

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Jens Volkmann**

Kognitive Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei minimaler hepatischer Enzephalopathie
– eine Pilotstudie zum Patient Reported Outcome in der Verlaufsdiagnostik

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Christoph Grohmann
aus Höchberg**

Würzburg, März 2023

Referent: Prof. Dr. med. Daniel Zeller

Koreferent: Prof. Dr. med. Max Topp

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: Montag, der 06.03.2023

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Schwiegereltern
Gisela und Dr. rer. nat. Matthias Grohmann
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1 Lebensqualität in der Medizin.....	1
1.2 Hepatische Enzephalopathie.....	2
1.3 Lebensqualität bei schweren Lebererkrankungen.....	2
2. Aufgabenstellung	3
3. Studienplan	4
3.1 Studienteilnehmer und -ethik.....	4
3.2 Studiendesign und -verlauf.....	6
4. Psychometrische Tests	7
4.1 Leistungspsychologische Tests	8
4.1.1 Das Montreal Cognitive Assessment.....	8
4.1.2 Der Trailmaking Test.....	10
4.1.3 Der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.....	10
4.1.3.1 Der Digit Symbol Substitution Test.....	10
4.1.3.2 Der Serial Dotting Test.....	11
4.1.3.3 Der Line Tracing Test.....	12
4.1.4 Der Nine Hole Peg Test.....	12
4.2 Test der Emotionalität	13
4.3 Bestimmung der Lebensqualität	13
5. Datenmanagement und -analyse	14
6. Verwendete Materialien	15
7. Ergebnisse	16
7.1 Kognitive Leistungsfähigkeit	16
7.1.1 Das Montreal Cognitive Assessment.....	16
7.1.2 Der Trailmaking Test.....	19
7.1.3 Der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.....	22
7.1.3.1 Der Digit Symbol Substitution Test.....	22
7.1.3.2 Der Serial Dotting Test.....	24
7.1.3.3 Der Line Tracing Test.....	25
7.1.4 Der Neun-Loch-Stecktest.....	26
7.2 Emotionalität und subjektive Befindlichkeit	31
7.2.1 Das Beck Depression Inventory.....	31
7.2.2 Der SF-36 Health Survey.....	34

7.2.2.1 Der Mental Component Summary Score.....	34
7.2.2.2 Der Physical Component Summary Score.....	36
7.3 ANOVA-Ergebnisse.....	38
8. Diskussion.....	39
9. Zusammenfassung.....	52
10. Abkürzungen.....	54
11. Literatur.....	55
Danksagung	
Lebenslauf	

„Und am Ende sind es nicht die Jahre in deinem Leben, die zählen.

Es ist das Leben in deinen Jahren.“

– Abraham Lincoln

1. Einleitung

1.1 Lebensqualität in der Medizin

In den letzten drei Jahrzehnten hat die Bewertung des Behandlungserfolgs in vielen medizinischen Fächern einen bemerkenswerten Wandel erfahren. Kam bis dahin vor allem den klinischen Parametern zur Beschreibung einer Krankheitsaktivität die Hauptbedeutung zu, so steht zunehmend auch die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustands durch den Patienten selbst im Vordergrund. Klassische Indikatoren wie Krankheitssymptome oder Überlebensraten verlieren an Relevanz (Hofstetter et al. 2018). Ein maßgeblicher Impuls dazu stammt von der WHO, indem sie Gesundheit ausdrücklich als Zustand des völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens definierte (WHO 1948, Testa und Simonson 1996). Diese Dreierheit bildet die Grundlage zur Einführung des gesundheitsbezogenen Quality of life-Konzepts in den ärztlichen Gebrauch (Orley und Kuyken 1994). Die hier angesprochene Quality of life (QoL) spiegelt die subjektive Wahrnehmung der Gesundheit eines Patienten wider und ist die Kernkompetenz für den sogenannten Patient reported outcome (PRO). Das ist ein Überbegriff für ganz unterschiedliche Konzepte zur Messung subjektiv empfundener Gesundheitszustände (Department of health 2008). Allen gemeinsam ist die Aufgabe, das, was der Patient empfindet oder mental und kognitiv zu leisten vermag, in ein objektives Bild zu überführen (Hofstetter et al. 2018).

Diese Aufgabe ist im Grunde nicht neu. Bereits in den 1880er Jahren haben die Pioniere der modernen Psychiatrie die Notwendigkeit erkannt, dem subjektiven Erleben ihrer Patienten unbedingte Bedeutung zu schenken. Dazu fertigten sie zunächst Gesprächsprotokolle an, die bald von normierten Fragebögen zur skalierten Erfassung von Teilaspekten subjektiven Erlebens abgelöst wurden (Maurer und Maurer 1998). Über die Jahrzehnte ist daraus ein umfangreicher Fundus von Werkzeugen entstanden, die kognitiven Aspekten ebenso gerecht werden, wie den emotionalen Befindlichkeiten (Engel und Satzinger 2003). Für die Realisierung des QoL-Konzepts im Sinn der WHO sind diese Werkzeuge von unschätzbarem Wert. In der vorliegenden Arbeit wurden sie auf die Verlaufsdagnostik bei der minimalen Hepatischen Enzephalopathie angewendet (Bullinger und Quitmann 2014).

1.2 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) beschreibt ein komplexes neurologisches Syndrom bei Patienten mit einer Leberzirrhose, das sich durch ein breites Spektrum an neurologischen und psychiatrischen Symptomen offenbart (Gitlin et al. 1986).

Zu diesen Abweichungen von der Normalität gehören Kognitions- und Aufmerksamkeitsdefizite, der Verlust inhibitorischer Antworten im zentralen Nervensystem, der Verlust des Arbeitsgedächtnisses sowie Einbußen im Bereich der visuomotorischen Koordination.

Die HE wird in verschiedene Grade eingeteilt, wobei der Begriff covert HE die minimale Hepatische Enzephalopathie (mHE) sowie den Grad I der HE abdeckt. Es folgen Grad II, III und IV als sogenannte overt HE (oHE). Je höher der Grad der HE, desto gravierender ist der nachgewiesene Verlust an kognitiven Funktionen (Ridola et al. 2018). Die beiden Formen der cHE, nämlich die mHE und die HE Grad I gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer oHE (Romero-Gómez et al. 2001). Das Risiko einer oHE im Rahmen einer Leberzirrhose beträgt 5 - 25% in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung, abhängig von anderen Risikofaktoren, Komplikationen der Zirrhose und einem möglichen Diabetes oder einer Hepatitis C Infektion (Bustamante et al. 1999).

Wie sich gezeigt hat, reduziert sich offensichtlich bereits bei einer mHE die Leistungsfähigkeit der Patienten in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis, die psychomotorische Geschwindigkeit und auf visuelle Fähigkeiten (Groeneweg et al. 1998, Dhiman und Chawla 2009, Gad et al. 2011). Ob sich diese Schäden bei einer Ausheilung der Grunderkrankung wieder zurückbilden, ist nicht bekannt. Zu erwarten ist, dass mit fortschreitender Schwere der mHE die mentalen Einschränkungen irreversibel werden. Neueste Untersuchungen deuten jedenfalls darauf hin, dass eine oHE auch nach ihrem Abklingen zu einer dauerhaften kognitiven Beeinträchtigung führt, auch wenn dies nicht sofort offensichtlich ist. Tests für das Vorliegen einer mHE liefern aber ein eindeutiges Ergebnis (Bajaj et al. 2010). Im Sinne einer modernen Bewertung des Behandlungserfolges stellt sich damit die Frage, welche Folgen das für die vom Patienten gefühlte Lebensqualität hat.

1.3 Lebensqualität bei schweren Lebererkrankungen

Noch vor zwei Jahrzehnten haben schwere Lebererkrankungen, namentlich die Leberzirrhose, eine ausgesprochen schlechte Prognose gehabt (Hoffmann 1998). Neuartige Behandlungskonzepte und -strategien haben das mittlerweile radikal geändert (Lai et al. 2019).

Heute beträgt beispielsweise die Überlebenszeit der für eine Lebertransplantation geeigneten Patienten im Mittel 1 bis 4 Jahre (Lai et al. 2017). Diese günstige Entwicklung bedeutet aber auch, dass für die physische und psychische Stabilisierung der Patienten ein erheblicher Zusatzaufwand an ärztlichem Einsatz, pflegerischer Betreuung und seelischer Zuwendung, sowie an wirtschaftlichen Mitteln nötig ist (Ridola et al. 2018). In der Regel bestehen neben der Grunderkrankung Begleiterkrankungen oder es entwickeln sich Folgeerkrankungen wie Diabetes oder eine HE. Sie alle erhöhen die Belastung sowohl für den Patienten als auch für seine Pflegepersonen, denn insgesamt steigt so das Unvermögen zur Bewältigung der Alltagsaufgaben und damit der Grad an Betreuungs- und Pflegebedürftigkeit (Bajaj et al. 2011). Dies birgt die Gefahr, dass sich die ohnehin eingeschränkte Lebensqualität des Patienten zunehmend verschlechtert, und das, obwohl sich seine Überlebensaussichten verbessert haben. So drängt sich die Frage auf, inwieweit das moderne QoL-Konzept bei der Verlaufsdagnostik seinen adäquaten Platz gefunden hat. Zweifellos sind die klinisch-chemischen und pathophysiologischen Untersuchungsmöglichkeiten hervorragend, genauso wie die auf das individuelle Krankheitsgeschehen zugeschnittenen Therapiestrategien (Altamirano und Bataller 2011, Zhan und Stemmel 2012, Singh et al. 2017). Dem QoL-Konzept der WHO wird das aber nur partiell gerecht, denn der Aspekt des psychosozialen Wohlergehens ist nicht berücksichtigt. Insbesondere ist einem PRO-Verfahren in den Verlaufskontrollen kein Platz eingeräumt. Dabei könnte gerade dies die Behandlungskonzepte weiter voranbringen. Diese bekämen den humanen und zeitgemäßen Charakter einer ganzheitlichen Krankheitsbehandlung und dabei die Chance, neurologischen und psychiatrischen Begleiterscheinungen der Erkrankung und ihrer Behandlung adäquat begegnen zu können. Daraus ergab sich die Aufgabenstellung für die vorliegende Arbeit.

2. Aufgabenstellung

Es sollte der Behandlungserfolg bei schwerer Lebererkrankung mit mHE auf mentaler und emotionaler Ebene bestimmt werden. Dabei sollte eine geeignete Kombination von etablierten und praxiserprobten Tests zur Bestimmung kognitiver Fähigkeiten und subjektiv empfundener Befindlichkeiten zum Einsatz kommen. Ziel war es, die Beurteilung des Behandlungserfolgs bei den Patienten von der rein physischen Ebene auf den psychischen und mentalen Bereich auszuweiten. Damit sollte der Nutzen einer Berücksichtigung aller QoL-Dimensionen für die Diagnose, Verlaufskontrolle und Therapieempfehlung im Falle einer Lebererkrankung mit mHE überprüft werden. Ganz besonders interessierte dabei, ob sich die Ergebnisse von

Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose und von Patienten, die aus anderen Gründen erkrankt waren, unterschieden.

