt – Beginn mit niedriger Lichtfrequenz und Flimmern - möglich. Im auf- und absteigenden Verfahren wird die kritische Flimmerfrequenz so mehrfach bestimmt und ein Mittelwert gebildet

Nach einer kurzen Einweisung durchliefen die Patienten eine Eingewöhnungsphase, mit mindestens fünf Testmessungen, die nicht in die endgültige Analyse eingeschlossen wurden. Nachdem die Patienten mit dem Testverfahren vertraut waren erfolgten 10 Messungen, aus denen der Mittelwert gebildet wurde. Der Mittelwert ist die kritische Flimmerfrequenz des Patienten. Die Bestimmung der Flimmerfrequenz erfolgte in einer ruhigen Umgebung und ohne störende Geräuschkulisse.

3.5 Eigenschaftswörterliste 60-S

Die EWL 60-S dient der Erfassung des aktuellen emotionalen Befindens und seiner Beeinträchtigung. Sie besteht aus 60 Adjektiven. Der Patient hat bei jedem Adjektiv zu entscheiden in welcher Ausprägung es seinem aktuellen Befinden entspricht. Die Antwortmöglichkeiten sind in 4 Rubriken unterteilt. Jede Rubrik ist mit einem Punktwert versehen (1 = gar nicht; 2 = etwas; 3 = ziemlich; 4 = stark). Aus 4 Adjektiven wird ein Subtest gebildet. Der Rohwert eines Subtests wird durch die Summation der zugehörigen 4 Adjektive errechnet und gibt den Ausprägungsgrad dieses Merkmals an. Somit ist 16 in den Subtests der höchste erreichbare Wert. Aus den Subtests werden Bereiche gebildet, die in die Auswertung einfließen. Der Subtest „Verträumtheit“ und seine Adjektive werden dabei nicht berücksichtigt und fließen somit nicht in die Auswertung der Bereiche ein, Der Subtest „Introvertiertheit“ wird mit inverser Punktzahl

in den zugehörigen Bereich eingerechnet, so dass dieses Bereichsmerkmal (Extraversion / Introversion) als Indikator für Extraversion anzusehen ist.

In den Bereichen sind direkte Vergleiche anhand von Punktwerten nur begrenzt möglich, da in die Bereiche zum Teil eine verschiedene Anzahl von Subtests einfließt. Die 60 Adjektive mit Zuordnung zu den jeweiligen Subtests, sowie die Zuordnung der Subtests zu den Bereichen sind in Tabelle 7 aufgeführt. Da die Befindlichkeit in Abhängigkeit von Situation, Tageszeit und Erkrankung steht, ist sie kein stabiles Persönlichkeitsmerkmal und es gibt keine Normwerte.

Die Bearbeitung der Eigenschaftswörterliste erfolgte nach vorheriger Einführung unter standardisierten Bedingungen in ruhiger Atmosphäre immer im selben Untersuchungszimmer. Der Patient hatte unbegrenzt Zeit zum Ausfüllen der Liste.

Tabelle 7 Aufbau und Zuordnungen der Eigenschaftswörterliste 60-S.

Bereich	Subtest	Adjektive
Leistungsbezogene Aktivität	Aktiviertheit	energisch, aktiv, eifrig, tatkräftig
	Konzentriertheit	aufmerksam, konzentriert, beständig, ausdauernd
Allgemeine Desaktivität	Desaktiviertheit	energielos, lasch, lahm, kraftlos
	Müdigkeit	zermürbt, schläfrig, müde, abgespannt
	Benommenheit	benebelt, dösig, benommen, schlaftrunken
Extraversion/ Introversion	Extravertiertheit	zutraulich, gesprächig, kontaktfreudig, gesellig
	Introvertiertheit	menschenscheu, wortkarg, abgesondert, einsilbig
Allgemeines Wohlbefinden	Selbstsicherheit	selbstsicher, selbstzufrieden, unbekümmert, selbstbewusst
	Gehobene Stimmung	lustig, heiter, freudig, froh
Emotionale Gereiztheit	Erregtheit	erregt, zappelig, nervös, aufgereg
	Empfindlichkeit	empfindlich, erregbar, verwundbar, verletzbar
	Ärger	gereizt, ärgerlich, verärgert, wütend
Angst/ Deprimiertheit	Ängstlichkeit	ängstlich, bekloffen, angsterfüllt, furchtsam
	Deprimiertheit	betrübt, elend, traurig, sorgenvoll
	Verträumtheit	träumerisch, versonnen, verträumt, gedankenverloren

3.6 Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie

CHE wurde definiert durch einen pathologischen, alterskorrigierten PHES (< - 4) und fehlende klinische Zeichen einer OHE.

3.7 Statistik

Die Erfassung und Analyse der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 21. Die Beschreibung der Daten erfolgte als absolute Zahl und Prozentangabe bei nominalen Variablen und als Median mit Interquartilbereich (IQB) bei metrischen Variablen. Die Applikation von parametrischen und nicht-parametrischen Tests erfolgte nach Variabeldistribution. Die univariate Analyse wurde durchgeführt, um CHE-assoziierte Variablen zu identifizieren. Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 gesetzt.

Im nächsten Schritt erfolgte eine schrittweise logistische multivariate Regressionsanalyse zur Identifizierung von unabhängigen Prädiktoren für die CHE. Verschiedene Modelle wurden entwickelt um Kollinearität und Overfitting zu vermeiden. Das effizienteste Model wurde anhand der Anzahl der unabhängigen Prädiktoren (umso weniger, desto besser) und der Höhe des -2 Log-Likelihood-Quotienten (-2LL) ausgewählt.

Die ROC-Analysen wurden genutzt um die besten Cut-off-Werte der bereits identifizierten unabhängigen Prädiktoren der CHE zu bestimmen. Zur Bestimmung der besten Cut-off-Werte wurde eine a priori Annahme vorgenommen, in der ein höheres Gewicht zu falsch-negativen Ergebnissen als zu falsch-positiven gegeben wurde. Eine Sensitivitätsanalyse erfolgte um den Einfluss von Störfaktoren auf unsere Ergebnisse zu evaluieren.

Die Darstellung der Ausprägung der Befindlichkeitsmerkmale der EWL in der Gesamtpopulation und den Subgruppen erfolgte durch Subtests und Bereiche. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte als Median mit IQB. Auch hier wurde eine univariate Analyse durchgeführt, um zu CHE-assoziierte Variablen zu identifizieren. Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 gesetzt. Es erfolgte eine Korrelation der Ergebnisse aus den verschiedenen Bereichen der EWL mit den etablierten diagnostischen Verfahren. Die Ergebnisse werden anhand des Korrelationskoeffizienten und des p-Wertes präsentiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv

4.1.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden in dem Zeitraum von Januar 2011 bis Januar 2012 117 Patienten für die Studie evaluiert und eingeschlossen, da sie die Einschlusskriterien erfüllten und bei ihnen kein Ausschlusskriterium vorlag. 68 % der Patienten waren männlich. Das mediane Alter der Studienpopulation betrug 59 (IQR 48-67) bei einer Altersspanne von 21 – 83 Jahre. In der Abbildung 5 ist ersichtlich, dass das Alter normalverteilt ist.

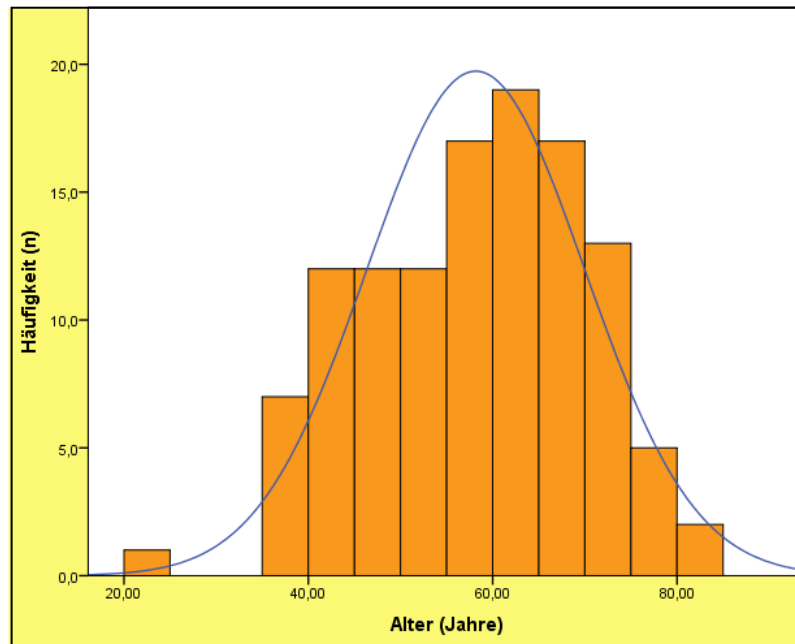


Abbildung 5 Altersverteilung in der Studienpopulation mit Normalverteilungskurve

4.1.2 Schweregrad der Leberzirrhose

In der Studienpopulation ist das ganze Spektrum der Leberzirrhose abgebildet mit Patienten aus jedem Child-Pugh Stadium. Am häufigsten vertreten sind Patienten des Stadiums C (n=55; 47 %), gefolgt von Patienten des Stadiums B (n=49; 42 %). Das Stadium A ist mit 8 % (n=9) unterrepräsentiert. Vier Patienten (3.4 %) ließen sich aufgrund eines nicht verwertbaren Albuminwertes, der außerhalb der 3 Wochenfrist lag, nicht eindeutig zuordnen. Ein Großteil der Patienten befand sich bereits in der Dekompensationsphase der Leberzirrhose und hatte mit bestehendem Aszites (n=98; 84 %) bereits Zeichen der signifikanten portalen Hypertension.

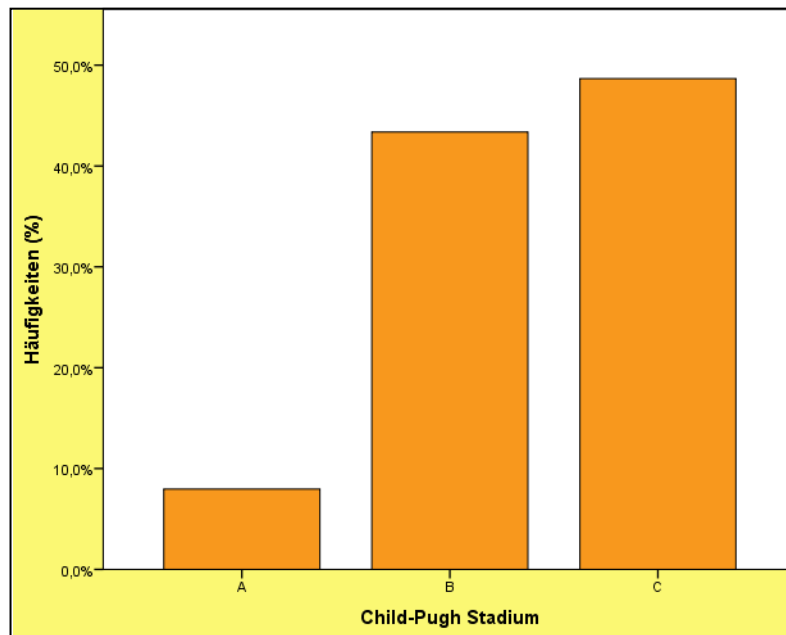


Abbildung 6 Child-Pugh Stadium in der Studienpopulation

4.1.3 Genese der Leberzirrhose

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten bestand eine Leberzirrhose alkoholtoxischer Genese (n=88; 75 %). Andere bekannte Ursachen der Erkrankung traten insgesamt nur bei 20 Patienten (17 %) auf. Die genaue Verteilung im Einzelnen ist in der Abbildung 7 ersichtlich. Bei 9 Patienten (8 %) konnte keine eindeutige Ursache der Leberzirrhose eruiert werden, so dass die Genese als kryptogen klassifiziert wurde.

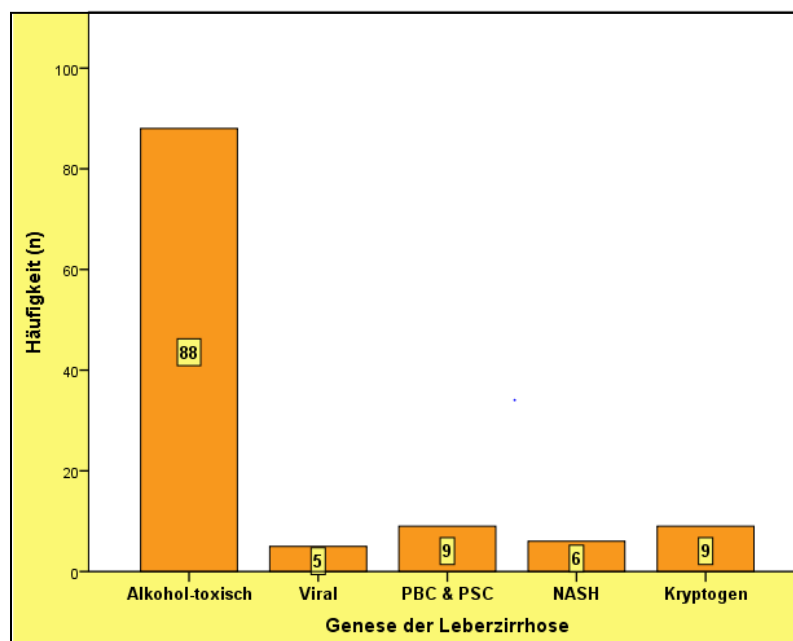


Abbildung 7 Genese der Leberzirrhose in der Studienpopulation

4.1.4 Laborparameter

Die Zeit zwischen Blutentnahme und der CHE-Testung betrug im Durchschnitt 4 Tage. In der Tabelle 8 sind die medianen Blutwerte, der für die Studie relevanten Laborparameter, mit dem IQB aufgeführt, inklusive des prognostisch genutzten MELD.

Tabelle 8 Mediane mit Interquartilbereich der erhobenen Laborparameter

MELD	Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	INR	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Serumnatrium ($\mu\text{mol/l}$)	ASAT ($\mu\text{kat/l}$)	GGTP ($\mu\text{kat/l}$)	Albumin (mg/dl)
14 (11-20)	33 (19-56)	1.3 (1.2-1.5)	87 (66-151)	136 (133-138)	0.9 (0.6-1.4)	2.9 (1.4-5.7)	28 (22-31)

4.2 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test im Gesamtkollektiv

Die mediane Gesamtpunktzahl des PSE, also des PHES betrug -6. Bei 60 % der Patienten (70/117) war der PHES mit einem Wert < 4 pathologisch. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Einzeltests mit den Punktwerten aufgeführt.

4.3 Flimmerfrequenzanalyse im Gesamtkollektiv

Die mediane CFF in der Studienpopulation betrug 40 Hz (IQR 37-42). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der CFF zwischen alkohol-toxischer Genese und den anderen Ätiologien der Leberzirrhose in der Gesamtpopulation (39 Hz (IQR 37-42) vs. 40 Hz (IQR 36-43); $p = 0.62$).

Tabelle 9 Ergebnisse des PSE inklusive Einzeltests und der CFF im Gesamtkollektiv

PHES	ZST	ZVT-A	ZVT-B	KPT	LNFT
- 6.0	- 2.0	0.0	- 1.0	- 2.0	- 1.0
(-11.0 - (-1,5))	(-3.0 - 0)	(-2.0 - 0)	(-3.0 - 0)	(-3.0 - (-0.5))	(-2.0 - 0)
CFF (in Hz)		40.0 (36.0 – 42.0)			

PHES = Psychometrischer-Hepatischer-Enzephalopathie-Score; ZST = Zahlensymboltest; ZVT A und B = Zahlenverbindungstest A und B; KPT = „Kreise punktieren“-Test; LNFT = Liniennachfahrttest; CFF = kritische Flimmerfrequenz, die Ergebnisse der PSE-Einzeltests sind mit ihrer ausgewerteten Punktzahl angegeben.

4.4 Eigenschaftswörterliste 60-S im Gesamtkollektiv

4.4.1 Subtests

Die Ergebnisse der Ausprägung der Befindlichkeitsmerkmale der Subtests und der zugehörigen Bereiche sind tabellarisch in den Tabellen 10 und 11 aufgelistet. Bei einigen Patienten konnten nicht alle Adjektive in die Auswertung einfließen, da zum Teil doppelte Kreuze in einer Zeile erfolgten oder in manchen Fällen gar keine getätigt wurden. Im Durchschnitt konnten pro Subtest 95 von 117 Patienten ausgewertet werden. Die genaue Auflistung mit der Angabe der Anzahl von ausgewerteten Patienten pro Subtest und Bereich erfolgt in den Tabellen.

Die Attribute Konzentriertheit (11 (8.5-12)) und Extravertiertheit (11 (9-12)) sind die am stärksten ausgeprägten Merkmale in der Studienpopulation.

Tabelle 10 Ergebnisse der Subtests im Gesamtkollektiv mit Anzahl gültiger Werte

Subtest	Gültig (n = 117)	Median
Aktiviertheit	98	9 (8,0 – 12,0)
Konzentriertheit	97	11 (8,5 – 12,0)
Desaktiviertheit	102	7,0 (5,0 – 9,0)
Müdigkeit	97	7,0 (6,0 – 9,0)
Benommenheit	92	5,0 (4,0 – 8,0)
Extravertiertheit	100	11,0 (9,0 – 12,0)
Introvertiertheit	96	5,0 (4,0 – 7,0)
Selbstsicherheit	93	9,0 (8,0 – 11,0)
Gehobene Stimmung	95	9,0 (8,0 – 12,0)
Erregtheit	99	7,0 (5,0 – 8,0)
Empfindlichkeit	71	7,0 (5,0 – 8,0)
Ärger	102	5,0 (4,0 – 8,0)
Ängstlichkeit	97	6,0 (4,0 – 8,0)
Deprimiertheit	96	7,0 (5,0 – 9,0)
Verträumtheit	94	6,0 (5,0 – 8,0)

4.4.2 Bereiche

Extraversion/Introversion (23 (19-25)), Leistungsbezogene Aktivität (20 (16-23)) und Allgemeine Desaktivität (20 (15-25)) sind die stärksten Merkmale in den Bereichen (Tabelle 11).

Tabelle 11 Ergebnisse der Bereiche im Gesamtkollektiv mit Anzahl gültiger Werte

Bereich	Gültig (n = 117)	Median	Mögliche Höchstpunktzahl
Leistungsbezogene Aktivität	93	20,00 (16,00 – 23,00)	32
Allgemeine Desaktivität	84	20,00 (15,25 – 25,00)	48
Allgemeines Wohlbehagen	87	18,00 (15,00 – 22,00)	32
Emotionale Gereiztheit	68	18,50 (15,00 – 24,75)	48
Angst/ Deprimiertheit	91	13,00 (10,00 – 16,00)	32
Extraversion/ Introversion	92	23,00 (19,00 – 25,00)	32

4.4.3 Korrelationen der Bereiche mit etablierten diagnostischen Tests

Einige der Bereiche, die in dieser Studie für die CHE evaluierten Eigenschaftswörterliste 60-S, korrelierten mit den bereits etablierten Verfahren in der CHE-Diagnostik.

Mit der CFF korrelierten 4 von 6 Bereichen signifikant. Negativ korrelierten Allgemeine Desaktivität ($r = -0.344$; $p = 0.001$) sowie Angst/Deprimiertheit ($r = -0.272$; $p = 0.009$). Positiv korrelierten die Bereiche Leistungsbezogene Aktivität ($r = 0.300$; $p = 0.003$); und Extraversion/Introversion ($r = 0.311$; $p = 0.003$). Emotionale Gereiztheit und Allgemeines Wohlbehagen korrelierten nicht mit der CFF.

Der PHES korrelierte mit 3 der Parameter. Positiv korrelierten die Bereiche Leistungsbezogene Aktivität ($r = 0.337$; $p = 0.001$) und Allgemeines Wohlbehagen ($r = 0.258$; $p = 0.016$). Eine negative Korrelation bestand zwischen Allgemeine Desaktivität und dem PHES ($r = -0.272$; $p = 0.012$).

Eine genaue Auflistung aller Bereiche mit den Korrelationskoeffizienten und p-Werten erfolgt in Tabelle 12.

Tabelle 12 Korrelation der EWL 60-S Bereiche mit der CFF und dem PHES

Bereiche	Kritische Flimmerfrequenz	PHES
Leistungsbezogene Aktivität	r = 0.300 p = 0.003	r = 0.337 p = 0.001
Allgemeine Desaktivität	r = - 0.344 p = 0.001	r = - 0.272 p = 0.012
Allgemeines Wohlbehagen	r = 0.206 p = 0.055	r = 0.258 p = 0.016
Emotionale Gereiztheit	r = - 0.190 p = 0.121	r = - 0.046 p = 0.708
Angst/ Deprimiertheit	r = - 0.272 p = 0.009	r = - 0.186 p = 0.077
Extraversion/ Introversion	r = 0.311 p = 0.003	r = 0.191 p = 0.681

r = Korrelationskoeffizient; p = p-Wert; signifikante Werte sind in Fettdruck dargestellt

4.5 Patientencharakteristika - Vergleich der Subgruppen

4.5.1 Prävalenz der Erkrankung

In unserer Studienpopulation lag bei 60 % der Leberzirrhotiker (70/117) eine CHE vor. Die Diagnosestellung erfolgte durch einen pathologischen PHES (< - 4). Hierdurch ließen sich zwei Subgruppen (CHE und No-HE) bilden, auf die sich in den folgenden Abschnitten bezogen wird.

4.5.2 Alter, Geschlecht, Genese und Schweregrad der Leberzirrhose

Das mediane Alter in den beiden Vergleichsgruppen war mit 59 Jahren gleich, ohne statistisch signifikanten Unterschied (p = 0.783).

Männlichen Geschlechts waren in der Gruppe der Erkrankten 70 % (n = 49) und in der No-HE-Gruppe 67 % (n = 32). Insgesamt zeigte sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts (p = 0.777).

In beiden Gruppen war die alkohol-toxische Genese der Leberzirrhose führend mit mehr als 70 % in beiden Gruppen (No-HE 75 % vs. CHE: 74 %). Auch die restlichen, deutlich geringer vorkommenden, Ätiologien waren in beiden Gruppen gleichmäßig vertreten, wie in der Tabelle 13 ersichtlich. In der statistischen Analyse war hinsichtlich der Genese der Leberzirrhose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen ($p = 0.853$).

In beiden Gruppen waren Patienten aus jedem Child-Pugh Stadium vertreten. Wie erwartet, befanden sich CHE-erkrankte Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium. Der Hauptteil (57 %) der Patienten der CHE-Gruppe befanden sich im Stadium C gegenüber 32 % der No-HE-Gruppe. In den Stadien A (3 % vs. 15 %) und B (37 % vs. 48 %) war der Anteil der CHE-Patienten niedriger. Ein höheres Child-Pugh-Stadium war mit einem erhöhten Auftreten von CHE assoziiert ($p = 0.007$).

Tabelle 13 Patientencharakteristika im Vergleich der Subgruppen mit p-Wert.

	No-HE (n = 47; 40 %)	CHE (n = 70; 60 %)	p-Wert
Alter (Jahre)	59 (47 – 67)	59 (51 – 67)	0.783
Genese der Leberzirrhose			
→ Alkohol-toxisch	36 (77 %)	52 (74 %)	0.853
→ Viral	1 (2 %)	4 (6 %)	
→ PBC + PSC	4 (9 %)	5 (7 %)	
→ NASH	3 (6 %)	3 (4 %)	
→ Kryptogen	3 (6 %)	6 (9 %)	
Geschlecht			
→ männlich	32 (67 %)	49 (70 %)	0.777
→ weiblich	15 (33 %)	21 (30 %)	
Child-Pugh-Stadium	A 7 (15 %) B 23 (49 %) C 15 (32 %)	A 2 (3 %) B 26 (7 %) C 40 (57 %)	0.007

4.5.3 Laborparameter

In den Vergleichsgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des MELD-Scores. Patienten mit CHE wiesen, wie bei fortgeschrittener Leberzirrhose üblich, einen höheren Medianwert (16 (IQB 13-21)) auf, als die Patienten ohne CHE (12 (IQB 10-16)). Wie erwartet, waren auch die Einzelkomponenten des MELD (Bilirubin, Kreatinin, INR) in dieser Gruppe höher als in der No-HE Gruppe, wobei allein der INR statistisch nicht signifikant war, jedoch nur knapp über dem Signifikanzniveau lag ($p = 0.054$). Mit dem Serumnatrium und dem Albumin waren zwei weitere Parameter in der CHE-Gruppe signifikant erniedrigt ($p = 0.001$ und $p = 0.005$). Die weiteren untersuchten Parameter (ASAT, GGTP und AP) ließen keinen relevanten Unterschied erkennen. Eine detaillierte Auflistung mit Medianen, Interquartilbereichen und p-Werten ist in Tabelle 14 gegeben.

Tabelle 14 Erhobene Laborparameter – Vergleich No-HE und CHE mit p-Wert

	No-HE	CHE	p-Wert
MELD	12 (10 – 16)	16 (13 – 21)	0.001
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	27 (16 – 44)	40 (21 – 69)	0.020
INR	1.3 (1.1 – 1.5)	1.4 (1.2 – 1.6)	0.054
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	76 (60 – 102)	104 (71 – 177)	0.007
Serumnatrium ($\mu\text{mol/l}$)	137 (134 – 139)	134 (130 – 138)	0.001
ASAT ($\mu\text{kat/l}$)	0.9 (0.6 – 1.1)	1.1 (0.6 – 1.6)	0.070
GGTP ($\mu\text{kat/l}$)	3.2 (1.6 – 5.7)	2.9 (1.3 – 6.4)	0.770
AP (mol/L/s)	1.9 (1.4 – 3.0)	1.9 (1.4 – 2.8)	0.868
Albumin (mg/dl)	30 (25 – 34)	27 (21 – 30)	0.005

Signifikante p- Werte sind in Fettdruck dargestellt

4.6 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test – Vergleich der Subgruppen

Die Einteilung der Patienten in die beiden Studiengruppen erfolgte anhand des PHES, also der Gesamtpunktzahl der fünf Einzeltests. Bei 60 % (70/117) der Patienten mit Leberzirrhose bestand eine CHE zum Zeitpunkt der Diagnostik.

Jeder der fünf Einzeltests zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0.001$) zwischen den Gruppen, wie in Tabelle 15 ersichtlich. Zusätzlich ist noch die Korrelation der Einzeltests mit der CFF anhand des Korrelationskoeffizienten angegeben. Es korrelieren alle Tests signifikant mit der CFF, außer dem Teilbereich der Fehleranzahl im Liniennachfahrtstest.

Tabelle 15 Darstellung aller 5 Einzeltests des PSE im Subgruppenvergleich

	No-HE	CHE	p-Wert	Korrelation mit CFF
ZVT A (in Sekunden)	40.0 (28.0-47.0)	62.5 (50.8-91.3)	0.001	$r = - 0.437$ $p = 0.001$
ZVA B (in Sekunden)	95.0 (69.8-118.0)	220.0 (144.3-367.3)	0.001	$r = - 0.454$ $p = 0.001$
KPT (Sekunden)	52.0 (47-58)	75.0 (65.8-100.0)	0.001	$r = - 0.424$ $p = 0.001$
ZST (Anzahl)	37.0 (32.0-42.0)	23.0 (17.5-28.3)	0.001	$r = 0.448$ $p = 0.001$
LNT (in Sekunden)	86.0 (76.0-99.0)	109.0 (88.0-151.5)	0.001	$r = - 0.393$ $p = 0.001$
LNT (Fehler)	23.0 (11.0-40.0)	50.5 (18.0-97.8)	0.001	$r = - 0.091$ $p = 0.352$

ZST = Zahlensymboltest; ZVT A und B = Zahlenverbindungstest A und B; KPT = „Kreise punktieren“-Test; LNT = Liniennachfahrtstest; CFF = kritische Flimmerfrequenz; r = Korrelationskoeffizient

4.7 Ergebnisse der Flimmerfrequenzanalyse - Vergleich der Subgruppen

Patienten mit CHE hatten eine niedrigere CFF (38 Hz (IQR 35-41)) als Patienten ohne CHE (40 Hz (IQR 39-45); $p = 0.001$, Abbildung 8). Die CFF korrelierte mit dem PHES ($r = 0.436$; $p = 0.001$). Genau wie im Gesamtkollektiv zeigte sich auch innerhalb der CHE-Subgruppe kein signifikanter Unterschied in der CFF zwischen den Patienten mit alkohol-toxischer Genese der Leberzirrhose und den Patienten mit Leberzirrhose anderer Ätiologie (38 Hz (IQR 35-41) vs. 40 Hz (IQR 35-41); $p = 0.633$, Abbildung 9).