Zugleich sollte mit dieser Arbeit ein Vorbild geschaffen werden, das sich auf die ganzheitliche Erfolgsbeurteilung auch bei anderen Erkrankungen anwenden lässt.

3. Studienplan

3.1 Studienteilnehmer und -ethik

Für die Studie wurden 75 Personen im Alter von 20 bis 76 Jahren gewonnen. Dabei handelt es sich um 22 Frauen und 53 Männer. Alle Studienteilnehmer waren und sind Patienten des Universitätsklinikums Würzburg und wurden in der Abteilung für Gastroenterologie mit dem Schwerpunkt Hepatologie rekrutiert.

Abbildung 1 zeigt ihre Kenndaten, links als Balkendiagramm, rechts als Mittelwert mit Standardabweichung und als Median mit Spannweite. Demnach waren die Patienten schwerpunktmäßig zwischen 45 und 67 Jahre alt. Abweichungen, hauptsächlich zu jüngeren Altersgruppen kamen vor, prägten aber nicht das Gesamtbild.

Voraussetzung für die Teilnahme war eine Leberfunktionsstörung. Die Ätiologie und Genese spielten keine Rolle mit einer Ausnahme: es wurde zwischen alkohol- und nicht-alkoholbedingten Leberschäden unterschieden. Alle Studienteilnehmer zeigten erste kognitive Defizite, eine klinische Symptomatik war allerdings noch nicht erkennbar.

Die Teilnahme erfolgte freiwillig nach einem schriftlich dokumentierten Aufklärungsgespräch durch den Studienbetreuer.

Die Studie wurde im Rahmen des Forschungsprojekts Hepatische Enzephalopathie durchgeführt, das der Humanethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg von Ihrem Initiator Herrn Prof. Dr. Wolfgang Müllges vorgestellt wurde. Seine Genehmigung erfolgte im November 2015 ohne Auflagen unter Aktenzeichen AZ-227/15.

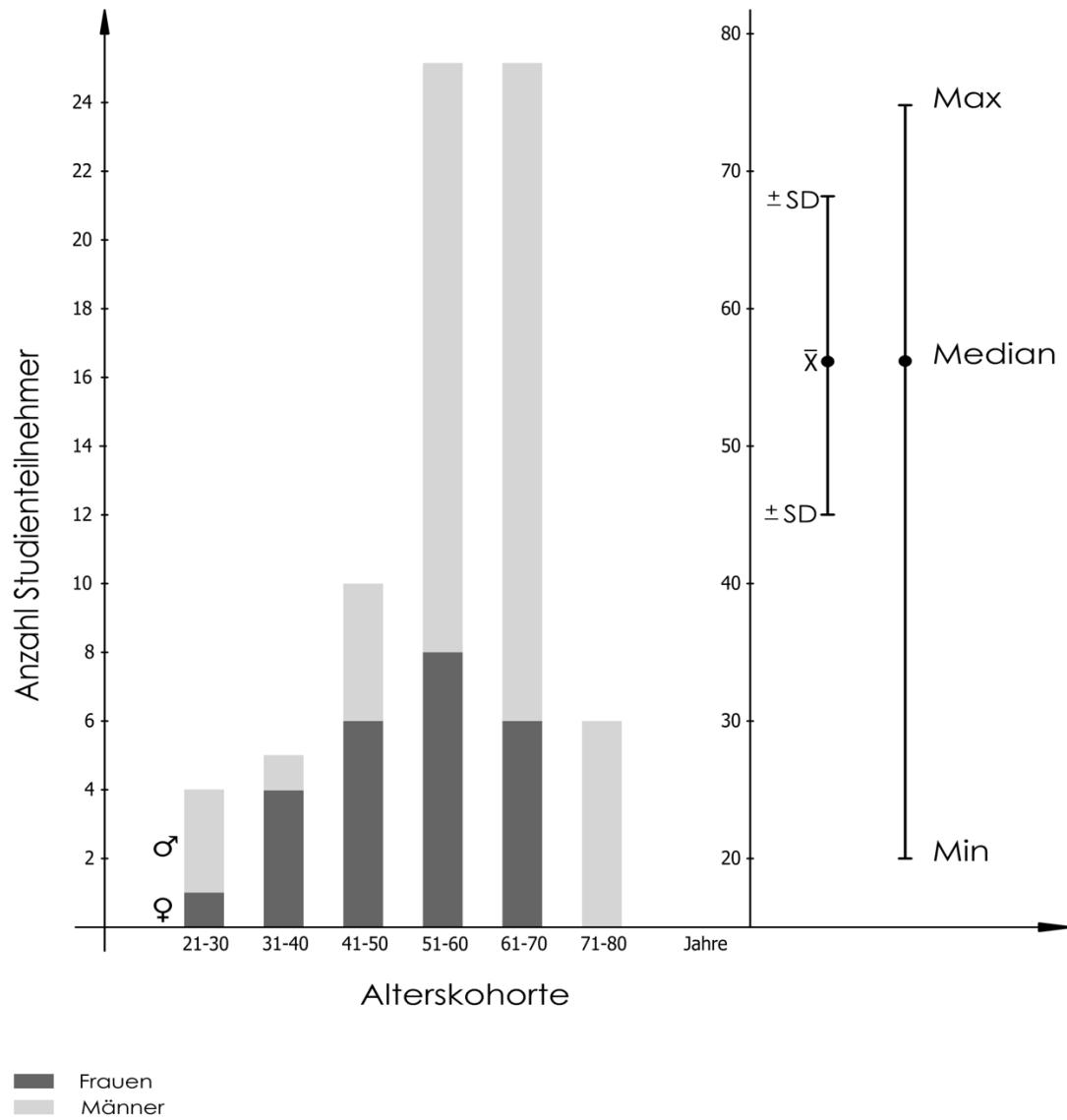


Abb. 1: Altersstrukturen und Geschlechterzusammensetzung der rekrutierten Studienteilnehmer ($\bar{x} \pm SD$; Median mit Spannweite)

3.2 Studiendesign und -verlauf

Die Studie wurde als prospektive Verlaufsstudie über 1,5 Jahre konzipiert. Dieser Zeitraum umfasste 4 Einzeltermine, zu denen die Teilnehmer im Abstand von 6 Monaten individuell erschienen (Abb.2). Die Termine fanden vormittags statt und dauerten etwa 3 Stunden. Sie wurden in einem Raum mit einem Tisch und zwei Stühlen durchgeführt. Dort saßen sich die Testperson und der Testleiter in einer face-to-face-Anordnung gegenüber. Weitere Personen waren nicht anwesend, Störungen wurden ausgeschlossen. Im Test beantwortete die Testperson Fragen des Testleiters, löste Aufgaben und füllte Fragebögen aus. Der Ablauf der Testsitzungen gestaltete sich problemlos. Allerdings nahm die Zahl der Testteilnehmer im Verlauf der Studie auf 36 ab. Der Rest war entweder zwischenzeitlich verstorben (22) oder aus persönlichen Gründen ausgeschieden (17). Abbildung 3 zeigt die Stärke der Studiengruppe an den einzelnen Testzeitpunkten.

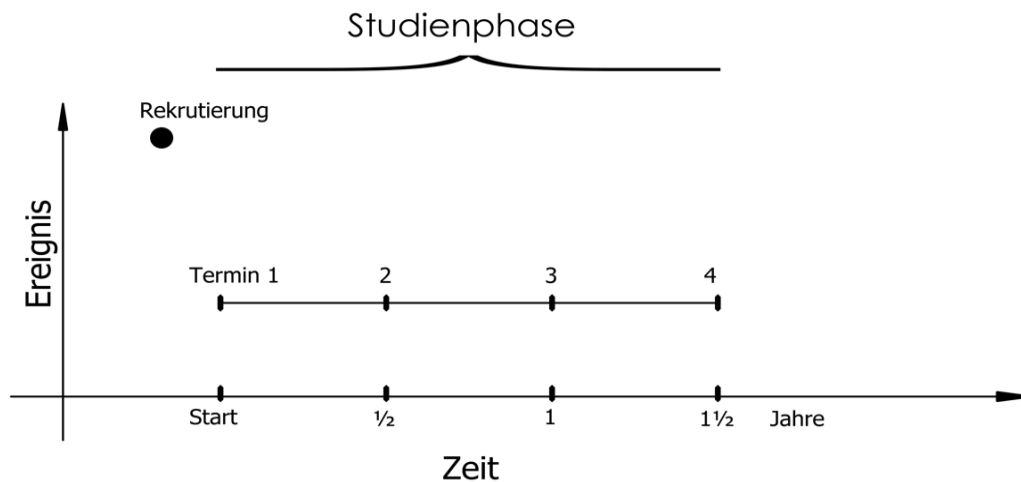


Abb. 2: Studienablauf

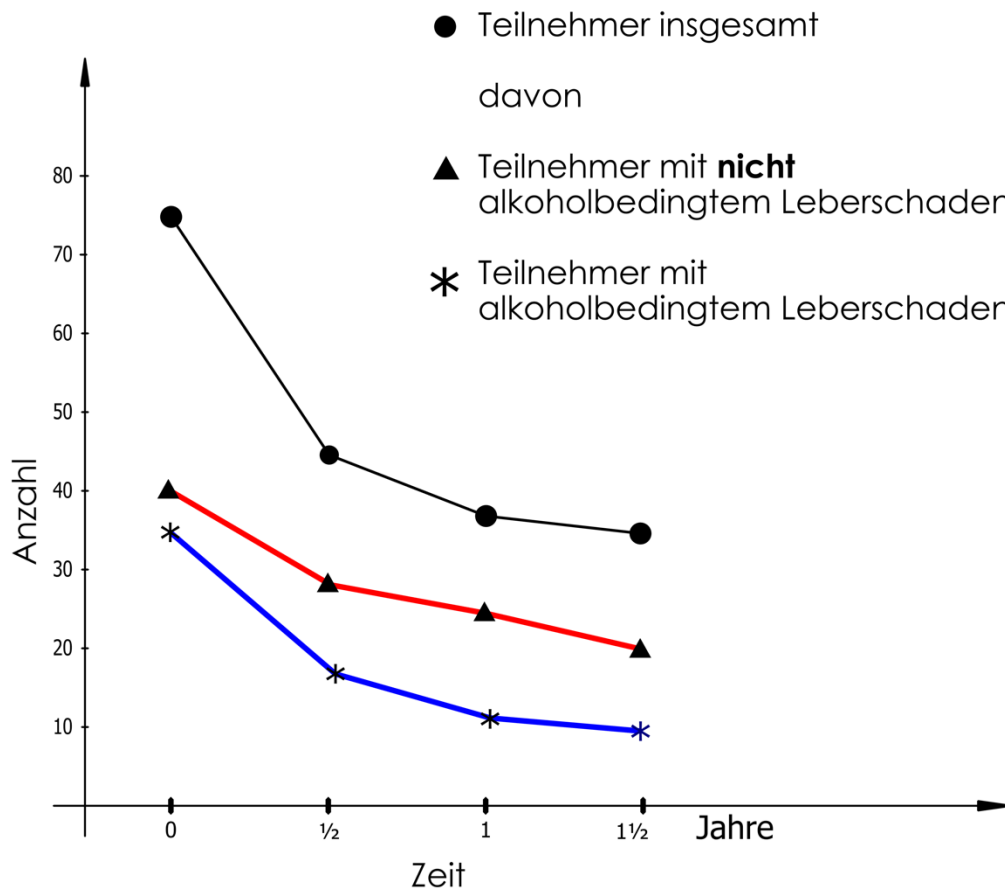


Abb. 3: Anzahl der Studienteilnehmer bei den einzelnen Test-Terminen.
Durch Versterben oder Ausscheiden aus persönlichen Gründen reduzierte sich die Teilnehmerzahl bis zum Studienende um etwa die Hälfte.

4. Psychometrische Tests

Die Untersuchungsmethoden zur Feststellung der Schwere der minimalen Hepatischen Enzephalopathie und ihrer kognitiven Einschränkungen entstammten dem etablierten Instrumentarium der Leistungspsychologie (Nasreddine et al. 2005, Tischler und Petermann 2010, Duarte-Rojo et al. 2011, Schädler et al. 2012). Sie erfassten das Arbeitsvermögen sowie Denk- und Gedächtnisleistungen. Die emotionale Situation wurde nach den Empfehlungen des DSM-V (Falkai 2015) mit dem Beck Depression-Inventory-II (BDI-II) (Hauntzinger et al. 1995, Hauntzinger et al. 2009) zur Erfassung von Depressions-Symptomen ermittelt. Für die Bestimmung der Lebensqualität wurde der SF-36 Health Survey (SF-36) (Morfeld et al. 2011) verwendet.

4.1 Leistungspsychologische Tests

Die folgenden Leistungspsychologischen Tests werden verwendet:

4.1.1. Das Montreal Cognitive Assessment

Das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ist ein Screening-Instrument zur Erfassung leichter kognitiver Einschränkungen (MCI = Mild Cognitive Impairment). Es besteht aus Fragen, mit denen 10 unterschiedliche Fähigkeiten abgeprüft werden.

Visuospatiale Fähigkeiten werden zum einen geprüft, indem die Testperson aufgefordert wird, einen dreidimensionalen Würfel, den ein gesondertes DIN A4-Blatt zeigt, in beliebiger Größe zu kopieren. Wird der Würfel korrekt gezeichnet, d.h. wenn eine gewisse Symmetrie bzw. Parallelität und Dreidimensionalität gewährleistet ist, dann wird die Aufgabe mit einem Punkt bewertet. Zum anderen soll der Patient ohne Vorlage eine Uhr zeichnen, die zunächst alle Ziffern, aber keine Zeiger beinhaltet. Hier werden für die richtige Kontur sowie das korrekte Einzeichnen aller Zahlen jeweils ein Punkt vergeben. Ein dritter Punkt wird vergeben, wenn die Testperson die Uhrzeit „zehn nach elf“ mit korrekter Position der Zeiger in die Uhr einzeichnen kann.

Sprachliche Fähigkeiten werden getestet, indem der Untersucher der Testperson das Bild eines Löwen, eines Nashorns und eines Kamels zeigt. Für jedes korrekt bezeichnete Tier wird ein Punkt vergeben.

Später werden der Testperson die Sätze: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist, zu helfen“ und „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren“, vorgelesen. Für jeden von der Testperson korrekt auswendig wiedergegebenen Satz wird ein Punkt vergeben.

Anschließend hat die Testperson 60 Sekunden lang Zeit, dem Untersucher möglichst viele Substantive mit dem Anfangsbuchstaben „F“ zu nennen. Von der Wertung ausgeschlossen sind Städtenamen (z.B. Frankfurt), Eigennamen (z.B. Friedrich) sowie Begriffe mit dem gleichen Wortstamm (z.B. Liebhaber, Liebe, Liebende...). Sollten dem Untersucher mehr als elf richtige Begriffe genannt werden, wird die Aufgabe mit einem Punkt als korrekt gewertet.

Zur Testung der **Exekutivfunktionen** erhält die Testperson ein DIN A4-Blatt mit den Zahlen 1 bis 8 und den Buchstaben A bis H in ungeordneter Reihenfolge. Die Aufgabe besteht darin, die Zahlen und korrespondierenden Buchstaben alternierend in aufsteigender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C usw.) zu verbinden. Dem Test geht ein nicht bewerteter Probelauf voraus. Das

Ergebnis wird mit einem Punkt bewertet, wenn die Serie stimmt und die gezeichneten Linien sich nicht überschneiden.

Um die Funktion des **Kurzzeitgedächtnisses** bewerten zu können, werden zweimalig die Begriffe „Gesicht“, „Samt“, „Kirche“, „Tulpe“, „Rot“ vorgelesen. Die Testperson wird aufgefordert, die Begriffe nach jedem Durchgang laut für sich zu wiederholen. Anschließend soll sie versuchen, sich die fünf Substantive einzuprägen. Am Ende der Testreihe erfragt der Untersucher, wie viele der fünf Begriffe sich die Testperson merken konnte. Hierbei werden je nach Anzahl maximal fünf Punkte vergeben.

Um **Aufmerksamkeit, Konzentrationskraft** und **Arbeitsgedächtnis** zu überprüfen, kommen drei Tests zur Anwendung:

Im ersten Test wird die Zahlenreihe „2-1-8-5-4“ einmalig vorgelesen. Anschließend soll sie die Testperson korrekt wiederholen. Dann soll die Testperson die Zahlenfolge „2-4-7“ in der umgekehrten Reihenfolge „7-4-2“ wiedergeben. Für jede richtig wiedergegebene Zahlenfolge gibt es einen Punkt.

Im zweiten Test bekommt die Testperson eine Buchstabenreihe vorgelesen und soll mit der flachen Hand auf den Tisch schlagen, wann immer der Buchstabe „A“ auftaucht. Bei weniger als zwei Fehlern wird ein Punkt vergeben.

Im dritten Test soll die Testperson von 100 aus in fünf siebener Schritten bis 65 rückwärts zählen. Dabei ist ein Fehler zulässig. Ergibt sich demzufolge ein anderes Ergebnis, so ist dies als Folgefehler zu werten. Bei vier oder fünf korrekten Subtraktionen wird ein Punkt vergeben. Die Prüfung des **abstrakten Denkens** erfolgt dadurch, dass die beiden Wortpaare „Uhr-Lineal“ und „Eisenbahn-Fahrrad“ genannt werden. Für jedes Paar ist eine abstrakte Gemeinsamkeit zu finden, beispielsweise „Messinstrumente“ und „Fortbewegungsmittel“. Jede korrekte Antwort gibt einen Punkt.

Zur Prüfung der zeitlichen und **räumlichen Orientierung** werden Datum, Wochentag, Monat, Jahr, Aufenthaltsort und die Stadt, in der man sich befindet, abgefragt. Jede richtige Antwort führt zu einem Punkt, maximal können also sechs Punkte vergeben werden.

Erfahrungsgemäß beansprucht das MoCA ca. 15 Minuten Bearbeitungszeit (Nasreddine et al. 2005). Dies war auch in der vorliegenden Arbeit der Fall. Dabei summierte sich die Gesamtpunktzahl auf maximal 30. Dem Testhandbuch zufolge wurde das Ergebnis ab 26 Punkten als normal eingestuft. Bei 22 bis 25 Punkten wurde von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen. Ein Punktwert von 21 und darunter wurde als manifeste Demenz gewertet.

4.1.2 Der Trail Making Test

Mit dem Trail Making Test (TMT) kann das **Konzentrationsvermögen**, die **geistige Flexibilität** und die **visuomotorische Geschwindigkeit** beurteilt werden. Es existieren verschiedene Versionen, wobei die am häufigsten und hier verwendete aus einem Teil A und einem Teil B besteht. Im Teil A müssen auf einem DIN A4-Blatt eingekreiste Zahlen von 1 bis 25, die keiner Ordnung oder Reihenfolge unterliegen, mithilfe eines Stiftes seriell aufsteigend miteinander verbunden werden. Im Teil B müssen 25 eingekreiste Zahlen und Buchstaben korrespondierend aufsteigend miteinander verbunden werden, es entsteht so die Zahlenkette „1-A-2-B-3-C...“. Es ist darauf zu achten, dass keine bereits gezogenen Verbindungen überkreuzt werden. Die Bearbeitung darf höchstens 300 Sekunden dauern (Bowie und Harvey 2006).

Die tatsächlich benötigte Bearbeitungszeit wurde direkt als Maßstab verwendet. Daher wurde die Leistungsfähigkeit umso höher eingestuft, je kürzer die Bearbeitungszeit war.

4.1.3 Der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

Der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) ist speziell zur Diagnose bei einer minimalen Hepatischen Enzephalopathie entwickelt worden. Er setzt sich aus fünf Teilen zusammen, von denen in der vorliegenden Arbeit der Digit Symbol Substitution Test, der Serial Dotting Test und der Line Tracing Test interessierten (Morgan et al. 2016).

4.1.3.1 Digit Symbol Substitution Test

Der Digit Symbol Test (DSST) untersucht die **psychomotorische** und **visuomotorische Geschwindigkeitsleistung** des Patienten (Kappus und Bajaj 2012). Die Aufgabe besteht darin, eine beliebige Folge der Zahlen eins bis neun in vorgegebene Symbole zu übersetzen. Der „Übersetzungsschlüssel“ befindet sich am oberen Rand des Aufgabenblattes und besteht aus einem Rechteck, das in zwei Reihen mit jeweils neun Kästchen unterteilt ist. In der ersten Reihe sind die Zahlen von eins bis neun seriell angeordnet, während sich in der zweiten Reihe, unterhalb der Zahlen, insgesamt neun Symbole befinden. Jeder Zahl kann somit ein bestimmtes Symbol zugeordnet werden. Unterhalb des Übersetzungsschlüssels befinden sich insgesamt sechs Rechtecke mit jeweils einer Doppelreihe aus 20 Kästchen. In der ersten Reihe befinden sich in beliebiger Reihenfolge die Zahlen von 1 bis 9, insgesamt 20-mal. Die darunter

befindlichen 20 Kästchen sind leer und sollen vom Patienten mit den entsprechenden Symbolen für die jeweilige Zahl ausgefüllt werden. Das erste der sechs Rechtecke dient der nicht bewerteten Beübung.