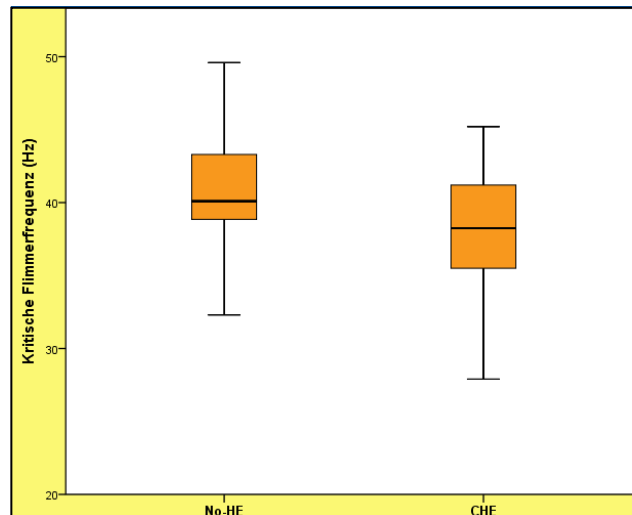


Abbildung 8 Die kritische Flimmerfrequenz im Vergleich von No-HE und CHE

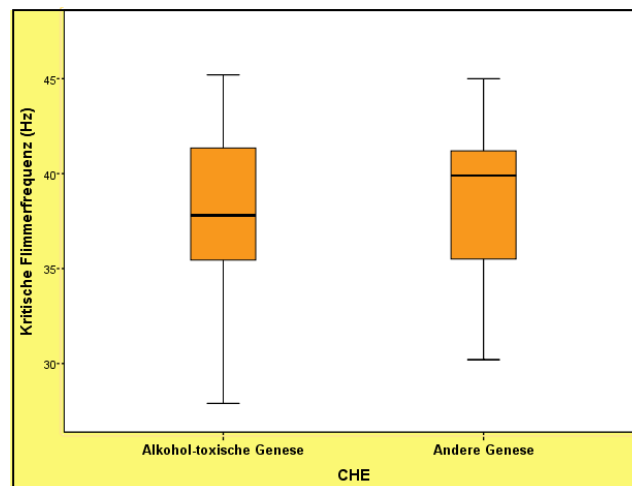


Abbildung 9 Vergleich von CHE-Patienten mit und ohne alkohol-toxische Genese

4.7.1 Überprüfung bereits etablierter Cut-off-Werte

Ein Cut-off-Wert von < 38 Hz zeigt in unserer Studienpopulation eine Sensitivität von 48,6 % und eine Spezifität von 78,7 % für die Diagnose einer CHE. Unter Nutzung eines Cut-off-Werts von < 39 Hz ergab sich eine Sensitivität von 58,6 % und eine Spezifität von 72,3 % für das Verfahren.

Folgend sind zwei Vierfeldertafeln (Tabellen 16 und 17) zu den besagten Cut-off-Werten dargestellt mit Nutzung eines PHES von kleiner - 4 als Diagnosestandard zur Darstellung der Berechnungsgrundlage für Sensitivität und Spezifität, sowie zur Verdeutlichung der Verteilung der Patienten in den Gruppen.

Tabelle 16 Vierfeldertafel bei Nutzung eines 38 Hz Cut-offs in unser Studienpopulation

	CHE	No-HE
CFF < 38 Hz	34 (29 %)	10 (9 %)
CFF ≥ 38 Hz	36 (30 %)	37 (32 %)

Tabelle 17 Vierfeldertafel bei Nutzung eines 39 Hz Cut-offs in unser Studienpopulation

	CHE	No-HE
CFF < 39 Hz	41 (35 %)	13 (11 %)
CFF ≥ 39 Hz	29 (25 %)	34 (29 %)

4.8 Eigenschaftswörterliste 60-S - Vergleich der Subgruppen

4.8.1 Subtests

In 9 von 15 Subtests zeigten sich signifikante Assoziationen zur CHE. Patienten mit CHE haben geringere Ausprägungen in den Attributen Aktiviertheit (Median: 8.5 vs. 10; $p = 0.03$), Konzentriertheit (Median: 10 vs. 12; $p = 0.002$), Extravertiertheit (Median: 10 vs. 12; $p = 0.003$), Selbstsicherheit (Median: 8 vs. 10; $p = 0.011$) und gehobene Stimmung (Median: 8 vs. 11; $p = 0.001$). In den gesellschaftlich eher negativ besetzten Attributen Desaktiviertheit (Median: 8 vs. 6.5; $p = 0.018$), Müdigkeit (Median: 8 vs. 7; $p = 0.034$), Introvertiertheit (Median: 6 vs. 4; $p = 0.022$) und Deprimiertheit (7.5 vs. 6; $p = 0.025$) zeigten sich höhere Werte in der Gruppe der Erkrankten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen waren in den Subtests Benommenheit, Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger, Ängstlichkeit und Verträumtheit zu finden. In der Tabelle 18 sieht man die Beziehung der Subtests zu den Subgruppen.

Tabelle 18 Darstellung der Subtests im Subgruppenvergleich mit p-Werten

Subtest	HE 0	CHE	p - Wert
Aktiviertheit	10 (8 – 13)	8.5 (7.75 – 10)	0.030
Konzentriertheit	12 (9.5 – 13.5)	10 (8 – 11.75)	0.002
Desaktiviertheit	6.5 (5 – 8)	8 (6 – 10)	0.018
Müdigkeit	7 (5.5 – 8)	8 (6 – 10.75)	0.034
Benommenheit	5 (4.0 – 6.25)	6 (4 – 8)	0.128
Extravertiertheit	12 (10 – 13)	10 (8.25 – 11)	0.003
Introvertiertheit	4 (4 – 6.5)	6 (5 – 7)	0.022
Selbstsicherheit	10 (8 – 12)	8 (7.75 – 10)	0.011
Gehobene Stimmung	11 (9 – 13)	8 (7 – 10)	0.001
Erregtheit	6 (4 – 7)	7 (5.25 – 9)	0.075
Empfindlichkeit	7 (5 – 8)	7 (5 – 9.5)	0.506
Ärger	5 (4 – 7)	6 (4 – 8)	0.239
Ängstlichkeit	5 (4 – 7)	6 (4.25 – 8)	0.208
Deprimiertheit	6 (5 – 8)	7.5 (5.25 – 10)	0.025
Verträumtheit	6 (4.25 – 7)	7 (5 – 8)	0.178

4.8.2 Bereiche

Leistungsbezogene Aktivität. Die mediane Punktzahl war mit 19.00 (IQR 12.25-22.00) bei den Patienten mit CHE erniedrigt gegenüber den Patienten mit No-HE (22.00 (IQR 18.00-26.50); $p = 0.004$).

Allgemeine Desaktivität. Die Ausprägung des Bereichs Allgemeine Desaktivität war in der CHE-Gruppe höher (23.00 (IQR 16.75-28.25)) als in der No-HE-Gruppe (19.00 (IQR 15.00-22.00); $p = 0.031$).

Allgemeines Wohlbehagen. In der Studienkohorte zeigten sich signifikante Unterschiede in der Ausprägung dieses Bereichs ($p = 0.001$). Patienten mit CHE hatten einen erniedrigten medianen Punktwert (17.00 (IQB 14.50-20.00)) im Vergleich mit Patienten ohne HE (21.00 (IQB 16.75-24.25)).

Emotionale Gereiztheit. In diesem Bereich hatten beide Studiengruppen denselben Punktemedian (18.50) und somit die gleiche Merkmalsausprägung.

Angst/Deprimiertheit. Der Bereich Angst/Deprimiertheit ist in der CHE-Gruppe (14.00 (IQB 11.00-17.00)) stärker ausgeprägt als in der Gruppe der Nicht-Erkrankten (11.00 (IQB 9.00-16.00)); $p = 0.033$).

Extraversion/Introversion. In den bei der Studie erfassten HE-Graden wurden verschiedene Punktemediane dokumentiert. Dieser Parameter erzielt in der CHE-Gruppe einen statistisch signifikanten niedrigeren Wertemedian 21.00 (IQB 18.25-24.00) als in der Vergleichsgruppe (23.50 (IQB 20.25-25.00)); $p = 0.021$). Die Ergebnisse der Analyse der Bereiche sind tabellarisch in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19 Ergebnisse der Analyse der Bereiche im Subgruppenvergleich

Bereiche	No-HE	CHE	p - Wert
Leistungsbezogene Aktivität	22.00 (18.00 - 26.50)	19.00 (12.25 - 22.00)	0.004
Allgemeine Desaktivität	19.00 (15.00 - 22.00)	23.00 (16.75 – 28.25)	0.031
Allgemeines Wohlbehagen	21.00 (16.75 - 25.25)	17.00 (14.50 – 20.00)	0.001
Emotionale Gereiztheit	18.50 (15.00 - 23.50)	18.50 (14.25 – 26.00)	0.516
Angst / Deprimiertheit	11.00 (9.00 – 16.00)	14.00 (11.00 – 17.00)	0.033
Extraversion / Introversion	23.50 (20.25 - 25.00)	21.00 (18.25 – 24.00)	0.021

4.9 Entwicklung eines schrittweisen diagnostischen Vorgehens

4.9.1 Identifizierung unabhängiger Prädiktoren

Zur Entwicklung eines neuen diagnostischen Vorgehens mit schrittweiser Testdurchführung wurden in der multivariaten Analyse verschiedene Modelle überprüft, die ausgewählte, statistisch signifikante, Parameter aus der univariaten Analyse enthielten, um zu testen, welche Variablen unabhängig zur Erkrankung assoziiert sind. Das endgültige Modell wurde unter Berücksichtigung der Höhe des -2 Log-Likelihood-Quotienten (-2LL), der Anzahl der Variablen und ihrer alltäglichen Praktikabilität ausgewählt (Tabelle 20).

Tabelle 20 Verschiedene Modelle zur Identifizierung von unabhängigen Prädiktoren

Eingeführte Variablen	Finales Model	Odds Ratio	95% CI	p-Wert	-2LL
Kreatinin Albumin ASAT Child-Pugh Stadium Aszites CFF Bilirubin MELD-Score	Kreatinin Albumin ASAT CFF	1.005 0.940 2.212 0.833	1.000-1.010 0.879-1.006 0.976-5.011 0.734-0.945	0.034 0.073 0.057 0.005	122.4
Kreatinin Albumin ASAT Serumnatrium Bilirubin CFF Aszites	Kreatinin Albumin ASAT CFF	1.005 0.940 2.212 0.833	1.000-1.010 0.879-1.006 0.976-5.011 0.734-0.945	0.034 0.073 0.057 0.005	122.4
Albumin ASAT CFF MELD-Score Aszites Serumnatrium	CFF MELD-Score	0.840 1.132	0.746-0.947 1.046-1.225	0.004 0.002	128.4
Child-Pugh-Stadium ASAT Kreatinin CFF	ASAT Kreatinin CFF	2.578 1.005 0.827	1.104-6.021 1.001-1.010 0.731-0.937	0.029 0.025 0.003	125.8

CI = Konfidenzintervall; -2LL = -2 Log-Likelihood-Quotient. Der -2LL bewertet die Anpassung der Modelle mit Erklärung der Variabilität der abhängigen Variabel (in dieser Studie CHE Ja/Nein). Je näher der Wert an Null liegt, desto besser angepasst ist das Modell.

Das effizienteste Modell zur Vorhersage einer CHE identifizierte die CFF und den MELD-Score als unabhängige Prädiktoren:

- **CFF** OR 0.83 (95% CI 0.74-0.94)
- **MELD** OR 1.13 (95% CI 1.04-1.22)

4.9.2 Analyse geeigneter Cut-off-Werte

Um klinisch relevante Ergebnisse zu erlangen, wurde im nächsten Schritt eine Receiver-operating-curve-Analyse (ROC-Analyse) durchgeführt um die besten Cut-off-Werte aus den beiden unabhängigen Prädiktoren (CFF und MELD) zu bestimmen. Der am besten geeignete Cut-off-Wert der CFF um Patienten zu identifizieren, bei denen keine CHE vorliegt und die somit keine weitere Diagnostik benötigen, war 43 Hz. Dieser Cut-off-Wert hatte eine Sensitivität von 93.8 % (95 % CI: 88.35-97.15) und eine Spezifität von 45.8 % (95 % CI: 37.29-54.42) mit einem negativen prädiktiven Wert (NPV) von 84.3 % und einem positiven prädiktiven Wert von 70.1 % und einer Likelihood-Ratio von 1.64 (Abbildung 10 und Tabelle 21).

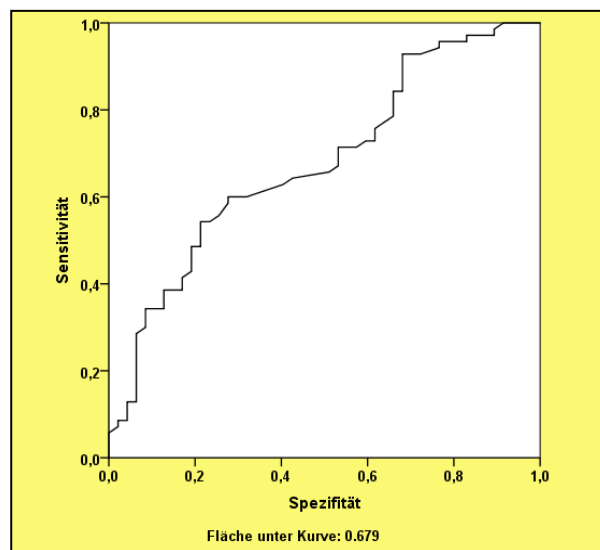


Abbildung 10 ROC-Kurve für die Detektion von No-HE mittels CFF

Tabelle 21 Ergebnisse der ROC-Analyse zu Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV

	Erkennung CHE (CFF \geq 43 Hz)
Sensitivität	93.8 %
Spezifität	45.8 %
NPV	84.3 %
PPV	70.1 %

NPV = Negativer prädiktiver Wert; PPV = positiver prädiktiver Wert

Der beste Cut-off-Wert zur Diagnose einer CHE für den MELD-Score war 24 mit einer Sensitivität von 97.5 % (95% CI: 93.24 – 99.39) und einer Spezifität von 32.8 % (95% CI: 24.99 – 41.29), einem positiv prädiktiven Wert von 66.4 %, einem negativ prädiktiven Wert von 90.5 % und einer Likelihood-Ratio von 1.42 (Abbildung 11 und Tabelle 22).

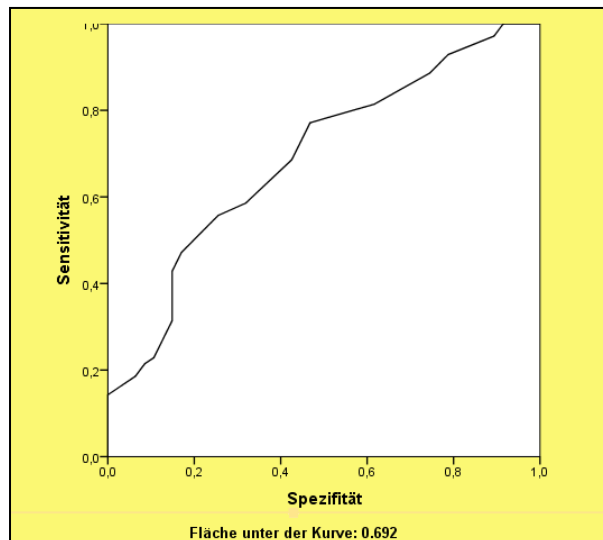


Abbildung 11 ROC-Kurve für die Detektion von CHE mittels MELD-Score

Tabelle 22 Ergebnisse der ROC-Analyse zu Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV

	Erkennung CHE (MELD > 24)
Sensitivität	97.5 %
Spezifität	32.8 %
NPV	90.5 %
PPV	66.4 %

NPV = Negativer prädiktiver Wert; PPV = positiver prädiktiver Wert

4.9.3 Ergebnisse bei Anwendung in unserer Studienpopulation

Mit Hilfe der beiden Cut-off-Werte ließen sich zwei Gruppen in unserer Studienpopulation identifizieren, bei denen weitere CHE-Diagnostik bzw. psychometrische Testung vermieden werden kann. Patienten mit beiden „Risikofaktoren“, also einem hohem MELD-Score (≥ 24) und einer niedrigen CFF (<43 Hz) hatten in 85 % (12/14) der Fälle eine CHE. Umgedreht hatten Patienten ohne die „Risikofaktoren“ (also MELD-Score < 24 und CFF > 43 Hz) in 78 % (14/18) der Fälle keine CHE. Anhand der „Risikofaktoren“ kann eine Unterteilung der Patienten in insgesamt 4 Gruppen vorgenommen werden und somit entschieden werden, welche Patienten eine weitere Diagnostik via PHES bzw. PSE benötigen (Tabelle 23).