Die Bearbeitung muss wie beim Lesen streng seriell von links nach rechts und von oben nach unten erfolgen. Die Bearbeitungszeit beträgt 90 Sekunden. Bewertet wird die Anzahl der richtig zugeordneten Symbole, sodass maximal 100 Punkte möglich sind. Der Test ist so ausgelegt, dass die volle Punktzahl in der verfügbaren Zeit nicht erreicht werden kann (Rosano et al. 2016).

4.1.3.2 Der Serial Dotting Test

Der Serial Dotting Test (SDT) dient ebenfalls der Beurteilung der **psychomotorischen** und **visuomotorischen Geschwindigkeitsleistung** der Testperson.

Dazu wird sie angewiesen, auf einem DIN A4-Blatt mit einem Filzstift möglichst mittig einen Kreis mit dem Durchmesser von einem Zentimeter, zu punktieren. Insgesamt befinden sich 12 Zeilen mit jeweils 10 horizontal angeordneten Kreisen auf dem Blatt. Die ersten beiden Zeilen sind durch eine dicke Linie von den übrigen 10 Zeilen getrennt und dienen als nichtbewertete Übungssequenz. Die Kreise müssen in Leserichtung (von links nach rechts und von oben nach unten) möglichst schnell punktiert werden. Die Zeit wird mittels Stoppuhr gemessen und in Sekunden notiert. Neben der Zeit fließt auch die Genauigkeit der Platzierung der Punkte mit in die Bewertung ein. Hierfür wird eine Schablone verwendet, welche eine Einteilung in einen mittleren und äußeren Bereich, sowie einen Bereich außerhalb des Kreises zulässt. Jeder der 100 punktierten Kreise erhält einen Punktwert von eins bis drei (ein Punkt für den mittleren Bereich / zwei Punkte für den äußeren Bereich / drei Punkte für den Bereich außerhalb des Kreises), sodass im besten Fall 100 Punkte und im schlechtesten Fall 300 Punkte vergeben werden (Rossetti et al. 2016). Aus dieser Punktzahl und der Bearbeitungszeit wird ein visuomotorischer Skalenwert errechnet, der sich an der Zahl 100 orientiert. Die getestete visuomotorische Geschwindigkeitsleistungsfähigkeit wird umso höher eingeschätzt, je niedriger dieser Skalenwert ist.

4.1.3.3 Der Line Tracing Test

Der Line Tracing Test (LTT) dient der Beurteilung des **räumlichen Vorstellungsvermögens** sowie der **visuomotorischen Geschwindigkeitsleistung**. Hauptaugenmerk liegt bei diesem Test auf der Bearbeitungszeit und der Genauigkeit (Kappus und Bajaj 2012).

Die Testperson wird während dieser Testsequenz aufgefordert, mit einem Stift eine Linie innerhalb zweier vorgegebener und parallel verlaufender Linien auf einem DIN A4-Blatt zu ziehen, ohne diese mit der Mine des Stiftes zu überschreiten. Die Doppellinie kann man sich anschaulicherweise als kurvige Straße vorstellen, in deren Verlauf man nach links und rechts abbiegen muss, diese jedoch nicht verlassen darf. Das DIN A4-Blatt darf weder gedreht, noch darf der Stift „während der Fahrt“ abgesetzt werden. Auch bei diesem Test existiert eine nicht bewertete Testsequenz, die sich in der oberen Hälfte des Testblattes befindet.

Die gemessene Zeit wird in Sekunden notiert und die Genauigkeit, mit der die dritte Linie innerhalb der Doppellinie gezogen wird mit einer Schablone überprüft. Mit dieser Schablone kann die „Teststrecke“ in 365 gleichgroße Bereiche eingeteilt werden. Für jeden Bereich wird festgestellt, ob die Doppellinie nicht berührt, berührt oder überschritten wird oder ob sogar die Korrekturlinie der Schablone überschritten wird. Entsprechend gibt es 0,1,2 oder 3 Strafpunkte um die der gemessene Sekundenwert erhöht wird.

Je niedriger dieser Wert ist, desto höher wird die abgeprüfte Leistungsfähigkeit beurteilt (Rossetti et al. 2016).

4.1.4 Nine Hole Peg Test

Der Neun-Loch-Stecktest (NHPT) ist eine Geschicklichkeitsübung, mit der die **Funktionalität der oberen Extremität** überprüft wird (Goodkin et al. 1988).

Das Hauptrequisit ist ein Testbrett mit neun Löchern und einer Vertiefung als Reservoir für zwölf Stäbchen. Es wird zuerst die dominante, danach die zweite Hand der Testperson geprüft. Pro Hand gibt es zwei Testdurchläufe, die auch zeitlich erfasst werden. Das Testbrett muss auf einer festen Unterlage stehen und darf mit der freien Hand fixiert werden. Beim Test nimmt die Testperson die Stäbchen nacheinander auf und steckt sie auf das Brett. Sobald alle Löcher besteckt sind, werden die Stäbchen einzeln wieder entfernt und in das Reservoir zurückgelegt. Sollte ein Stäbchen auf den Boden fallen, dann wird es vom Untersucher unauffällig aufgehoben und zurückgelegt. Eine Auswirkung auf die Bewertung hat das nicht (Fischer et al. 1999a, Fischer et al. 1999b, Cohen et al. 2001). Bewertet wird die benötigte Zeit und zwar für

jede Hand gesondert. Je weniger Zeit der Test erfordert, desto höher wird die Funktionalität eingestuft.

4.2 Test der Depressivität

Als Messinstrument für die Ausprägung einer möglichen depressiven Symptomatik wurde das Beck Depression-Inventory in seiner aktuellsten Version BDI-II von 1996 verwendet (Hautzinger et al. 2009). Es ist ein Selbsttest bestehend aus 21 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Der Testbogen wurde von der Testperson selbstständig ausgefüllt. Die Antworten geben unterschiedliche Intensitäten des abgefragten Sachverhalts wieder und gehen mit 0-3 Punkten in die Auswertung ein.

Die Gesamtsumme aus allen 21 Fragen ergibt den Grad der Depressivität (Hautzinger et al. 1995).

Es gilt:

- 0-9 Punkte: keine, allenfalls minimale Depression
- 10-18 Punkte: milde Depression
- 19-29 Punkte: mittelschwere Depression
- 30-63 Punkte: schwere Depression

4.3 Die Bestimmung der Lebensqualität

Zur Bestimmung der subjektiv empfundenen Lebensqualität wurde der Fragebogen SF-36-Health-Survey eingesetzt (Bullinger und Kirchberger 1998). Er enthält 36 Fragepunkte. Die Testperson soll bei jedem die Antwort-Alternative ankreuzen, die ihrem Empfinden am nächsten kommt. Es gibt dabei Fragen mit einfachen Ja/Nein-Antworten, aber auch solche mit einer sechsstufigen Antwortskala.

Die Fragepunkte sind thematisch so verteilt, dass sich

- 10 Fragen auf die körperliche Funktionsfähigkeit
- 4 Fragen auf die geschlechtliche Identität
- 2 Fragen auf körperliche Schmerzen
- 5 Fragen auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- 4 Fragen auf die Vitalität
- 2 Fragen auf die sozialen Fähigkeiten
- 3 Fragen auf die emotionalen Rollenfunktionen

- 5 Fragen auf das allgemein seelische Wohlbefinden

und eine Frage auf gesundheitliche Veränderungen beziehen.

Die ersten fünf Themenbereiche ergeben den Physical Component Summary Score (PCS), die anderen 4 Themenbereiche den Mental Component Summary Score (MCS) (Farivar et al. 2007).

Bei der Auswertung der Fragebögen wurden alle Skalen mithilfe einer Auswertungsschablone auf den Wertebereich 0 - 100 transformiert und damit ein direkter Vergleich der einzelnen Themenpunkte ermöglicht. Dabei wurden auch die Fragepunkte und Skalen so ausgerichtet, dass höhere Werte immer den besseren Zustand bedeuten (Bullinger und Kirchberger 1998). Der SF-36 Health Survey wurde in der vorliegenden Arbeit in seiner Standardversion verwendet und bezog sich damit auf die zurückliegenden vier Wochen. Mithilfe des SF-36 Fragebogens ergab sich ein Selbstbericht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und Alter. Die durchschnittliche Bearbeitungszeit betrug 10 Minuten, wobei keine zeitliche Beschränkung vorgesehen war.

5. Datenmanagement und -analyse

Für das gesamte Testkollektiv wurde eine Datenbank, die auch für Begleituntersuchungen dient, mit allen relevanten Patientendaten eingerichtet. Dorthin wurden die Testergebnisse aus den Testprotokollen übertragen, entweder direkt, oder nach Aufbereitung mithilfe von speziellen Auswertungsschablonen. Zur Bearbeitung der interessierenden Fragestellung wurden der Gesamttabelle selektiv Teilmengen entnommen. Solche Teilmengen waren beispielsweise die Parameterdaten aller Patienten zu einem Testzeitpunkt oder die Daten für die alkoholbedingt oder die aus anderen Gründen erkrankten Patienten.

Die Aufbereitung und statistische Bearbeitung der Daten erfolgte in zwei Schritten. Für die deskriptive Statistik wurden die fundamentalen Größen Mittelwert (\bar{X}), Standardabweichung (SD), Mittelwertsfehler (SEM), Median und Spannweite errechnet. Daraus ließen sich Zeitverläufe ermitteln, die das direkte Studienergebnis darstellen.

Die Signifikanzprüfung dieser Ergebnisse erfolgte mit dem Student's t-test, zweiseitig, unverbunden bei gleichem Zeitpunkt (Sachs 1982) und als Kompromiss auch im Vergleich Anfang / Ende mit jeweils etwa 50% verbundenen Elementen. Zwei Werte gelten als signifikant bzw. hochsignifikant verschieden, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit 5% ($p < 0,05$) bzw. 1% ($p < 0,01$) war. In den Ergebnissen wurden nur Signifikanzwerte $\leq 5\%$ angeben.

In einem zweiten Schritt wurden die Daten inferenzstatistisch untersucht. Dabei interessierte für jeden Parameter, ob sich signifikante Unterschiede im Zeitverlauf und signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen zeigten und ob es Interaktionen zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und dem untersuchten Parameter gab.

Diese Untersuchungen erfolgten mittels Varianzanalyse (ANOVA) für verbundene Messungen mit Messwiederholung (Eid et al. 2017).

Dabei gab es das Problem der Datenlücken aufgrund der vielen ausgeschiedenen Studienteilnehmer (Mauchly 1940). Um die Belastbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wurde eine Korrektur nach Greenhouse und Geisser (1959) vorgenommen. Als Signifikanzgrenze galt $p < 0,05$. Die Ergebnisse werden in einer Übersichtstabelle am Ende des Ergebnisteils vorgestellt.