Tabelle 23 Vorschlag zur Patienteneinteilung zur Entscheidung über weitere Diagnostik

	MELD-Score < 24	MELD-Score > 24
CFF > 43 Hz	No-HE	PHES
CFF < 43 Hz	PHES	CHE

Dies bedeutet, dass die Patienten bei denen beide „Risikofaktoren“ vorliegen sowie diejenigen ohne beide „Risikofaktoren“ keine weitere Diagnostik benötigen. Patienten mit nur einem Risikofaktor sollten weitere psychometrische Testung erhalten.

In unserer Studie hätten durch diesen schrittweisen diagnostischen Ansatz 27 % (32/117) der Patienten von der weiteren psychometrischen Testung (in diesem Szenario dem PSE) ausgeschlossen werden können. Die diagnostische Genauigkeit dieses Verfahrens betrug 81 %.

5. Diskussion

5.1 Prävalenz und Patientencharakteristika

Die Diagnose der CHE ist von großer klinischer Bedeutung. Betroffene leiden unter reduzierter Lebensqualität mit Einschränkung alltäglicher Funktion und Grundbedürfnissen, sowie vermehrtem Verletzungsrisiko aufgrund erhöhter Sturzwahrscheinlichkeit und vermehrten Autounfällen [4, 50-52, 105-114]. Unter erkrankungsspezifischen Therapien mit Einfluss auf den Ammoniakserumspiegel sind ein Teil der Symptome regredient und beherrschbar [53-55]. Die Erkrankung ist unterdiagnostiziert, da zu wenig Patienten routinemäßig getestet werden. Zur Beurteilung des Nutzens eines diagnostischen Verfahrens hat die Prävalenz einer Erkrankung entscheidende Bedeutung. Da die CHE nicht in einer klinischen Untersuchung erfasst werden kann und in den Studien zur Bestimmung der Prävalenz zum Teil differierende Verfahren zur Diagnosestellung benutzt wurden, variieren die Angaben zur Prävalenz der Erkrankung in der Literatur erheblich. Die Prävalenz ist in den am meist zitierten Studien zwischen 20 % - 80 % angegeben [49, 60, 154-156]. In diesem weiten Spektrum lässt sich die CHE-Prävalenz in unserer Studie mit 70 % im oberen Bereich einordnen. Die relativ hohe Prävalenz in unserer Population lässt sich zum Teil gut durch die Diagnosestellung via PSE, einem anerkannten und sensitiven Verfahren, erklären. Andere Studien nutzten nur Einzelkomponenten des PSE oder andere Diagnoseverfahren, so dass die Prävalenzen der Studien nur eingeschränkt vergleichbar sind. Die Unterschiede im diagnostischen Vorgehen verdeutlichen erneut das Problem eines fehlenden Diagnosestandards, welches seit dem Erscheinen der neuen AASLD/EASL Leitlinien 2014 mit entsprechenden Testempfehlungen zumindest abgemildert wurde [62]. Saxena et al. evaluierten in ihrer Studie aus dem Jahr 2001 ereigniskorrelierte Potentiale im EEG und verwendeten zusätzlich nur die Zahlenverbindungstests zur Diagnosestellung [155]. Dieselben Verfahren wurden von Sharma et al genutzt um die Therapie mit Laktulose und Probiotika zu untersuchen [156]. Das et al verwendeten 2001 neun verschiedene psychometrische Tests und stellten die Diagnose bei mindestens zwei pathologischen Ergebnissen in den Einzeltests [49]. Groeneweg et al. kombinierten 2000 in ihrer frühen Arbeit zum Screening der subklinischen HE den Zahlenverbindungstest A, den Zahlensymboltest und EEG-Potentiale zur Diagnosestellung [154]. Ein weiterer Grund für die hohe Prävalenz in unserer Studie ist sicherlich der hohe Anteil an Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose in unserer Population, welcher das Vorliegen der Erkrankung wahrscheinlicher macht.

Die Angaben zu den Schweregraden der Leberzirrhose, gemessen im Child-Pugh-Stadium, variieren in Studien zur HE erheblich und sind unter anderem von den Gegebenheiten des durchführenden Landes, dem Studienzentrum und -ziel abhängig. In einer Auswahl von Studien zu der Thematik ist das Child-Pugh-Stadium A mit 40.4 - 65.2 % am häufigsten vertreten und das Stadium C am wenigsten [59, 60, 86, 157]. Die Verteilung der Schweregrade ist in unserem Patientenkollektiv davon abweichend. Im Vergleich zur Studienlage liegt ein fortgeschrittener Schweregrad der Erkrankung vor. Der Hauptteil der Patienten (47 %) befand sich bereits im Stadium C, knapp gefolgt von Stadium B (42 %), Stadium A war mit einem prozentualen Anteil von 8 % deutlich unterrepräsentiert.

Das mittlere Alter in unserer Studie betrug 58 ± 11.7 Jahre. Zum mittleren Alter bei der Erstdiagnose einer CHE gibt es verschiedene Angaben in der Literatur. Es findet allerdings auch in vielen Studien keine explizite Erwähnung. In einer deutschen Studie von Shah et al. wird das mittlere Erkrankungsalter mit 46.8 ± 8.6 Jahren angegeben [158]. In einer anderen Studie von Shavakhi et al zur Untersuchung des Einflusses einer Therapie mit Probiotika und Laktulose auf die MHE in Indien waren die Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 38.4 ± 9.6 Jahren noch jünger [159]. Im Vergleich zu diesen Erhebungen waren die CHE-Patienten in unserem Kollektiv mit einem Altersdurchschnitt von 58 ± 11.7 Jahren bei einer Altersspanne von 21-78 Jahren deutlich älter. Eine vermutete Ursache hierfür ist der hohe Anteil an Patienten mit alkohol-toxischer Genese der Zirrhose, da sich diese Form der Leberzirrhose häufig erst nach langjährigem Alkoholabusus manifestiert und somit die Patienten bei Diagnosestellung häufig schon älter sind.

Der Männeranteil war mit 70 % in der CHE-Gruppe mit der Studie von Shavakhi et al (80 %) vergleichbar. Ähnlich den Ergebnissen beim Alter ist der hohe Männeranteil in unserer Population durch den hohen Anteil an alkohol-toxischen Leberzirrhosen (74 %) beeinflusst, da schädlich-riskanter Alkoholkonsum häufiger bei Männern vorliegt und somit die Prävalenz bei Männern beeinflusst [160].

5.2 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test

Die HE führt zu vielfältigen Einschränkungen in kognitiven und psychomotorischen Bereichen mit Verminderung der Verarbeitungsgeschwindigkeit [64]. Seit die ISHEN auf dem 11. Weltkongress der Gastroenterologie in Wien 1998 beschloss, die neuropsychiatrischen Anomalitäten bei chronischen Lebererkrankungen durch Studien neu zu definieren, um eine solide Diagnose der MHE zu ermöglichen, wurden viele neue Instrumente zur Diagnosestellung vorgeschlagen [32, 59, 88, 103]. Die

Erkrankung ist per definitionem subklinisch, kann durch die WHC nicht erkannt werden [161, 162] und wird somit durch die angewandten diagnostischen Teste definiert. Das vermutlich bekannteste diagnostische Verfahren ist der PSE. Der PSE wurde von Schomerus et al. erstellt um die kognitiven und psychomotorischen Veränderungen zu erfassen und ihrem Ausprägungsgrad zuzuordnen [84]. Er besteht auf fünf Einzeltests, die Gesamtpunktzahl aus allen fünf Testen wird PHES genannt, besitzt eine gute Sensitivität und Spezifität für die CHE-Diagnose und ist mit vielen relevanten Endpunkten im Verlauf der HE assoziiert und verbessert sich unter adäquater Therapie [85-87]. Der PHES galt über einen langen Zeitraum als Goldstandard in der Diagnostik der CHE und der niedriggradigen HE und wird von der ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) zur Diagnosestellung empfohlen, da die 5 Einzelteste insgesamt die psychometrischen und klinischen Validitätskriterien erfüllen [92]. Aufgrund der weltweit breiten Akzeptanz und Verwendung des PSE entschieden wir uns zur Nutzung des Tests als Diagnosestandard in unserer Studie, welches zum Zeitpunkt der Studiendurchführung den vorliegenden Empfehlungen entsprach [92]. Wie zu erwarten, korrelierten auch die Ergebnisse aller Einzelteste des PSE in unserer Studie mit dem Vorliegen einer CHE. Aktuell ist der PSE weiterhin der empfohlene Basistest für Studien und sollte durch einen zweiten Test zur Erhärtung der Diagnose begleitet werden [62]. Ein Problem des Tests ist, dass er und kosten- und zeitintensiv ist und einer Fachkraft zur Auswertung bedarf. Riggio et al. entwickelten in einer 2011 publizierten Arbeit, mit 79 zirrhotischen Patienten und einer Kontrollgruppe von 65 Patienten, eine vereinfachte Version des PHES, den „Simplified PHES“. Diese Version des Tests beinhaltet lediglich 3 psychometrische Teste des PSE (ZST, KPT und LNT), dessen Gesamtergebnis nicht signifikant vom vollständigen PHES differiert und eine vergleichbare Vorhersagekraft für das Auftreten einer OHE im Verlauf hat [163]. Trotz der potentiellen Zeitersparnis der modifizierten Version hat sich der Test bisher nicht etabliert und wurde in keiner weiteren Studie verwendet. Der Ansatz der Studie eine ressourcensparende Diagnostik zu etablieren ähnelt dem Ziel unserer Studie mit einer zeitsparenden, schrittweisen Diagnostik den diagnostischen Aufwand zu reduzieren und die Testwahrscheinlichkeit zu erhöhen. Das Studienkonzept spiegelt den Bedarf einer neuen, schnelleren Vorgehensweise wieder.

Ein weiterer Nachteil der psychometrischen Teste allgemein ist der Einfluss von Alter, Bildung, Beschäftigung und des soziokulturellen Hintergrunds auf das Ergebnis [164]. Aufgrund dieser populationsspezifischen Einflüsse auf das Testergebnis liegen bisher lediglich validierte Versionen für bestimmte Länder vor [88-91]. In unserer Studie wurde die für Deutschland validierte Version genutzt. Eine 2014 von Kircheis et al.

veröffentlichte Studie mit insgesamt 820 Patienten (559 Patienten mit Leberzirrhose, 261 Patienten ohne Leberzirrhose) untersuchte den Wert der CFF und des PHES in der Diagnostik von MHE und niedriggradiger HE. Die Einteilung des Schweregrads der HE und Diagnosestellung der MHE erfolgte mittels einer computerpsychometrischen Testbatterie (Vienna Test System). Der PHES zeigte eine akzeptable Sensitivität von 73 % und Spezifität von 89 % in der Diagnose der OHE und eine erschreckend niedrige Sensitivität von 30 % mit einer Spezifität von 90 % in der Diskriminierung zwischen MHE und Patienten ohne HE [165]. Diese Ergebnisse verstärken die bestehende Verunsicherung, welcher der am besten geeignete Test zur Diagnosestellung ist und zeigen, dass computerpsychometrische Tests andere kognitive Teilbereiche erfassen als der PHES. Die Probleme der in den Studien schwankenden Testsensitivität und der zeitintensiven Testdurchführung nehmen negativen Einfluss auf die Screeningbereitschaft der Ärzte, wie in der bereits erwähnten AASLD-Umfrage angedeutet [56].

5.3 Flimmerfrequenzanalyse

Die CFF ist ein objektiver und reproduzierbarer Parameter in der Diagnostik der HE mit hoher Sensitivität für die Quantifizierung der niedriggradigen Erkrankungsstadien. Anders als bei den psychometrischen Testen konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass der Einfluss von Bildungsniveau, Übungseffekten und dem Tageszeitpunkt der Durchführung gering ist [59, 60, 86]. Wie der PSE ist das Verfahren in der HE-Diagnostik etabliert und hat prognostische Bedeutung. Romero et al. zeigten ihren prädiktiven Wert bezüglich des Auftretens einer OHE [86]. Berlioux et al. aus Frankreich demonstrierten in einer neueren Arbeit aus 2014, dass eine prä-TIPS CHE-Diagnose mittels CFF das Auftreten von post-TIPS OHE vorher sagen kann und dies mit einer größeren Genauigkeit als durch psychometrische Tests erfolgt. Eine ähnlich konzipierte Studie von Kircheis et al. aus 2009 zur Evaluation der CFF vor und nach TIPS-Implantation ergab, dass eine niedrige prä-TIPS CFF ein Indikator für eine schlechte Prognose ist und so ohne Zeitverzug dringende Transplantationskandidaten identifiziert werden können [166].

Generell haben Patienten mit größeren kognitiven Einschränkungen, wie bei der CHE, signifikant niedrigere kritische Flimmerfrequenzen als gesunde Patienten ohne HE [59, 60, 86, 167]. Wie erwartet, zeigte sich auch in unserer Studienpopulation eine signifikant niedrigere CFF bei Patienten mit CHE als in der Vergleichsgruppe ($p = 0.001$). Ähnlich wie in anderen Studien [59, 60, 86] korrelierte die CFF mit dem

psychometrischen Testergebnis ($r = 0.467$; $p = 0.01$). Im detaillierten Vergleich zeigt sich, dass die Korrelationskoeffizienten der Einzelteste in unserer Studie verglichen mit den Ergebnissen von Kircheis et al. 2002 durchweg leicht niedriger sind (ZST A: -0.437 vs. -0.595 ; ZST B: -0.454 vs. -0.619 ; LNT Zeit: -0.393 vs. -0.481 ; LNT Fehler: -0.091 vs. -0.504 ; ZST: 0.773 vs. 0.448) bei gleicher Signifikanz. Die einzige Ausnahme bezogen auf die Signifikanz war der Teilbereich Fehler des LNT, der in unseren Daten keinen hohen Korrelationskoeffizienten zeigte und auch nicht signifikant mit der CFF korrelierte [59]. In der Arbeit von Romero et al. zeigte sich eine vergleichbare Korrelation der CFF mit dem PHES (0.467 vs. 0.54) [86].

Ein weiteres interessantes Ergebnis der Studie ist der fehlende Unterschied in der CFF von Patienten mit und ohne alkohol-toxische Genese der Leberzirrhose. Hierzu gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Eine Studie zur Evaluation der CFF in der HE-Diagnostik kam zu dem Schluss, dass Patienten mit alkohol-toxischer Genese eine niedrigere CFF haben als Patienten anderer Ätiologie im selben Stadium der Erkrankung [59]. Dieses Ergebnis bestätigte sich in der späteren Studie von Romero et al. nicht [86]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Unterschied in der CFF im Vergleich zwischen den genannten Ätiologien in der Gesamtgruppe und auch nicht in der Subgruppe der CHE-Erkrankten.

In der Literatur finden sich im Wesentlichen zwei Cut-off-Wert zur Diagnose einer CHE. Sharma et al. und Kircheis et al. ermittelten einen Cut-off-Wert von < 39 Hz, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen in der Sensitivität und Spezifität. Bei Sharma et al. wurde die Sensitivität mit 96% und die Spezifität mit 77% mit einer diagnostischen Genauigkeit von 83.3% angegeben [60]. In der Kircheis-Studie betrug die Sensitivität 55% und die Spezifität 100% [59]. Unter Nutzung eines Cut-off-Wertes von 39 Hz ergaben sich in unserer Patientenpopulation eine Sensitivität von 58.6% und eine Spezifität von 72.3% für das Verfahren der CFF. Die Ergebnisse unserer Erhebung stellen das Verfahren der Flimmerfrequenzanalyse im Vergleich weniger sensitiv und spezifisch dar als die genannten Studien. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die genannten Studien einen anderen Diagnosestandard benutzten als den PSE (Sharma et al.: 2 psychometrische Einzeltest u/o pathologisches EEG; Kircheis et al.: computerpsychometrische Testbatterie). Die Ergebnisse sind somit nicht vollkommen vergleichbar.

Romero et al ermittelte einen optimalen Cut-off-Wert von 38 Hz [86]. Die Studie nutzte einen PHES < -4 als Diagnosekriterium und ist somit vom Diagnosestandard mit unserer Studie vergleichbar. Es bestand eine Sensitivität von 72.4% und eine Spezifität von 77.2% . Derselbe Cut-off-Wert führte in unserer Studienpopulation zu

einer vergleichbaren Spezifität von 78,7 % bei einer deutlich niedrigeren Sensitivität von 48.6 %.

5.4 Eigenschaftswörterliste 60-S

Die EWL 60-S ist eine Kurzform der 1978 entwickelten Eigenschaftswörterliste von Janke und Debus. Sie dient der multidimensionalen Selbstbeurteilung und der quantitativen Beschreibung des aktuellen Befindens bzw. der emotionalen Befindlichkeit. Sie ermöglicht die Erhebung von Befindlichkeitsprofilen. Die EWL wurde als Forschungsinstrument zur Beschreibung von Gruppenunterschieden entwickelt und findet in der Praxis Anwendung bei kranken [133-136] sowie bei gesunden Probanden [137-145]. Die Erhebung erfolgt mittels Selbstbeurteilung von insgesamt 60 Eigenschaftswörtern. Jeweils 4 von den Adjektiven bilden einen Subtest. Die so erfassten 15 Subtests lassen sich interpretativ zu den 6 Bereichen (Leistungsbezogene Aktivität, Allgemeine Desaktivität, Allgemeines Wohlbefinden, Emotionale Gereiztheit, Angst und Extraversion/Introversion) zusammenfassen [146-150].

In zahlreichen Studien diente die EWL als valides Testinstrument zur Messung der Befindlichkeit nach situativen und emotionalen Änderungen, sowie medikamentösen und anderweitigen Interventionen. So untersuchten Ott et al. unter anderem den Einfluss kurz- und langwirksamer Benzodiazepine auf die Befindlichkeit am Folgetag der Einnahme [137]. Ein Beispiel für eine Studie an gesunden Probanden ohne Medikamenten- oder Substanzintervention ist die von Frey et al. aus dem Jahr 2002, in der sie den Einfluss eines Nachmittagsschlafs auf die Befindlichkeit eines Arztes im 24-Stundendienst untersuchten [141]. Im Bereich der Psychiatrie und Psychologie ist der EWL ein etablierter Test auch bei erkrankten Personen. Laux et al. untersuchten unter Nutzung verschiedener Selbstbeurteilungsskalen, inklusive der EWL, den psychotropen Effekt von intravenös injiziertem Corticotropin-releasing Hormon auf die Befindlichkeit von depressiven Patienten [134]. Trotz der mannigfaltigen Nutzung des Tests in verschiedenen Bereichen liegen bisher keine Studien mit Gebrauch der EWL bei zirrhotischen Patienten vor und somit auch keine vergleichbaren Daten zum aktuellen Befinden von CHE-Erkrankten. Aufgrund der Entwicklung und Validierung in deutscher Sprache ist der Test im Ausland weniger bekannt.

In unserer Studie bestand in 9 von 15 Befindlichkeitsaspekten (Subtests) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Die Ergebnisse spiegeln eine generell reduzierte Befindlichkeit der CHE-Patienten wieder. Die negativ besetzten Attribute Desaktiviertheit, Müdigkeit, Introvertiertheit und Deprimiertheit sind

in der Gruppe der Erkrankten stärker und die positiven (Aktiviertheit, Konzentriertheit, Extravertiertheit, Selbstsicherheit und gehobene Stimmung) geringer ausgeprägt. Da die CHE bekanntermaßen Einfluss auf Aktivität, Konzentration und den Schlafrhythmus hat, scheinen diese Einflüsse auf die Befindlichkeit durch die EWL nun detektierbar, quantifizierbar und spiegeln somit die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten wieder. Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei den übergeordneten Bereichen der EWL gemacht werden. Hier korrelierten fünf von sechs Bereichen signifikant mit der CHE. Die negativen Attribute waren bei CHE-Patienten erhöht (Allgemeine Desaktivität und Angst/Deprimiertheit) und die positiven erniedrigt (Leistungsbezogene Aktivität, Allgemeines Wohlbefinden und Extraversion/Introversion). Da die Befindlichkeit sich situativ ändern kann, ist hier nochmal zu erwähnen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Testung logischerweise noch keine Kenntnis der Erkrankung hatten und bei allen Studienteilnehmern dieselben Bedingungen (gleiche Tageszeit, gleiche Testreihenfolge usw.) vorlagen. Entgegen unserer Vermutung hatte der Schweregrad der Leberzirrhose keinen relevanten Einfluss auf die Befindlichkeit, der MELD-Score war zu keinem Bereich signifikant assoziiert.

Nach Evaluation der EWL im Rahmen der CHE-Erkrankung kann das Testverfahren als sinnvolle Ergänzung zur Erfassung der Befindlichkeit im Rahmen der CHE-Diagnostik gesehen werden. Aufgrund der Komplexität und vielen Einzelbestandteile des Tests hat er jedoch nur eingeschränkten Wert in der primären Diagnostik der Erkrankung als vielmehr in der Erfassung der Lebensqualität. Sinnvoll wäre eine Re-Evaluation der Befindlichkeit im Rahmen einer prospektiven Studie nach medikamentöser/therapeutischer Intervention bei CHE-Erkrankten, umso Rückschlüsse auf den Behandlungserfolg und die Änderung dieses Aspekts der Lebensqualität zu erlangen.

5.5 Schrittweises diagnostisches Vorgehen

Obwohl die CHE eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und relevanter klinischer Bedeutung bei Patienten mit Leberzirrhose ist [4, 48, 50, 51, 110], bleibt sie dennoch unterdiagnostiziert. Dies ist zum großen Teil der Komplexität einiger diagnostischer Tests, sowie der Tatsache geschuldet, dass mehr als ein Test zur Diagnosestellung sinnvoll ist und für multizentrische Studien gefordert wird [62]. In der vorliegenden Arbeit schlagen wir mit einer schrittweisen Applikation verschiedener Testverfahren eine neue Herangehensweise in der CHE-Diagnostik vor. Mit dieser Herangehensweise könnte eine Vorselektion von Patienten mit hoher bzw. niedriger

Erkrankungswahrscheinlichkeit erfolgen, welche den so ermittelten Patienten und auch dem testdurchführenden medizinischem Personal weitere zeit- und ressourcenaufwendige Diagnostik erspart. Die Evaluation dieses schrittweisen diagnostischen Vorgehens erfolgte in dieser Studie unter Gebrauch der identifizierten unabhängigen Prädiktoren – der CFF und dem MELD-Score. Hierdurch hätte bei 27 % der Patienten unserer Studienpopulation eine weiterführende psychometrische Testung vermieden werden können mit einer diagnostischen Genauigkeit von 81 %. Diese Ergebnisse sind klinisch relevant, da wir glauben, dass ein schneller und einfacher diagnostischer Prozess die Testbereitschaft für CHE unter den Ärzten erhöhen würde. Das am besten geeignetste diagnostische Vorgehen wird weiterhin diskutiert, da die verfügbaren Tests nicht spezifisch genug für die Entität sind [88, 165, 168]. Es gibt eine Vielzahl an verfügbaren Tests für die Diagnosestellung, einschließlich dem PHES, dem Inhibitory Control Test, der CFF und einer seit kurzem verfügbaren Mobiltelefon-Applikation (Stroop Test) [57, 58]. Da ein idealer Goldstandard in der CHE-Diagnostik bislang fehlt, erhöht sich die diagnostische Genauigkeit mit der Anzahl erhobener Tests. Aus diesem Grund empfiehlt die aktuelle, gemeinsame Leitlinie der AASLD und der EASL die Durchführung von mindestens zwei Testverfahren im Rahmen klinischer Studien bei zirrhotischen Patienten, inklusive eines obligaten psychometrischen Tests (PHES). Nichtsdestotrotz, der PHES ist zeit- und personalaufwendig und faktisch werden die meisten Patienten mit Leberzirrhose nicht routinemäßig getestet [56, 169, 170]. Dies mag an dem Mangel an einfach durchzuführenden Testverfahren, sowie den hohen Kosten für Beschaffung, Administration und Interpretation der empfohlenen psychometrischen Tests liegen.

Ein neues diagnostisches Vorgehen mit einem einfachen, schnellen und ökonomischen Test wie die Flimmerfrequenzanalyse könnte die ärztliche Bereitschaft zur Testdurchführung erhöhen. Vorteilhaft ist, dass die CFF bereits weitestgehend in der HE-Diagnostik etabliert ist. Sie ist ein objektives, reproduzierbares Verfahren mit hoher Sensitivität für die Quantifizierung der niedriggradigen HE und mit prognostischer Bedeutung im Krankheitsverlauf. [59, 60, 86, 167]. Bisherige Studien zur HE-Diagnostik mittels CFF evaluierten das Verfahren als Einzeltest zur Diagnosestellung [59, 60, 86, 167, 171] und identifizierten Cut-off-Werte von 38 und 39 Hz für diesen Zweck. Im Kontrast dazu, war die Philosophie der vorliegenden Arbeit nicht die CHE mit einem neuen Cut-off-Wert zu diagnostizieren, sondern Patienten zu selektieren die weiterer oder vielmehr keiner weiteren Diagnostik bedürfen. Deshalb wurde der genannte Cut-off mit einer a priori Annahme identifiziert, in der ein höheres Gewicht den falsch-negativen Ergebnissen als den falsch-positiven gegeben wurde. Aufgrund

dieser statistischen Annahme war der so bestimmte Cut-off-Wert mit 43 Hz deutlich höher als in der Literatur angegeben. Unter Nutzung dieses Wertes in Kombination mit dem MELD-Score können Entscheidung über die Notwendigkeit der weiteren psychometrischen Testung getroffen werden. Das Konzept des schrittweisen Vorgehens lässt sich auf andere in der HE-Diagnostik etablierte Verfahren übertragen. So könnten für den ersten oder zweiten diagnostischen Schritt, analog zu CFF & MELD-Score in unserer Studie, auch andere, ressourcengünstige Tests evaluiert werden. Solch ein einfacher Test wäre der Inhibitory Control Test. Ein computerpsychometrischer Test, der kostenfrei im Internet zu beschaffen ist, ungefähr 15 Minuten in der Durchführung dauert und durch eine Arzthelferin durchgeführt werden kann. Er evaluiert Aufmerksamkeit und die Fähigkeit potentiell relevante Stimuli zu inhibieren, kann eine CHE diagnostizieren und hat prädiktiven Wert für das Auftreten einer OHE [103, 105]. Die neue Mobiltelefon-Applikation „EncephalApp“ wäre ein weiteres interessantes Verfahren, welches kostenlos für Mobilfunktelefone zur Verfügung steht. Der Test überprüft die Aufmerksamkeit und die Inhibition und basiert auf dem Stroop-Effekt, welcher zeigt, dass eingeübte Handlungen beinahe automatisch ablaufen und neue, ungewohnte Handlungen mehr Aufmerksamkeit brauchen. Für den Arzt entsteht kaum ein Mehraufwand, da die Applikation den Test nahezu vollständig selbst auswertet. In der ersten Studie ergaben sich in der Studienkohorte eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 90 % für die Diagnose einer CHE [57, 58].

Viele Erkrankungen bedürfen mehrerer diagnostischer Verfahren zur Abklärung und Diagnosestellung. Das diagnostische Vorgehen kann auf zwei verschiedenen Teststrategien basieren: Simultane Testung – alle Patienten erhalten beide Tests oder sequentielle, schrittweise Testung, bei der die Durchführung des zweiten Tests vom Ergebnis des ersten abhängt. Unterschiedliche diagnostische Entscheidungsregeln können bei beiden Strategien angewandt werden (z.B. ein oder zwei positive Tests zur Diagnosestellung). Unglücklicherweise gibt es im Kontext der CHE keine eindeutige diagnostische Entscheidungsregel, obwohl psychometrische Verfahren eine Hauptrolle spielen. Diese sind allerdings zeitaufwendig. Der Hauptvorteil der sequentiellen, schrittweisen Testung ist, dass es die Anzahl an Patienten reduziert die beide Tests durchführen [172].

5.6 Limitationen

Die Studie hat einige Limitationen. Zunächst wurde der Ausbildungsstand bzw. die Anzahl an Schuljahren nicht erfasst. Diese zusätzlichen Daten zum Bildungsniveau

hätten eine differenzierte Auswertung mit Bildungseinfluss ermöglicht. Dies wäre interessant, da Ergebnisse psychometrischer Tests bildungsabhängig sind. Jedoch fließt in die für Deutschland validierte PSE-Version die Anzahl an Schuljahren nicht mit in die Bewertung ein. Da in der BRD und auch in der DDR lange eine Schulpflicht von zehn Jahren bestand, ist die Bildung unserer Probanden vermutlich relativ homogen, so dass wir keinen großen Einfluss auf die Ergebnisse erwarten.