Für die Datenarchivierung und die Berechnungen zur deskriptiven Statistik wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft in der Version 2018 verwendet.

Die inferenzstatistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS von IBM. Diese Berechnungen wurden professionell von der Runge Statistik GmbH, Hamburg unterstützt.

6. Verwendete Materialien

Es wurden folgende Materialien verwendet:

- Fragebogen Montreal Cognitive Assessment (MoCa), (Fachhandel für psychologische Diagnostik)
- Fragebogen Trail Making Test (TMT), (Hogrefe, Göttingen)
- Digit Symbol Substitution Test als Teil des Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), (Fachhandel für psychologische Diagnostik)
- Serial Dotting Test als Teil des Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), (Fachhandel für psychologische Diagnostik)
- Line Tracing Test als Teil des Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), (Fachhandel für psychologische Diagnostik)
- Nine Hole Peg Test, (Fachhandel für psychologische Diagnostik)
- Fragebogen BDI-II (Hogrefe, Göttingen)
- Fragebogen SF-36 Health Survey (Hogrefe, Göttingen)
- Software bzw. Schablone zur Auswertung des SF-36 Health Survey (Hogrefe, Göttingen)

- Stoppuhr des iPhone 6S
- Software Microsoft Excel, Version 2018 (Microsoft, München)
- Statistikpaket SPSS (IBM, New York)

7. Ergebnisse

Vorbemerkung: Wegen des hohen Teilnehmerschwundes (Abb. 3) werden mit Ausnahme der MoCa- und der NHPT-Daten alle Daten aus den longitudinalen Datensätzen vorrangig deskriptiv präsentiert. Die ANOVA-Ergebnisse sind in Tab.1 zusammengefasst. Auf sie wird dann Bezug genommen, wenn sich hierin ein Trend begründen lässt.

7.1 Kognitive Leistungsfähigkeit

7.1.1. Das Montreal Cognitive Assessment (MoCa)

Alle Studienteilnehmer hatten die Diagnose mHE. Damit war aber noch nichts Genaues über den tatsächlichen Grad ihrer kognitiven Einschränkung bekannt. Um darüber Klarheit zu erhalten, wurde das MoCa durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die kognitiven Fähigkeiten der Studienteilnehmer sehr unterschiedlich waren (Abb.4 oben). Etwa die Hälfte hatte kognitive Störungen, die von leichten Beeinträchtigungen bis zur manifesten Demenz reichten. Die andere Hälfte fiel in die Kategorie „normal“. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen Patienten mit alkoholbedingtem Leberschaden und den anderweitig erkrankten Patienten (Abb.4 unten).

In beiden Fällen lag der mittlere MoCa-Testwert bei knapp unter 25 und bezeichnete damit eine leichte kognitive Beeinträchtigung.

Es stellte sich die Frage, wie sich dieser Sachverhalt in den kommenden 1,5 Jahren im Rahmen des therapeutischen Vorgehens entwickeln würde. Tatsächlich verbesserten sich in beiden Gruppen die MoCa-Werte, besonders während des ersten Jahres. Tendenziell verlief dabei die Verbesserung bei der Gruppe der nicht-alkoholbedingt Erkrankten rascher als bei den alkoholbedingt Erkrankten (Abb.5). Nach 1,5 Jahren hatten sich beide Gruppen auf einen Wert von 27,5 gesteigert (Abb.6). Das war eine hochsignifikante Besserung hinein in den Normalbereich.

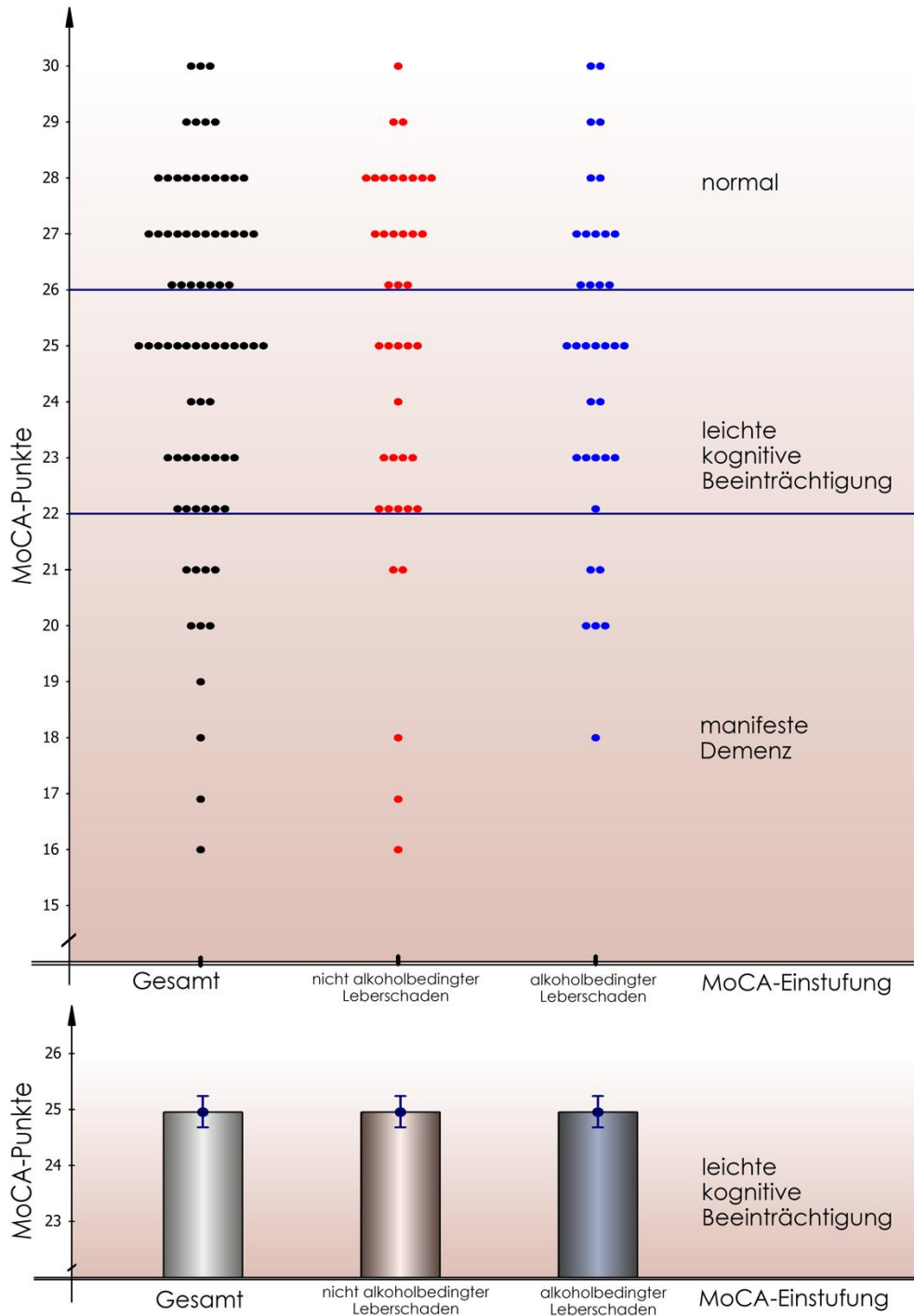


Abb. 4: MoCA-Werte der Studienteilnehmer zu Studienbeginn

- oben: Werte aller Teilnehmer
- unten: Mittelwerte und Mittelwertsfehler

gezeigt sind:

- links die Werte für die gesamte Teilnehmergruppe
- mittig die Werte für die nicht-alkoholbedingt Erkrankten
- rechts die Werte für die alkoholbedingt Erkrankten

Die kognitiven Fähigkeiten schwanken stark. Im Mittel lagen leichte kognitive Beeinträchtigungen vor und zwar bei allen Teilgruppen gleichermaßen.

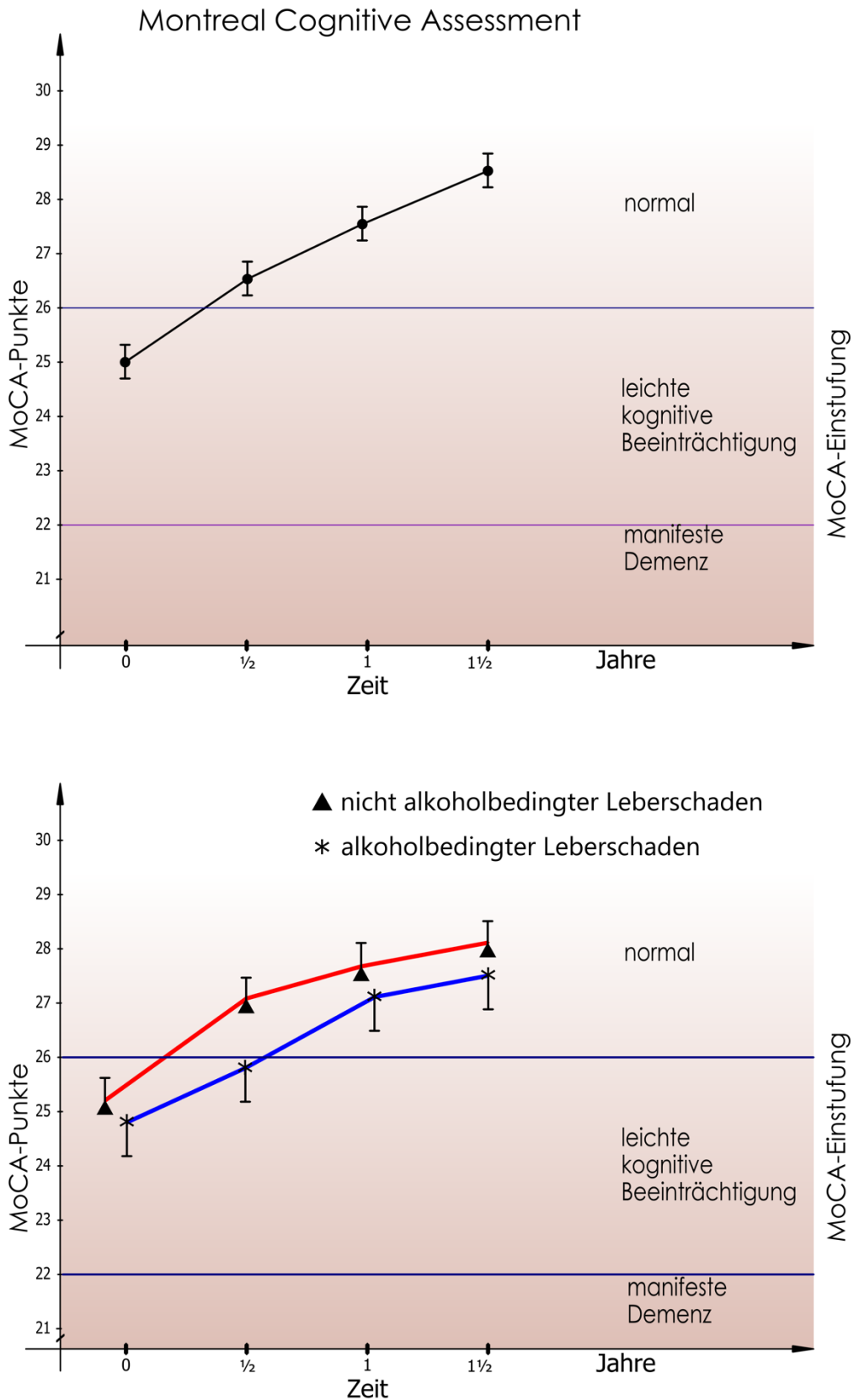


Abb. 5: MoCA-Werte im Studienverlauf:

- oben: Mittelwerte aller Studienteilnehmer
 - unten: Mittelwerte für die Gruppe der nicht-alkoholbedingt Erkrankten und für die Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten
- Spätestens nach einem Jahr lagen die Werte im Normalbereich.