Diese Annahme unterstützend sind die Ergebnisse der CARLA-Studie (Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle), einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie der Stadt Halle, in der sich unter den Probanden ein relativ homogenes Bildungsniveau zeigte. Die dort teilnehmenden Probanden sind mit unserem Kollektiv vergleichbar [173].

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass Patienten mit kompensierter Leberzirrhose in der Studienpopulation unterrepräsentiert sind. Jedoch ist es bisher nicht abschließend geklärt wie hoch die Prävalenz der CHE bei kompensierten Patienten ist. Da die HE zu den weniger häufig, primär auftretenden Dekompensationsursachen im natürlichen Verlauf der Leberzirrhose gehört [25, 26], ist ein hochfrequentes Auftreten in dieser Patientengruppe eher unwahrscheinlich.

Eine Limitation ist auch die schlechte Praktikabilität des EWL. Bereits bei der Testdurchführung traten bei vielen Patienten aufgrund der Komplexität des Tests zum Teil erhebliche Schwierigkeiten auf, da ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit dem Test überfordert war. Aus diesem Grund waren die Daten zur EWL nicht für jeden Patienten komplett vollständig auswertbar. Manche Patienten füllten nicht alle Kategorien aus oder setzten zum Teil doppelte Kreuze. Dies ist an dem Test zu bemängeln. Es sollte zukünftig eine verbesserte Testbeschreibung und/oder –begleitung erfolgen.

6. Zusammenfassung

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose und definiert die Dekompensationsphase der Erkrankung. Der Begriff charakterisiert das gesamte Spektrum neurologischer und psychopathologischer Symptome eines Patienten bei Abwesenheit anderer zerebraler Erkrankung und reicht von subklinischen Veränderungen bis zum Koma. Im Anfangsstadium der Erkrankung bestehen neuropsychologische und –psychiatrische Anomalitäten sowie erhebliche Defizite in kognitiven Teilbereichen, die nicht mit einer klinisch-neurologischen Untersuchung fassbar sind. Diese Form wird covert hepatische Enzephalopathie (CHE) genannt und ist die erste Ebene im Spektrum des Krankheitsbildes. Die Diagnose dieser Entität ist von großer Bedeutung, da es im Rahmen der Erkrankung zu mannigfaltigen Einschränkungen der Lebensqualität, sowie der Arbeits- und –Alltagsfähigkeit kommt und eine adäquate Therapie den Leidensdruck verringert und die kognitiven Funktionen verbessert. Trotz einer hohen Prävalenz und der klinischen Bedeutung wird die Mehrheit der Risikopatienten nicht routinemäßig auf CHE getestet. Hauptgründe für die geringen Routineuntersuchungen sind das Fehlen geeigneter, schnell durchführbarer Tests und der Mangel an Vorgaben zum genauen standardisiertem Vorgehen. Der am häufigsten genutzte Test ist der ressourcen- und zeitintensive Portosystemischen-Enzephalopathie-Syndrom-Test (PSE). Die Flimmerfrequenzanalyse hingegen ist ein schnelles, objektives und reproduzierbares Verfahren, das bisher vor allem in der Diagnostik der niedriggradigen HE-Formen angewendet wird. Um unnötige Untersuchungen zu vermeiden und Ressourcen zu sparen, könnte ein schrittweises diagnostisches Vorgehen die Kosten optimieren. In diesem Szenario würden in einem ersten Schritt durch die Durchführung des am wenigsten kosten- und zeitintensiven Tests, die Patienten identifiziert, welche keine weitere Testung benötigen.

Die Ziele der vorliegenden Studie sind die Bestimmung der Prävalenz in unserer Studienpopulation, die Detektion von unabhängigen zur CHE assoziierten Faktoren, die Prüfung, ob die kritische Flimmerfrequenz, alleine oder in Kombination mit Laborwerten, als erster diagnostischer Schritt geeignet ist, um über eine weiterführende psychometrische Testung der Patienten zu entscheiden, die Evaluation der bereits etablierten CFF Cut-off-Werte in unserer Population und die Prüfung, ob die CHE einen signifikanten Einfluss auf die emotionale Befindlichkeit hat, der durch die Eigenschaftswörterliste 60-S (EWL) quantifizierbar ist.

Die Studie ist eine retrospektive Analyse einer prospektiv gesammelten und erstellten Datenbank von allen Patienten mit Leberzirrhose, die im Bereich der Klinik für

Gastroenterologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zwischen Januar 2011 und Januar 2012 vorstellig waren und für das Vorliegen einer CHE evaluiert wurden. Alle Patienten bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen und die eine Testung mit dem PSE, CFF und klinischer Untersuchung erhielten, wurden in die Analyse eingeschlossen. CHE wurde definiert durch einen pathologischen PSE und fehlende Symptome einer overt hepatischen Enzephalopathie. Parametrische und nichtparametrische Testverfahren wurden nach Variablenverteilung verwendet. Eine multivariate Analyse wurde durchgeführt, um unabhängige CHE-Prädiktoren zu identifizieren. Mit ROC-Kurven-Analyse wurden Cut-Off-Werte ermittelt.

Eingeschlossen wurden 117 Patienten mit Leberzirrhose [(32% Frauen; Altersmedian 59 (IQB 48-67); MELD-Score 14 (IQB 11-19); alkoholassoziiert 74%; CFF 40 Hz (IQB 37-42)]. 70 Patienten hatten CHE (60%) mit einem höherem MELD-Score 16 (IQB 13-21; $p=0.001$) und einer niedrigeren CFF 38 Hz (IQB 36-41; $p=0.001$) als die Patienten ohne CHE. In der multivariaten Analyse wurden der MELD-Score [OR 1.13 (95% CI 1.04-1.21)] und die CFF [OD 0.83 (95% CI 0.74-0.94)] als unabhängige Prädiktoren identifiziert. Ein CFF Cut-Off von 43 Hz hat einen negativen (NPV) und positiven (PPV) prädiktiven Wert von 84 % und 70 %. Der MELD-Score mit einem Cut-Off von 24 hat einen NPV und PPV von 91 % und 66 %. 78% der Patienten mit MELD-Score < 24 und CFF ≥ 43 hatten keine CHE (14/18) und 86% mit einem MELD-Score >24 und CFF < 43 hatten CHE (12/14). Somit bräuchten 27 % der Patienten keine weitere Testung bei einer diagnostischen Genauigkeit von 81%. Bei der EWL zeigten sich im Großteil der Einzelbestandteile (9/15 Subtests und 5/6 Bereichen) signifikante Assoziationen zur CHE. Insgesamt kann ein negativer Einfluss auf die Befindlichkeit durch die CHE nachgewiesen und quantifiziert werden.

Diese Arbeit schlägt ein neuartiges, schrittweises Vorgehen in der CHE-Diagnostik vor. Diese einfache und schnelle Vorgehensweise, mit der Kombination von dem MELD-Score und der CFF, kann als erster diagnostischer Schritt genutzt werden um zu entscheiden, welche Patienten eine weitere zeit- und kostenintensive psychometrische Testung benötigen. Weitere Untersuchungen könnten so fast bei einem Drittel der Patienten vermieden werden. Die beschriebene Vereinfachung des diagnostischen Prozesses könnte die Wahrscheinlichkeit der routinemäßigen Testdurchführung bei Risikopatienten dieser klinisch relevanten Entität erhöhen. Patienten mit CHE leiden bereits unter einer alterierten emotionalen Befindlichkeit, deren Aspekte sich mittels der EWL quantifizieren lassen Die EWL ist ein sinnvolles Instrument zur Erfassung der Befindlichkeit und somit der Lebensqualität im Rahmen der CHE-Diagnostik

7. Literaturverzeichnis

- [1] J. J. Heidelbaugh, M. Bruderly, „Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation“. Am Fam Physician 2006; 74:756.
- [2] H. T. Sørensen, A. M. Thulstrup, L. Mellemkjar , P. Jepsen, E. Cristensen, JH Olsen, H. Vilstrup, „Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark“. Journal of Clinical Epidemiology 2003; 56 (1): 88–93.
- [3] M. R. Arguedas, T. G. DeLawrence, B. M. McGuire, „Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis“. Dig Dis Sci 2003; 48:1622-8.
- [4] M. Groeneweg, J. C. Quero, I. De Bruijn, I. J. Hartmann, M. L. Essink-bot, W. C. Hop, S. W. Schalm, „Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning“. Hepatology 1998; 28:45-9.
- [5] J. J. Gutteling, R. A. De Man, J. J. Busschbach, A. S. Darlington, „Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease“. Neth J Med 2007; 65:227-34.
- [6] S. C. Ong, B. Mak, M. O. Aung, S. C. Li, S. G. Lim, „Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients“. Hepatology 2008; 47(4):1108-17
- [7] R. E. Tarter, J. Switala, J. Plail, J. Havrilla, D. H. Van Thiel, „Severity of hepatic encephalopathy before liver transplantation is associated with quality of life after transplantation“. Arch Intern Med 1992; 152:2097-101.
- [8] S. Tome, J. T. Wells, A. Said und M. R. Lucey, „Quality of life after liver transplantation. A systematic review“. J Hepatol 2008; 48:567-77.
- [9] A. K. Schmiege-Kurz und H. E. Blum, „Leberzirrhose: Prävention“. Gastroenterologe 2007; 2:261–267.
- [10] F. J. Dudley, „Pathophysiology of ascites formation“. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21:215-23.
- [11] R. Wiest, G. Lock und J. Schölmerich, „Portale Hypertension“. Internist 2000; 41:1077–109.
- [12] J. Bosch, J. C. Garcia-Pagan, „Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension“. J Hepatol 2000; 32:141-156.
- [13] S. Moller, L. Hobolth, C. Winkler, F. Bendtsen, E. Christensen, „Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis“. Gut 2011; 60:1254-

1259.

- [14] O. Riggio, C. Efrati, C. Catalano, F. O. Mecarelli, N. Accornero, F. Nicolao, S. Angeloni, A. Masini, L. Ridola, A.F. Attili, M. Merli, „High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study”. *Hepatology* 2005; 42:1158-1165.
- [15] T. Lisman und R. J. Porte, „Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences”. *Blood* 2010; 116:878–885.
- [16] F. H. Saner, R. K. Gieseler, H. Akiz, A. Canbay, K. Gørlinger, „Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation”. *Digestion* 2013; 88:135–144.
- [17] M. D. Norenberg, A. R. Jayakumar, K. V. Rama Rao, K.S. Panickar „New concepts in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling”. *Metab Brain Dis* 2007; 22:219–234.
- [18] F. Schliess, B. Görg, D. Häussinger, „Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm”. *Biol Chem* 2006; 387:1363–1370.
- [19] D. L. Shawcross, S. S. Shabbir, N. J. Taylor, R.D. Hughes „Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis”. *Hepatology* 2010; 51:1062–1069.
- [20] D. L. Shawcross, N. A. Davies, R. Williams, R. Jalan „Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis”. *J Hepatol* 2004; 40:247–254.
- [21] G. D’Amico, G. Garcia-Tsao, P. Cales, A. Escorsell, F. Nevens, R. Cestari und e. al., „Diagnosis of portal hypertension: how and when”. In: DeFranchis R, editor. *Portal hypertension III. Proceedings of the third baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Oxford: Blackwell Science; 2001, pp. 36–64.
- [22] G. D’Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro, „Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies”. *J Hepatol* (2006); 44:217–231.
- [23] J. B. Saunders, J. R. F. Walters, P. Davies, A. Paton, „A 20-year prospective study of cirrhosis”. *BMJ* 1981;282:263-266.
- [24] P. Gines, E. Quintero, V. Arroyo, „Compensated cirrhosis: natural history and prognosis”. *Hepatology* 1987; 7:122–128.
- [25] P. Jepsen, P. Ott, P. K. Andersen, H. T. Sørensen, H. Vilstrup, „The clinical course of

- alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study". *Hepatology* 2010; 51:1675-1682.
- [26] G. D'Amico, A. Morabito, L. Pagliaro, E. Marubini, „Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis". *Dig Dis Sci* 1986; 31:468-475.
- [27] C. G. Child and J. G. Turcotte, „Surgery and portal hypertension". *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1:1-85.
- [28] R. N. Pugh, I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni, R. Williams, „Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices". *Br J Surg*. 1973; 60(8):646-9.
- [29] H. Wittenburg, U. Tennert und T. Berg, „Komplikationen der Leberzirrhose" *Internist* 2011; 52:1061–1072.
- [30] M. Malinchoc, P. S. Kamath, F. D. Gordon, C.J. Peine, J. Rank, P.C. ter Borg, „A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts". *Hepatology* 2000; 31:864.
- [31] R. B. Freeman Jr, R. H. Wiesner, A. Harper, S. V. McDiarmid, J. Lake, E. Edwards, R. Merion, R. Wolfe, J. Turcotte, L. Teperman, „UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees". *Liver Transpl*. 2002;8(9):851.
- [32] P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen, R. Tarter, K. Weissenborn, A. T. Blei, „Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998". *Hepatology* 2002; 35:716-721.
- [33] Cordoba J, „New assessment of hepatic encephalopathy". *J Hepatol* 2011; 54:1030-1040.
- [34] S. Umapathy, R. K. Dhiman, S. Grover, A. Duseja, Y. K. Chawla, „Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy". *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(7):1011-9.
- [35] J. S. Bajaj, C. M. Schubert, D. M. Heuman, J. B. Wade, D. P. Gibson, A. Topaz, K. Saeian, M. Hafeezullah, D.E. Bell, R.K. Sterling, R.T. Stravitz, V. Luketic, M.B. White, A.J. Sanyal, „Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy". *Gastroenterology* 2010; 138:2332-2340.
- [36] L. Rikkers, P. Jenko, D. Rudman, D. Freides, „Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism". *Gastroenterology* 1978;75:462-469.
- [37] F. Del Piccolo, D. Sacerdoti, P. Amodio, G. Bombonato, M. Bolognesi, D. Mapelli, A. Gatta,

- „Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion“. *Metab Brain Dis* 2002; 17:347-358.
- [38] O. Riggio, L. Ridola, C. Pasquale, S. Nardelli, I. Pentassuglio, i. F. Moscucc, M. Merli, „Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy“. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:181-183.
- [39] M. Romero-Gomez, F. Boza, M. S. Garcia-Valdecasas, E Garcia, J. Aquilar-Reina, „Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy“. *AM J Gastroenterol* 2001; 96:2718-2723.
- [40] M. Coltorti, C. Del Vecchio-Blanco, N. Caporaso, C. Gallo, L. Castellano, „Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group.“ *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:42-48.
- [41] W. Nolte, J. Wiltfang, C. Schindler, H. Meunke, K. Unterberg, U. Zumhasch, H.R.Figulla, G Werner, H. Hartmann, G. Ramadori, „Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations“. *Hepatology* 1998; 28:1215-1225.
- [42] P. Amodio, F. Del Piccolo, E. Pettenu, D. Mapelli, P. Angeli, R. Jlemmolo, M. Muraca, C. Musto, G. Gerunda, C. Rizzo, C. Merkel, A. Gatta., „Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients“. *J Hepatol* 2001; 35:37-45.
- [43] B. C. Sharma, P. Sharma, A. Agrawal, S. K. Sarin, „Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo“. *Gastroenterology* 2009; 137:885-891, 891.
- [44] J. Wiltfang, W. Nolte, K. Weissenborn, J. Kornhuber und E. Ruther, „Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy“. *Metab Brain Dis* 1998; 13:379-389.
- [45] S. Montagnese, C. De Pitta, M. De Rui, M. Corrias, M. Turco, C. Merkel, P. Amodio, R. Costa, D.J. Skene, A. Gatta, „Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis“. *Hepatology* 2014; 59:705-712.
- [46] K. Weissenborn, „Diagnosis of encephalopathy“. *Digestion* 1998; 59 (Suppl. 2):22-24.
- [47] R. D. Adams and J. M. Foley, „The neurological disorder associated with liver disease“. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953; 32:198-237.
- [48] H. Schomerus, W. Hamster, H. Blunck, U. Reinhard, K. Mayer, W. Dölle, „Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive“. *Dig Dis Sci* 1981;26:622-30.

- [49] A. Das, R. K. Dhiman, V. A. Saraswat, M. Verma, S. R. Naik, „Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis”. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531–5.
- [50] E. Roman, J. Cordoba, M. Torrens, X. Torras, C. Villanueva, V. Vargas, C. Guarner, G. Soriano, „Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls”. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 476–82.
- [51] J. S. Bajaj, M. Hafeezullah, R. G. Hoffmann, K. Saeian, „Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations”. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1903–9.
- [52] J. S. Bajaj, K. Saeian, C. M. Schubert, M. Hafeezullah, J. Franco, R.R. Varma, D.P. Gibson, R.G. Hoffmann, R.T. Stravitz, D.M. Heuman, R.K. Sterling, M. Shiffman, A. Topaz, S. Boyett, D. Bell, A.J. Sanyal, „Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test”. *Hepatology* 2009; 50: 1175–83.
- [53] S. Prasad, R. K. Dhiman, A. Duseja, Y. K. Chawla, A. Sharma, R. Agarwal, „Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy”. *Hepatology* 2007; 45: 549–59.
- [54] S. S. Sidhu, O. Goyal, B. P. Mishra, A. Sood, R. S. Chhina, R. K. Soni, „Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial)”. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307–16.
- [55] J. S. Bajaj, D. M. Heuman, J. B. Wade, D.P. Gibson, K. Saeian, J.A. Wegelin, M. Hafeezullah, D.E. Bell, R.K. Sterling, R.T. Stravitz, M. Fuchs, V. Luketic, A.J. Sanyal, „Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy”. *Gastroenterology* 2011; 140: 478–87.
- [56] J. S. Bajaj, A. Etemadian, M. Hafeezullah, K. Saeian, „Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey”. *Hepatology* 2007; 45: 833–4.
- [57] J. S. Bajaj, L. R. Thacker, D. M. Heuman, M. Fuchs, RK Sterling, AJ Sanyal, P. Puri, MS Siddiqui, RT Stravitz, I. Bouneva, V. Luketic, N. Noble, MB White, P. Monteith, A. Unser, JB Wade „The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy”. *Hepatology* 2013; 1122-32.
- [58] JS. Bajaj, DM. Heuman, RK Sterling, AJ Sanyal, M. Siddiqui, S. Matherly, V. Luketic, RT Stravitz, M. Fuchs, LR Thacker, H. Gilles, MB White, A. Unser, J. Hovermale, E. Gavis, NA Noble, JB Wade, „Validation of EncephalApp, Smartphone-based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy”. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2015; 13(10):1828-1835
- [59] G. Kircheis, M. Wettstein, L. Timmermann, A. Schnitzler, D. Haussinger, „Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy”. *Hepatology* 2002;

35:357-366.

- [60] P. Sharma, B. C. Sharma, V. Puri, S.K. Sarin „Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy”. *J Hepatol* 2007; 47:67–7.
- [61] G. Kircheis, R. Gürtelmeyer, S. Grafe, „Critical assessment of the PHES test battery in patients with low-grade hepatic encephalopathy”. In Häusinger D, Kircheis G, Schliess F, eds. *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2006, pp. 495–5042.
- [62] H. Vilstrup, P. Amodio, J. Bajaj, J. Cordoba, P. Ferenci, K. D. Mullen, K. Weissenborn, P. Wong, „Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver”. *Hepatology* 2014; 60:715.
- [63] M. Wettstein, G. Kircheis und D. Häussinger, „Hepatic encephalopathy-diagnostics”. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:2654-7.
- [64] M. Ortiz, J. Cordoba, E. Doval, C. Jacas, F. Pujadas, R. Esteban, J. Guardia, „Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale”. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:859-67.
- [65] T. I. Hassanein, R. C. Hilsabeck, W. Perry, „Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA)”. *Dig Dis Sci* 2008;53:529-38.
- [66] T. I. Hassanein, F. Tofteng, R. S. Brown Jr., B. Mc Guire, P. Lynch, R. Mehta, F. S. Larsen, J. Gornbein, J. Stange, A. T. Blei, „Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis”. *Hepatology* 2007;46:1853-62.
- [67] H. O. Conn and J. Bircher, „Quantifying the severity of hepatic encephalopathy: syndromes and therapies”. In: Conn HO, Bircher J (eds.) *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. East Lansing MI: Medi Ed Press. 1993: 13.
- [68] T. Zhan und W. Stremmel, „Diagnostik und Therapie der minimalen hepatischen Enzephalopathie”. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(10): 180-7.
- [69] J. S. Bajaj, J. Cordoba, K. D. Mullen, P. Amodio, D. L. Shawcross, R. F. Butterworth, M. Y. Morgan, „International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement”. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(7):739-47.
- [70] C. Rose, R. F. Butterworth, J. Zayed, L. Normandin, K. Todd, A. Michalak, L. Spahr, P.M. Huet, G. Pomier-Layrargues, „Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction”. *Gastroenterology* 1999;

117:640–64.

- [71] G. Kircheis, „Hepatische Enzephalopathie“. *Gastroenterologe* 2007; 4: 251-260.
- [72] D. Häussinger, G. Kircheis, R. Fischer, F. Schliess, S. vom Dahl, „Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema?“ *J Hepatol* 2000; 32:1035-8.
- [73] D. Häussinger, F. Schliess, G. Kircheis, „Pathogenesis of hepatic encephalopathy“. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17.3:256–259.
- [74] P. Desjardins, K. V. Rao, A. Michalak, C. Rose, R. F. Butterworth, „Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle“. *Metab Brain Dis* 1999; 14: 273-280.
- [75] S. W. Olde Damink, R. Jalan, C. H. Dejong, „Interorgan ammonia trafficking in liver disease“. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 169-181.
- [76] G. Wright, L. Noiret, S. W. Olde Damink, R. Jalan, „Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies“. *Liver Int* 2011; 31:163-175.
- [77] D. Patel, M. J. McPhail, J. F. Cobbold, S. D. Taylor-Robinson, „Hepatic encephalopathy“. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012; 73: 79-85.
- [78] R. Williams, „Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy“. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl. 1: 17-22.
- [79] D. Häussinger, U. Warskulat, F. Schliess, „Osmosignalling and osmolytes in liver and astrocytes“. *Adv Exp Med Biol* 1997; 420:195-215.
- [80] D. Häussinger, B. Görg, R. Reinehr, F. Schliess, „Protein tyrosine nitration in hyperammonemia and hepatic encephalopathy“. *Metab Brain Dis* 2005; 20:285-94.
- [81] D. Häussinger and F. Schliess, „Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy“. *Neurochem Int* 2005; 47:64-70.
- [82] D. Häussinger, „Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis“. *Hepatology* 2006; 43:1187-90.
- [83] R. F. Butterworth, „Hepatic encephalopathy“. *Alcohol Res Health* 2003; 27:240-246.
- [84] H. Schomerus; W. Hamster, „Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy“. *Metab Brain Dis* 1998; 13:361–377.
- [85] K. Weissenborn, B. Ahl, D. Fischer-Wasels und van den Hoff J, H. Hecker, W. Burchert, H. Köstler, „Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and

cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy". Gut 2007;56:1736–1742.

- [86] M. Romero-Gomez, J. Cordoba, R. Jover, JA del Olmo, M. Ramírez, R. Rey, E. de Madaria, C. Montoliu, D. Nuñez, M. Flavia, L. Compañy, JM Rodrigo, V. Felipo, „Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy". Hepatology 2007;45:879–885.
- [87] P. Sharma, B. C. Sharma, S. K. Sarin, „Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis". Liver Int 2009; 29:1365–1371.
- [88] K. Weissenborn, J. C. Ennen, H. Schomerus, N. Rückert, H. Hecker, „Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy". J Hepatol 2001; 34:768-773.
- [89] R. K. Dhiman, R. Kurmi, K. K. Thumburu, S.H. Venkataramarao, R. Agarwal, A. Duseja, Y. Chawla, „Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver". Dig Dis Sci 2010; 55:2381–2390.
- [90] P. Amodio, F. Campagna, S. Olianias, P Iannizzi, D. Mapelli, M. Penzo, P. Angeli, A. Gatta, „Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the psychometric hepatic encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study". J Hepatol 2008; 49:346–353.
- [91] A. Duarte-Rojo, J. Estradas, R. Hernández-Ramos, S. Ponce-de-León, J. Córdoba, A. Torre, „Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy". Dig Dis Sci. 2011; 56(10):3014-3023.
- [92] C. Randolph, R. Hilsabeck, A. Kato , P. Kharbanda, YY Li, D. Mapelli, LD Ravdin, M. Romero-Gomez, A. Stracciari, K. Weissenborn, „Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines". Liver Int. 2009; 29(5):629-635.
- [93] T. Salmi, „Critical flicker frequencies in MS patients with normal or abnormal pattern VEP". Acta Neurol Scand 1985; 71:354-358.
- [94] R. J. Mason, R. S. Snelgar, D. H. Foster, J. R. Heron, R. E. Jones, „Abnormalities of chromatic and luminance critical flicker frequency in multiple sclerosis". Invest Ophthalmol Vis Sci 1982; 23:246-252.
- [95] A. Cronin-Colomb, S. Corkin, J. F. Rizzo, J. Cohen, J. H. Growdon, K. Bank, „Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging". Ann Neurol 1991;29:41-52.
- [96] E. Wöllersdorf und G. S. Barolin, „Flimmerverschmelzungsfrequenzanalyse in der Differentialdiagnostik hirnorganischer Syndrome". Therapiewoche 1980; 30:8080-8088.
- [97] H. Pieron, „Vision in Intermittent Light. Laws and Mechanisms of the Critical Frequency

- for Fusion". *Contrib Sens Physiol* 1965;14:179-264.
- [98] B. Aufdembrinke, „Sources of variance in measuring the critical flicker frequency threshold". Beltz Verlag Weinheim, 1982, pp. 39-49
- [99] F. S. Sjostrand, „Color vision at low light intensity, dark adaptation, Purkinje shift, critical flicker frequency and the deterioration of vision at low illumination. Neurophysiology at the nanometer range of neural structure". *J Submicrosc Cytol Pathol* 2003; 35:117-127.
- [100] S. Goldstone, „Flicker fusion measurements and anxiety level". *J Exp Psychol* 1955; 49:200-202.
- [101] H. Ott und K. Kranda, „Ficker techniques in psychopharmacology". Weinheim Beltz Verlag 1982, pp. 60-64.
- [102] E. Otto, „Multifactorial relations of critical flicker fusion frequency (CFF)--correlation of the effect with physical and physiologic parameters". *Z Psychol Z Angew Psychol* 1987; 195:261-281.
- [103] J. S. Bajaj, K. Saeian, MD Verber, D. Hischke, RG Hoffmann, J. Franco, RR Varma, SM Rao, „Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy". *Am J Gastroenterol* 2007; 102:754–760.
- [104] S. Schiff, A. Vallesi, D. Mapelli, R. Orsato, A. Pellegrini, C. Umiltà, A. Gatta, P. Amodio, „Impairment of response inhibition precedes motor alteration in the early stage of liver cirrhosis: a behavioral and electrophysiological study". *Metab Brain Dis* 2005; 20:381–392.
- [105] J. S. Bajaj, M. Hafeezullah, J. Franco, R.R. Varma, R.G. Hoffmann, J.F. Knox, D. Hischke, T.A. Hammeke, S.D. Pinkerton, K. Saeian, „Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy". *Gastroenterology* 2008; 135:1591–1600.
- [106] J. Córdoba, J. Cabrera, L. Lataif, P. Penev, P. Zee, A.T. Blei, „High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis". *Hepatology* 1998; 27:339–345.
- [107] R. A. Franco, R. Ashwathnarayan, A. Deshpandee, J. Knox, J. Daniel, D. Eastwood D, J. Franco J, K. Saeian, „The high prevalence of restless legs syndrome symptoms in liver disease in an academic-based hepatology practice". *J Clin Sleep Med* 2008; 4:45–49.
- [108] M. E. Martino, M. Romero-Vives, J. Fernández-Lorente, E. De Vicente, R. Bárcena, J.M. Gaztelu, „Sleep electroencephalogram alterations disclose initial stage of encephalopathy". *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24(Suppl D):119–122.
- [109] B. Mostacci, M. Ferlisi, A. Baldi Antognini, C. Sama, C. Morelli, S. Mondini, F. Cirignotta,

„Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study”. *Neurol Sci* 2008;29:237–240.

- [110] J. S. Bajaj, K. Saeian, C. M. Schubert, M. Hafeezullah, J. Franco, R.R. Varma, D.P. Gibson, R.G. Hoffmann, RT Stravitz, DM Heuman, RK Sterling, M. Shiffman, A Topaz, S Boyett, D Bell, AJ Sanyal, „Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test”. *Hepatology* 2009; 50: 1175–83.
- [111] J. S. Bajaj, M. Hafeezullah, R. G. Hoffmann, R. R. Varma, J. Franco, D. G. Binion, TA Hammeke, K Saeian, „Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy”. *Hepatology* 2008; 47: 596–604.
- [112] J. S. Bajaj, M. Hafeezullah, Y. Zadornova, E. Martin, C. M. Schubert, D. P. Gibson, RG Hoffmann, AJ Sanyal, DM Heuman, TA Hammeke, K Saeian, „The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy”. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 898–905.
- [113] J. S. Bajaj, K. Saeian, M. Hafeezullah, R. G. Hoffmann, T. A. Hammeke, „Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills”. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1135–9.
- [114] H. Schomerus and W. Hamster, „Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy”. *Metab Brain Dis* 2001; 16:37-41.
- [115] D. Cella, „Measuring quality of life in palliative care”. *Seminars in Oncology* 1995; 22:73-81.
- [116] G. H. Guyatt, D. H. Feeny und D. L. Patrick, „Measuring health-related quality of life” *Annals of Internal Medicine* 1993; 118:622-628.“.
- [117] D. Osoba und M. King, „Meaningful differences. In: Fayers P, Hays RD, eds. *Assessing quality of life in clinical trials*”. Oxford Press: New York, 2005. 244-257.
- [118] H. Schipper, J. J. Clinch und C. L. M. Olweny: „Quality of life studies: definitions and conceptual issues”. Spilker B (ed) *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Lippincott-Raven Publishers:Philadelphia, 1996, pp. 11-23.
- [119] J. Samanta, R. K. Dhiman, A. Khatri, K. K. Thumburu, S. Grover, A. Duseja, Y. Chawla, „Correlation between degree and quality of sleep disturbance and the level of neuropsychiatric impairment in patients with liver cirrhosis.“. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2):249-59.
- [120] R. K. Dhiman, B. Rana, S. Agrawal, A. Garg, M. Chopra, K. K. Thumburu, A. Khattri, S. Malhotra, A. Duseja, Y. K. Chawla, „Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial.“

Gastroenterology. 2014; 147(6):1327-37.