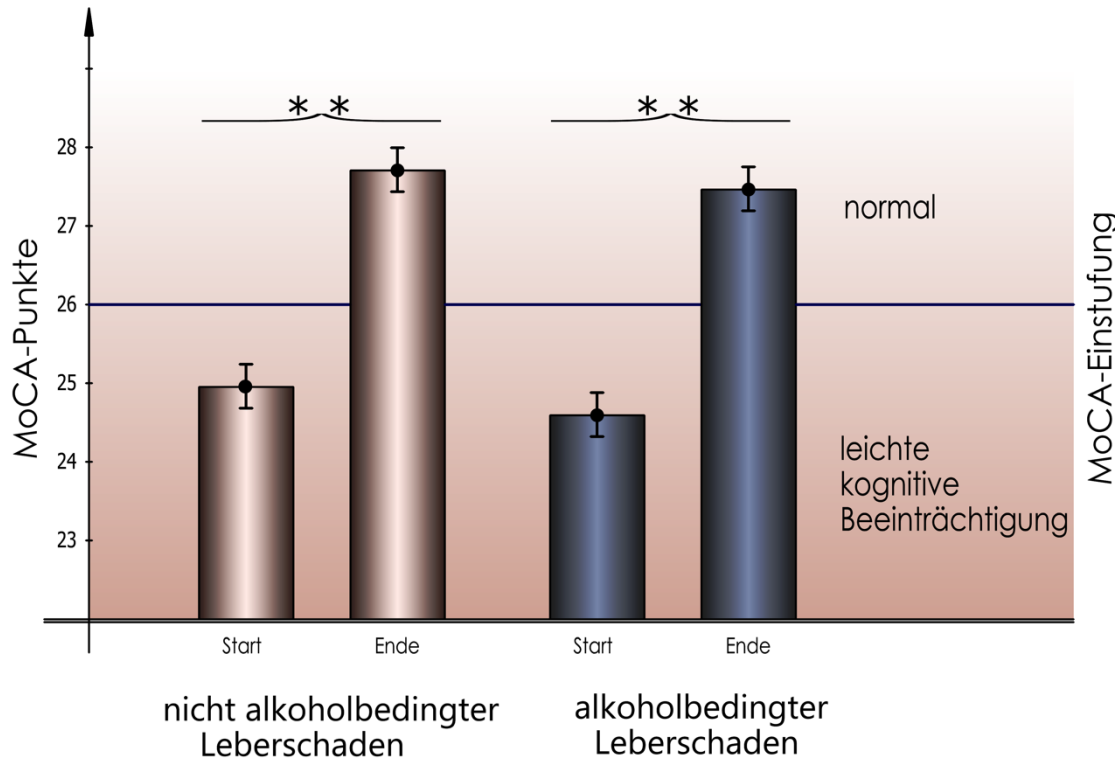


Abb. 6: MoCA-Werte am Beginn (linke Säulen) und am Ende (rechte Säulen) der Studie. Das linke Säulenpaar zeigt die Werte für die nicht-alkoholbedingt Erkrankten. In beiden Fällen gab es eine hochsignifikante ($p < 0,01$) Verbesserung aus dem Bereich leichter kognitiver Beeinträchtigung in den Bereich der Normalität.

Als nächstes stellte sich die Frage, in welchen spezifischeren neurologischen Domänen Veränderungen über die Zeit nachweisbar waren. Der Beantwortung dienten Spezialtests.

7.1.2 Der Trailmaking Test (TMT)

Der TMT in seinen Versionen A und B ist entwickelt worden, um vor allem das Konzentrationsvermögen und die geistige Flexibilität in Zusammenhang mit der visuomotorischen Geschwindigkeitsleistung bei den Patienten zu erfassen.

Für den TMT-A, bei dem 25 Zahlen in aufsteigender Folge verbunden werden müssen, benötigten die Patienten anfangs 48 Sekunden (Abb.7). Bis zum Studienende ergab sich eine Verbesserung auf 41 Sekunden. Auch hier erfolgte die Leistungssteigerung hauptsächlich im ersten Jahr.

Der mittlere Unterschied von 5s zwischen den nicht-alkoholbedingt Erkrankten und den Patienten mit alkoholbedingtem Leberschaden war jedoch statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 1).

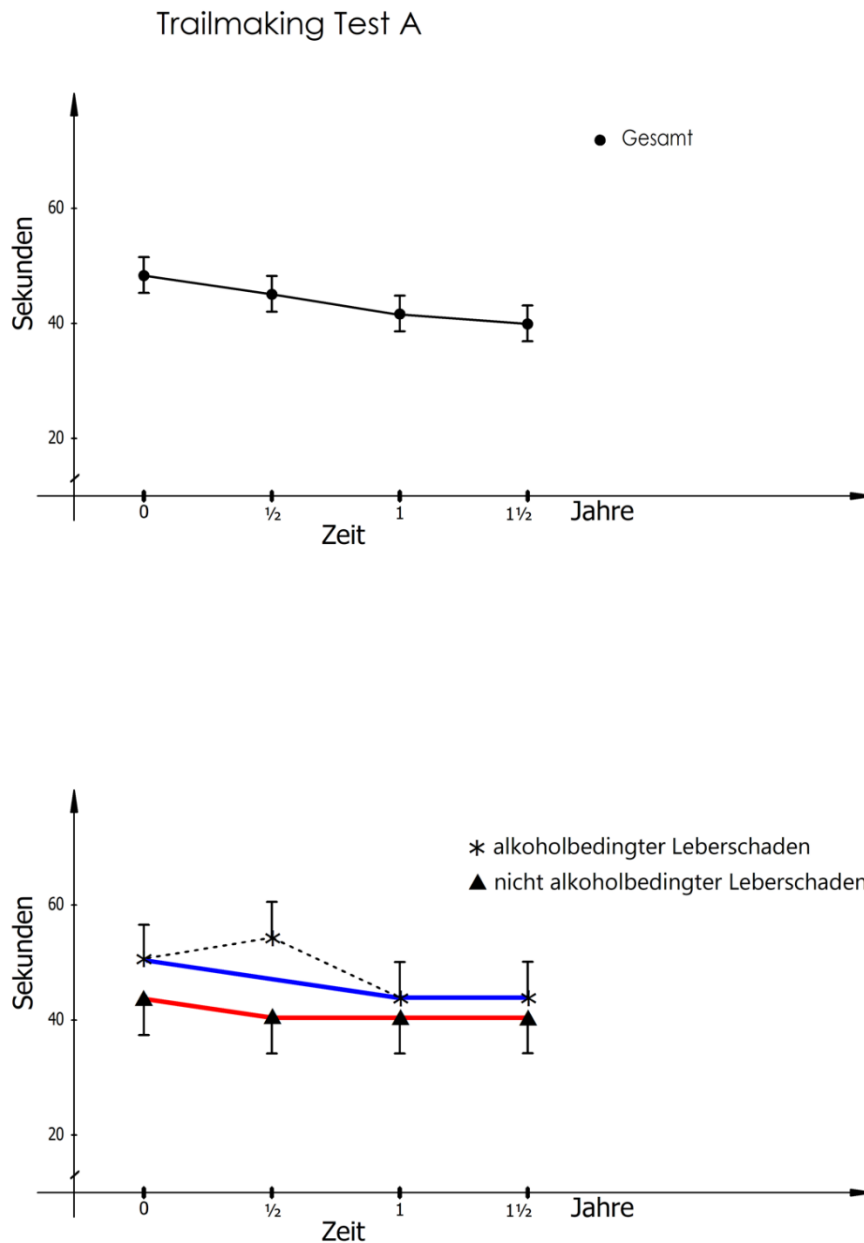


Abb. 7: Trailmaking-Test A – Bearbeitungsdauer im Studienverlauf

- oben: Mittelwerte für die gesamte Gruppe aller Studienteilnehmer
- unten: Mittelwerte für die Gruppe der nicht-alkoholbedingt Erkrankten und für die Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten

Die inspektorischen Verbesserungen über die Zeit sowie die Gruppenunterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Im TMT-B müssen Zahlen und Buchstaben alternierend in aufsteigender Folge verbunden werden. Dies ist eine schwierigere Aufgabe, deren Bearbeitung dementsprechend länger, nämlich initial im Mittel 110 Sekunden, dauerte (Abb.8).

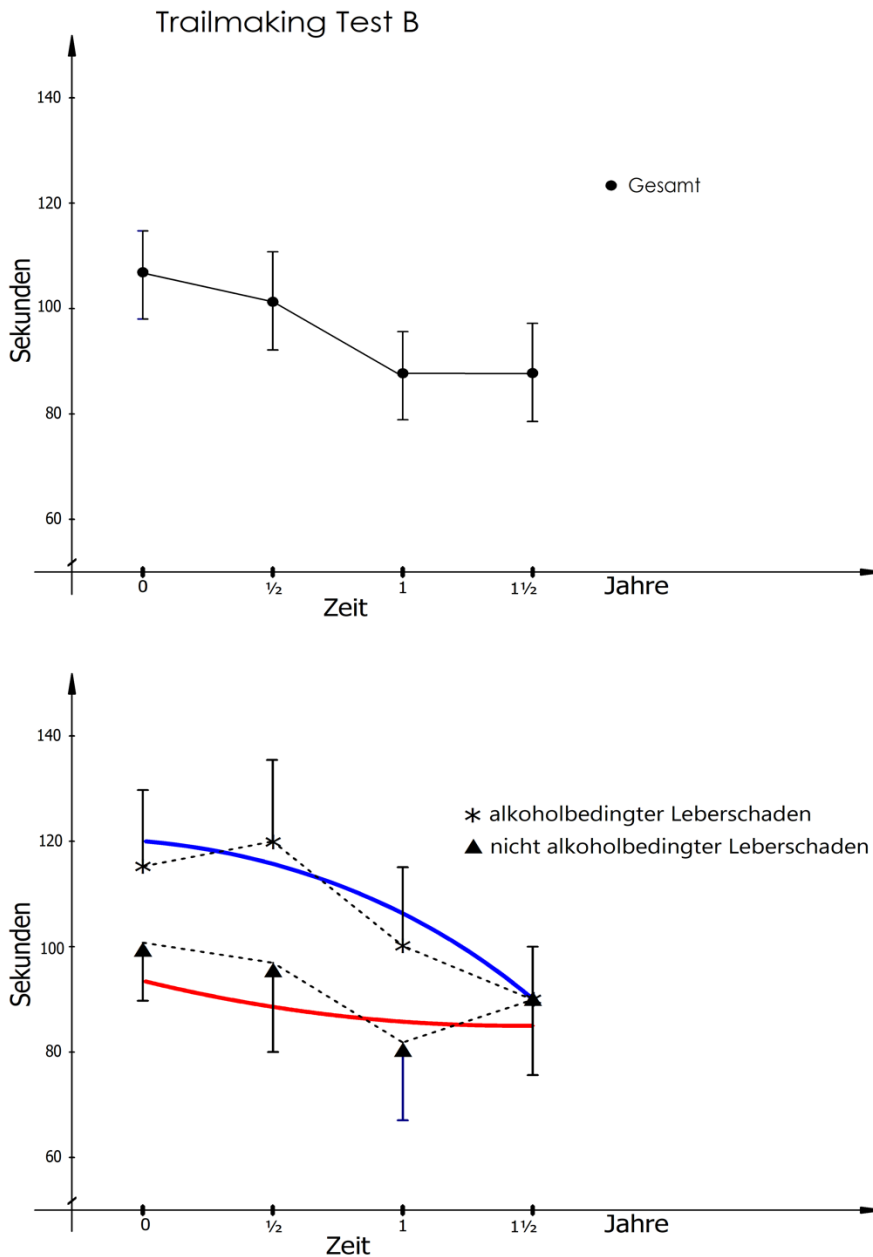


Abb. 8: Trailmaking-Test B – Darstellung wie bei Test A

Insgesamt brauchten die Teilnehmer etwa doppelt so lange wie im Test A. Zunächst waren die nicht-alkoholbedingt Erkrankten im Mittel etwa 20 Sekunden schneller als die alkoholbedingt Erkrankten und benötigten etwa 100 Sekunden. Die inspektorischen Verbesserungen über die Zeit betragen für die Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten 30s, für die der nicht-alkoholbedingt Erkrankten 10s.

Wieder zeigte sich bis zum Studienende eine Verbesserung, sowohl inspektiv, als auch varianzanalytisch als Trend angedeutet (Tab.1) und zwar auf etwa 90 Sekunden; wieder war der positive Effekt im ersten Jahr am deutlichsten zu erkennen. Auch hier brauchte die Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten länger als die Gruppe der nicht-alkoholbedingt Erkrankten.

7.1.3 Der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)

Der PHES soll die visuomotorische Geschwindigkeitsleistung der Patienten einschätzen. Dabei können bei den Teiltests Digit Symbol Substitution Test (DSST) und Serial Dotting Test (SDT) nur dann gute Leistungen erzielt werden, wenn die psychomotorische Achse ungestört ist. Im dritten Teilttest, dem Line Tracing Test (LTT) hängt die abgefragte visuomotorische Leistung hauptsächlich von einem intakten räumlichen Vorstellungsvermögen ab.

7.1.3.1 Der Digit Symbol Substitution Test (DSST)

Beim DSST zeigte sich eine Leistungssteigerung zwischen Beginn und Ende der Studie nach 1,5 Jahren (Abb.9). In dieser Zeit stiegen die DSST-Skalenpunkte von 35 auf 42. Wieder lag der Leistungszuwachs hauptsächlich im ersten Jahr. Die nicht-alkoholbedingt Erkrankten verzeichneten erneut positivere Ergebnisse als die alkoholbedingt Erkrankten. Der Unterschied betrug im Mittel ca. 5 Skalenpunkte. Sowohl der Leistungszuwachs als auch der Unterschied zwischen den Patienten mit alkoholbedingtem und nicht-alkoholbedingtem Leberschaden sind in der Varianzanalyse als Trend angedeutet (Tab.1).

Digit Symbol Substitution Test

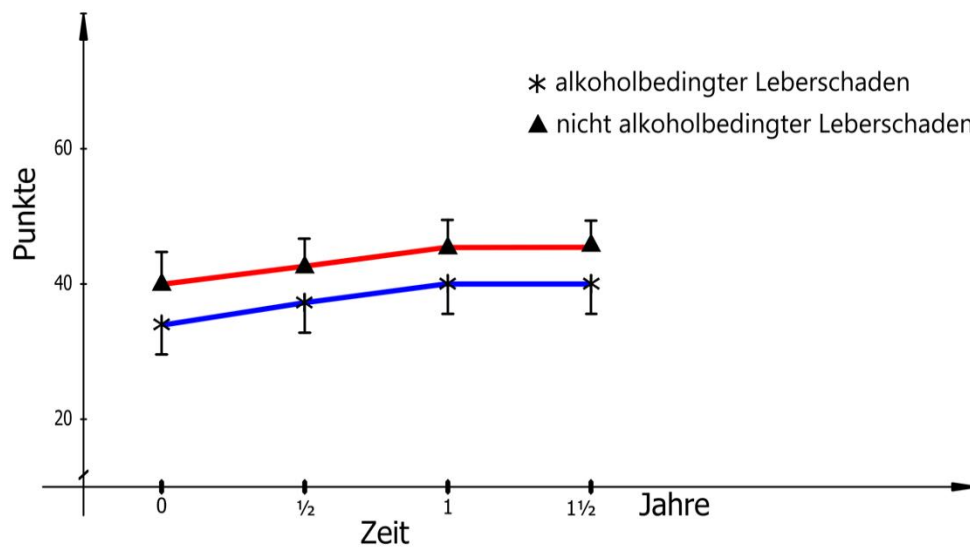
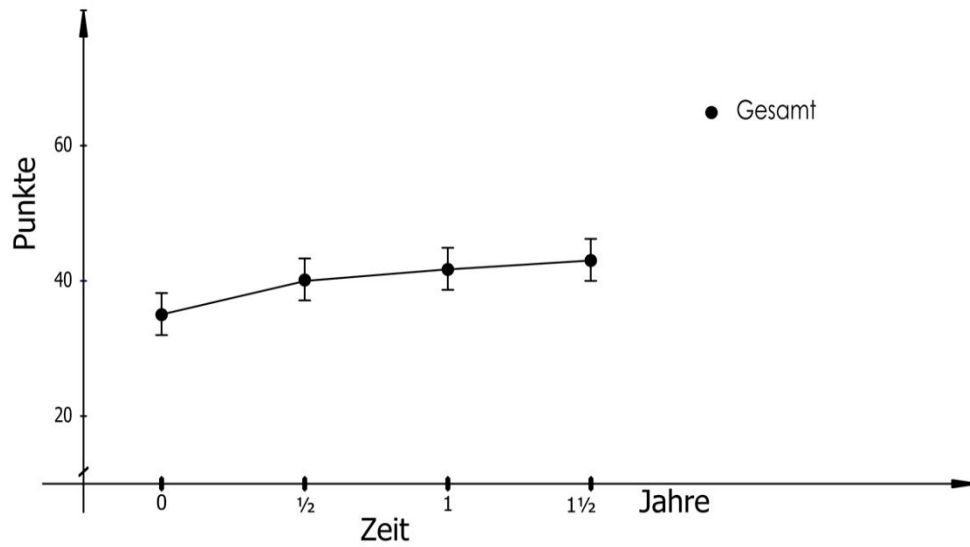


Abb. 9: Digit Symbol Substitution Test – Punktwerte im Studienverlauf.

Zu sehen ist, dass sich die Gesamtgruppe von anfangs 35 auf schlussendlich 42 Punkte signifikant steigert (oben).

Die nicht-alkoholbedingt Erkrankten waren immer etwa 5 Punkte besser als die alkoholbedingt Erkrankten (unten).

7.1.3.2 Der Serial Dotting Test (SDT)

Der SDT fiel nicht prägnant aus (Abb.10), eine zeitliche Entwicklung ist nicht zu erkennen. Angesichts der stark überlappenden Streuungen kann statistisch nicht zwischen nicht-alkoholbedingt und alkoholbedingt Erkrankten unterschieden werden. Demnach weist der SDT keine Veränderung zwischen Studienbeginn und -ende auf.

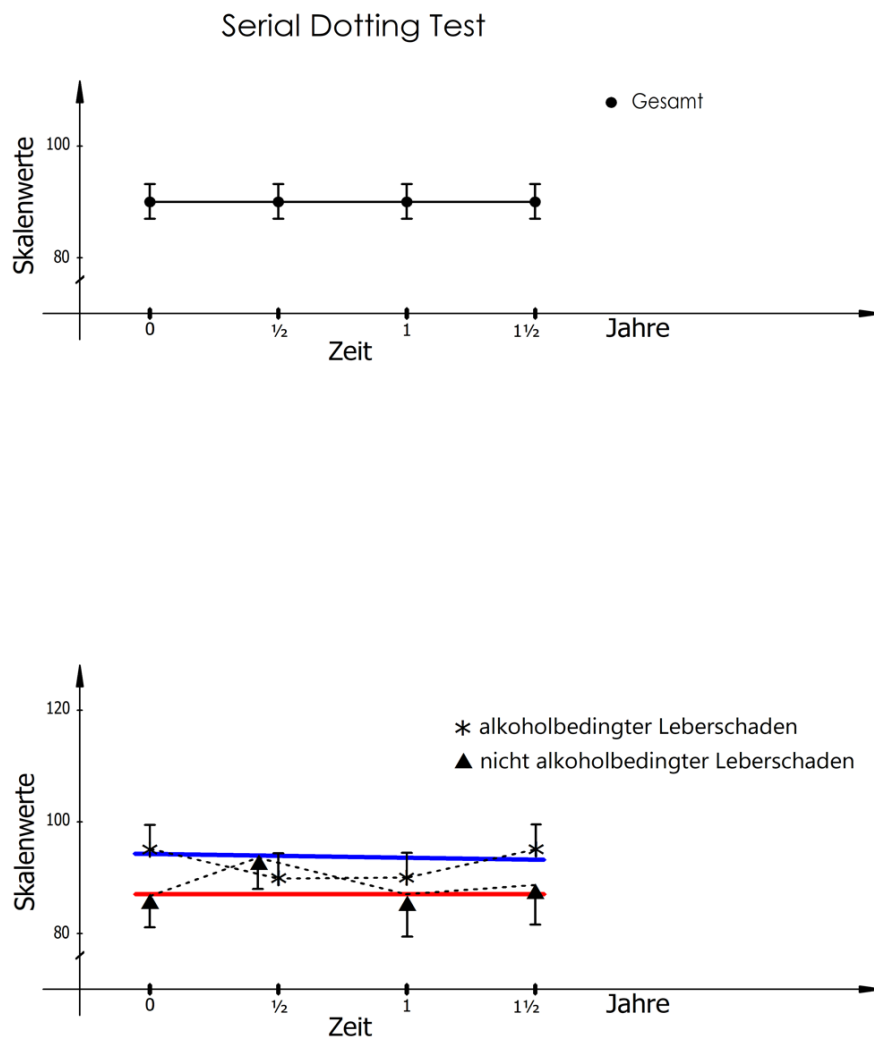


Abb. 10: Serial Dotting Test – spezifische Skalenwerte im Studienverlauf.