- [121] Z. J. Bao, D. K. Qiu, X. Ma, Z. P. Fan, G. S. Zhang, Y. Q. Huang, X. F. Yu, M. D. Zeng, „Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy“. World J Gastroenterol. 2007; 13(21):3003-3008.
- [122] M. Akahoshi, T. Ichikawa, N. Taura, H. Miyaaki, T. Yamaguchi, E. Yoshimura, I. Takahara, A. Soyama, M. Takatsuki, H. Kondo, S. Eguchi, K. Nakao, „Sleep disturbances and quality of life in patients after living donor liver transplantation.“ Transplant Proc. 2014; 46(10):3515-22.
- [123] E. Wunsch, D. Koziarska, M. Milkiewicz, G. Naprawa, P. Nowacki, M. Hartleb, P. Milkiewicz, „In patients with liver cirrhosis, proinflammatory interleukins correlate with health-related quality of life irrespective of minimal hepatic encephalopathy“. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013; 25(12):1402-7.
- [124] V. Ahluwalia, D. M. Heuman, G. Feldman, J. B. Wade, L. R. Thacker, E. Gavis, H. Gilles, A. Unser, M. B. White, J. S. Bajaj, „Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis“. J Hepatol. 2015; 62(1):75-82.
- [125] A. Sanyal, Z. M. Younossi, N. M. Bass, K. D. Mullen, F. Poordad, R. S. Brown, R. P. Vemuru, M. Mazen Jamal, S. Huang, K. Merchant, E. Bortey, W. P. Forbes, „Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study“. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34(8):853-61.
- [126] J. P. Ong, G. Oehler, C. Krüger-Jansen, J. Lambert-Baumann, Z. M. Younossi, „Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study“, Clin Drug Investig. 2011; 31(4):213-220.
- [127] H. Chatrath, S. Liangpunsakul, M. Ghabril, J. Otte, N. Chalasani, R. Vuppalanchi, „Prevalence and morbidity associated with muscle cramps in patients with cirrhosis“. Am J Med. 2012 Oct;125(10):1019-25.
- [128] A. R. Tarlov, J. E. J. Ware, S. Greenfield, E. C. Nelson, E. Perrin, M. Zubkoff, „The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care“. JAMA. 1989; 262(7):925-30.
- [129] R. D. Hays, C. D. Sherbourne, R. M. Mazel, „The RAND 36-Item Health Survey 1.0. Health Econ“. 1993;2(3):217-27.
- [130] M. Bullinger, I. Kirchberger: „SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung“. Hogrefe , Göttingen,1998.

- [131] Z. Younossi, G. Guyatt, M. Kiwi, N. Boparai, D. King, „Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease”. *Gut*. 1999; 45(2): 295–300.
- [132] W. Häuser, M. Schnur, U. Steder-Neukamm, F. A. Muthny, D. Grandt, „Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire”. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(6):599-606.
- [133] L. Grabow, R. Buse, „Preoperative anxiety--anxiety about the operation, anxiety about anesthesia, anxiety about pain?” *Psychother Psychosom Med Psychol* 1990;40:255-263.
- [134] G. Laux, K. P. Lesch und M. Schwab, „Psychotropic effects of corticotropin-releasing hormone stimulation in depressive patients”. *Neuropsychobiology* 1988;19:40-44.
- [135] D. Hell, „The spouses of depressive and schizophrenic patients. A controlled study”. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982; 232:167-178.
- [136] E. Lehmann, „The dose-effect relationship of 0.5, 1.0 and 1.5 mg fluspirilene on anxious patients”. *Neuropsychobiology* 1989; 21:197-204.
- [137] H. Ott, „Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hypnotics?” *Psychopharmacology Suppl* 1984; 1:133-151.
- [138] R. Pietrowsky, D. Braun, H. L. Fehm, P. Pauschinger, J. Born, „Vasopressin and oxytocin do not influence early sensory processing but affect mood and activation in man”. *Peptides* 1991; 12:1385-1391.
- [139] J. H. Otto, B. B. Schmitz, „Changes in positive mood states by analytic and creative information processing”. *Z Exp Angew Psychol* 1993; 40:235-266.
- [140] M. Grube, „Emotional reactions of staff-members managing highly aggressive mentally ill patients”. *Psychiatr Prax* 2003; 30:187-191.
- [141] R. Frey, K. Decker, L. Reinfried, G. Klosch, B. Saletu, P. Anderer, H. V. Semlitsch, D. Seidler, A. N. Laggner, „Effect of rest on physicians' performance in an emergency department, objectified by electroencephalographic analyses and psychometric tests”. *Crit Care Med* 2002; 30:2322-2329.
- [142] H. P. Huber, „Examination of psychic effects of a new analgesic agent of the cyclohexanols series. A contribution to a possible psychic dependence potential of tramadol”. *Arzneimittelforschung* 1978; 28:189-191.
- [143] R. Pietrowsky, R. Krug, H. L. Fehm, J. Born, „The effect of "stress hormones" on emotional sensitivity”. *Z Exp Angew Psychol* 1992; 39:278-298.

- [144] J. Wildmann, A. Kruger, M. Schmole, J. Niemann, H. Matthaei, J. Wildmann, A. Kruger, M. Schmole, J. Niemann, H. Matthaei, "Increase of circulating beta-endorphin-like immunoreactivity correlates with the change in feeling of pleasantness after running". *Life Sci* 1986;38:997-1003.
- [145] J. H. Otto, „Effects of probabilistic judgments on negative moods“. *Z Exp Angew Psychol* 1994; 41:232-260.
- [146] M. Hüppe, W. Janke, „Untersuchungen zur EWL 60-S und EWL 60-F (A) an Altenheimbewohnern“. (1983).
- [147] M. Hüppe, W. Janke, „Untersuchungen zur EWL 60-S und EWL-60 F (A) an weiblichen Altenheimbewohnern“ (1984).
- [148] W. Janke, „Untersuchungen zur inneren Konsistenz und Wiederholungszuverlässigkeit bei Studenten (1984).
- [149] W. J. Janke, G. Debus: „Die Eigenschaftswörterliste EWL“. Hogrefe Verlag, Göttingen, 1978.
- [150] W. D. Oswald, „Untersuchungen zur Eigenschaftswörterliste (EWL 60-S) bei Altenheimbewohnern“ (1984).
- [151] Kidney Disease, „Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“. *Kidney Int. Suppl.* 3. Nr. 1, 2013, pp. 1–150.
- [152] H. O. Conn, M. M. Lieberthal: „(1978) Assessment of mental state“. *The Hepatic Coma Syndromes and Lactulose*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 169- 188.“.
- [153] H. Schomerus, K. Weißenborn, N. Rückert, „Standardization of a short psychometric test program for diagnosis and follow up of latent PSE“. *Hepatogastroenterology* 1993; 40 , XXV (Abstract 95).
- [154] M. Groeneweg, W. Moerland, J. C. Quero, P. F. Krabbe, S. W. Schalm, „Screening of subclinical hepatic encephalopathy“. *J Hepatol* 2000; 32: 748-753.
- [155] N. Saxena, M. Bhatia, Y. K. Joshi, P. K. Garg, R. K. Tandon, „Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study“. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 322-327.
- [156] P. Sharma, B. C. Sharma, V. Puri, S. K. Sarin, „An open-label randomized controlled trial of Lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy“. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20:506-511.

- [157] F. Miese, G. Kircheis, H. J. Wittsack, F. Wenserski, J. Hemker, U. Modder, D. Häussinger, M. Cohnen, „1H-MR spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion-weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy“. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1019-1026.
- [158] N. J. Shah, H. Neeb, M. Zaitsev, S. Steinhoff, G. Kircheis, K. Amunts, D. Häussinger, K. Zilles, „Quantitative T1 mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging“. *Hepatology* 2003;38:1219-1226.
- [159] A. Shavakhi, H. Hashemi, E. Tabesh, Z. Derakhshan, S. Farzamia, S. Meshkinfar, S. Shavakhi, M. Minakari, A. Gholamrezaei, „Multistrain probiotic and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy“. *J Res Med Sci.* 2014; 19(8):703-708.
- [160] L. Kraus, A. Pabst: „Epidemiologischer Suchtsurvey“. *Sucht*,2009, pp. 56(5).
- [161] H. O. Conn, C. M. Leevy, Z. R. Vlahcevic, JB Rodgers, WC Maddrey, L Seeff, LL Levy, „Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double blind controlled trial“. *Gastroenterology* 1977; 72:573-583.
- [162] D. Häussinger, J. Cordoba und G. Kircheis: „Definition and assessment of low-grade hepatic encephalopathy“. *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Dordrecht, The Netherlands: Springer-Verlag, 2006, pp. 423-432.
- [163] O. Riggio, L. Ridola, C. Pasquale, I. Pentassuglio, S. Nardelli, F. Moscucci, M. Merli, S. Montagnese, P. Amodio, C. Merkel, „A simplified psychometric evaluation for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy“. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(7): 613-616.
- [164] K. Weissenborn, „PHES: One label, different goods?!“ *J Hepatol* 2008; 49:308-312.
- [165] G. Kircheis, N. Hilger, D. Häussinger, „Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy“. *Gastroenterology.* 2014; 146(4):961-969.
- [166] G. Kircheis, J. G. Bode, N. Hilger, T. Kramer, A. Schnitzler, D. Häussinger, „Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation“. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(12):1383-1394.
- [167] P. Berlioux, M. A. Robic, H. Poirson, S. Métivier, P. Otal, C. Barret, F. Lopez, J. M. Péron, J. P. Vinel, C. Bureau, „Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests“. *Hepatology.* Feb 2014; 59(2):622-629.

- [168] A. Goldbecker, K. Weissenborn, G. Hamidi Shahrezaei, K. Afshar, S. Rümke, H. Barg-Hock, C. P. Strassburg, H. Hecker, A. B. Tryc, „Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates”. *Gut*. 2013; 62(10):1497-1504.
- [169] N. Saxena, M. Bhatia, Y. K. Joshi, PK Garg, SN Dwivedi, RK Tandonl, „Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy”. *Liver* 2002; 22:190–197.
- [170] M. Vergara-Gómez, M. Flavià-Olivella, M. Gil-Prades, B Dalmau-Obrador, J Córdoba-Cardona, “Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists”. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:1–6.
- [171] P. Sharma, B. C. Sharma, S. K. Sarin „Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis”. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010; 9(1):27-32.
- [172] P. Macaskill, S. D. Walter, L. Irwig, E. L. Franco, „Assessing the gain in diagnostic performance when combining two diagnostic tests”. *Stat Med* 2002; 21(17):2527-2546.
- [173] Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Haerting J, Schmidt H, Thiery J, Werdan K., „Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006”. *Eur JEpidemiol.* 2009; 24(3):123-42

8. Thesen

1. Die covert hepatische Enzephalopathie ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz bei Patienten mit Leberzirrhose.
2. Bei Erkrankten, die durch den Portosystemischen Enzephalopathie Syndrom Test diagnostiziert wurden, ist die kritische Flimmerfrequenz signifikant erniedrigt.
3. Die Schwere der Lebererkrankung (MELD-Score, Child-Pugh-Stadium), Kreatinin, Serumnatrium, Aspartat-Aminotransferase, Albumin und die kritische Flimmerfrequenz sind zur covert hepatischen Enzephalopathie assoziierte Faktoren.
4. Die Kombination von kritischer Flimmerfrequenz und dem MELD-Score erlaubt eine effiziente Prädiktion der covert hepatischen Enzephalopathie.
5. Die Nutzung eines schrittweisen Vorgehens mit Kombination von kritischer Flimmerfrequenz und dem MELD-Score als ersten diagnostischen Schritt kann die Anzahl und den Aufwand weiterer diagnostischer Verfahren reduzieren.
6. Veränderungen der emotionalen Befindlichkeit lassen sich mithilfe der Eigenschaftswörterliste detektieren und quantifizieren.
7. Die covert hepatische Enzephalopathie hat negativen Einfluss auf die emotionale Befindlichkeit der Betroffenen und somit auf die Lebensqualität.
8. Die Erkrankung führt zur Empfindung von erniedrigtem allgemeinen Wohlbefinden, leistungsbezogener Aktivität und Extraversion und geht des Weiteren mit erhöhter allgemeiner Desaktivität sowie Angst und Depressivität einher.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Greinert, Robin Alexander
Geburtsdatum: 26.09.1982
Geburtsort: Herford
Nationalität: Deutsch
Familienstand: verheiratet

Beruf

10/2011- heute Assistenzarzt in der Universitätsklinik und
Poliklinik für Innere Medizin I, Halle (Saale)
06/2010-09/2011 Assistenzarzt in der Inneren Klinik des
St.-Marien-Hospitals Friesoythe

Studium

10/2003-05/2010 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg, Abschlussnote: 1,66

Zivildienst und Engagement im Ausland

2003 Arbeit bei HILT, London
Unterstützung von Menschen mit Behinderungen
2002-2003 Zivildienst als Rettungssanitäter bei der Feuerwehr Bad
Oeynhausen

Schulbildung

2000-2002 Bertolt-Brecht-Gesamtschule, Löhne
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note 1,6)
1999-2000 Waterford Mott High School
(Michigan, Vereinigte Staaten von Amerika)
1993-1999 Immanuel-Kant-Gymnasium Bad Oeynhausen
1989-1993 Wichern-Grundschule Bad Oeynhausen

Robin Greinert

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, 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.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat 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 In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Robin Greinert

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Robin Greinert

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. P. Michl für die Möglichkeit der Promotion an der Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Mein herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. C. Ripoll und Herrn PD Dr. A. Zipprich für ihre exzellente Betreuung, stetige Motivation und permanente Unterstützung. Ohne ihr Engagement und ihre wissenschaftliche Begeisterung wäre eine Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Meiner lieben Familie und meinen Freunden danke ich für den uneingeschränkten Rückhalt, die lieben Worte und den Ansporn zur Fertigstellung der Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner lieben Frau Franziska und meiner wundervollen Tochter Pauline, die mich während des gesamten Prozesses geduldig begleitet haben. Ihre Motivation und Unterstützung waren mir eine besondere Hilfe.