Es konnte keine Veränderung nachgewiesen werden, weder bei der Gesamtgruppe aller Patienten (oben), noch bei den Teilgruppen der nicht-alkoholbedingt und der alkoholbedingt Erkrankten (unten).

7.1.3.3 Der Line Tracing Test (LTT)

Im LTT müssen unter Zeitdruck Linien in einem gewundenen Korridor mit einem Stift nachverfolgt werden. Als Ergebnis ergibt sich ein korrigierter Sekundenwert, der um so niedriger ausfällt, je höher die abgefragte Leitungsfähigkeit ist (Abb.11).

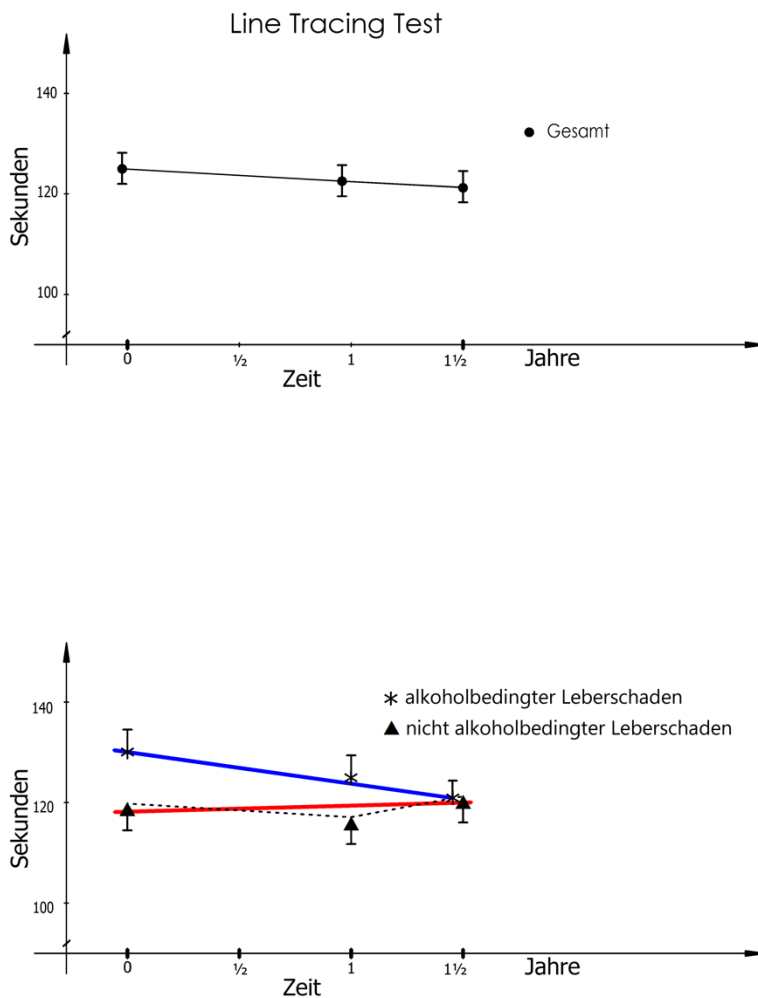


Abb. 11: Line Tracing Test – Bearbeitungsdauer im Studienverlauf.

Die Studienteilnehmer verbesserten sich insgesamt von 126 auf 120 Sekunden. Die zeitliche Verbesserung ist auf die Leistungssteigerung in der Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten zurückzuführen, die sich von 130 auf 120 Sekunden verbesserten.

Diese weisen für die gesamte Patientengruppe eine signifikante Leistungsverbesserung (Tab.1) von 126 auf 120 Sekunden auf. Unterscheidet man zwischen nicht-alkoholbedingt und alkoholbedingt Erkrankten, so zeigt sich, dass diese Leistungssteigerung auf die Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten zurückgeht. Während nämlich bei den nicht-alkoholbedingt Erkrankten über den gesamten Studienverlauf hinweg ein Leistungswert um etwa 120 Sekunden vorlag, betrug dieser bei den alkoholbedingt Erkrankten zu Beginn 130 Sekunden, fiel im Studienverlauf ab und lag zu Studienende ebenfalls bei etwa 120 Sekunden.

Insgesamt gesehen deuten die Ergebnisse von zwei (DSST, LTT) der drei Teiluntersuchungen des PHES auf eine Verbesserung der visuo- und psychomotorischen Fertigkeiten der Patienten hin.

7.1.4 Der Neun-Loch-Stecktest (NHPT)

Der NHPT ist ein Geschicklichkeitstest zur Überprüfung der Handfunktion. Dabei kommt es auf ein reibungsloses psychomotorisches und neuromuskuläres Zusammenspiel an. Neben seinem mentalen Anteil hat der Test damit auch einen stark körperbezogenen Aspekt. Im Test müssen neun Stäbchen aus Holz einzeln mit einer Hand aus einem flachen Behältnis genommen, in die dafür vorgesehenen Löcher auf dem Testbrett gesteckt und wieder entfernt werden. Es werden die Sekunden für die Bearbeitung gemessen, die Kürze der Bearbeitungszeit spiegelt die Leistung wider.

Interessanterweise ergaben sich bei diesem stark das Körperliche einbeziehenden Test besonders deutliche Ergebnisse (Abb.12,13,14). Mit der dominanten Hand erledigte die Gesamtgruppe der Studienteilnehmer die Aufgabe zu Studienbeginn in 28 Sekunden und verbesserte sich auf 24 Sekunden zu Studienende. Dabei ergab sich ein Unterschied zwischen nicht-alkoholbedingt Erkrankten und alkoholbedingt Erkrankten. Bei beiden Gruppen verlief die Abnahme weitestgehend linear. Die nicht-alkoholbedingt Erkrankten benötigten zu Studienbeginn 25 Sekunden und verbesserten sich auf 23 Sekunden am Studienende. Bei den alkoholbedingt Erkrankten dauerte die Bearbeitung anfangs 31 und am Studienende 27 Sekunden.

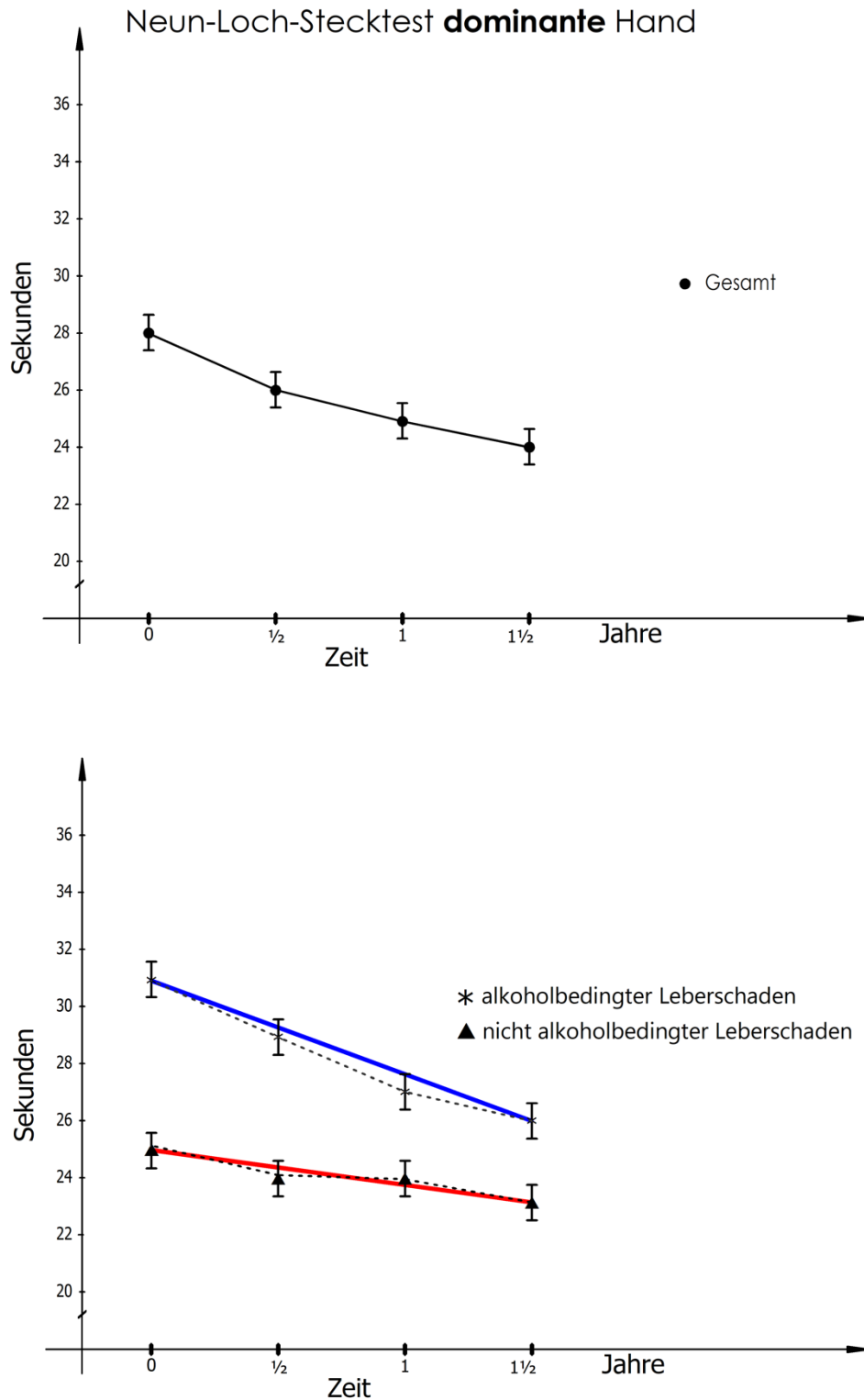


Abb. 12: Neun Loch Stecktest – dominante Hand, Bearbeitungsdauer im Studienverlauf.

- oben: die Gesamtgruppe der Studienteilnehmer verbesserte sich von 28 auf 24 Sekunden
- unten: die Teilgruppe der nicht-alkoholbedingt Erkrankten verbesserte sich von 25 auf 23 Sekunden, die alkoholbedingt Erkrankten von 31 auf 27 Sekunden.

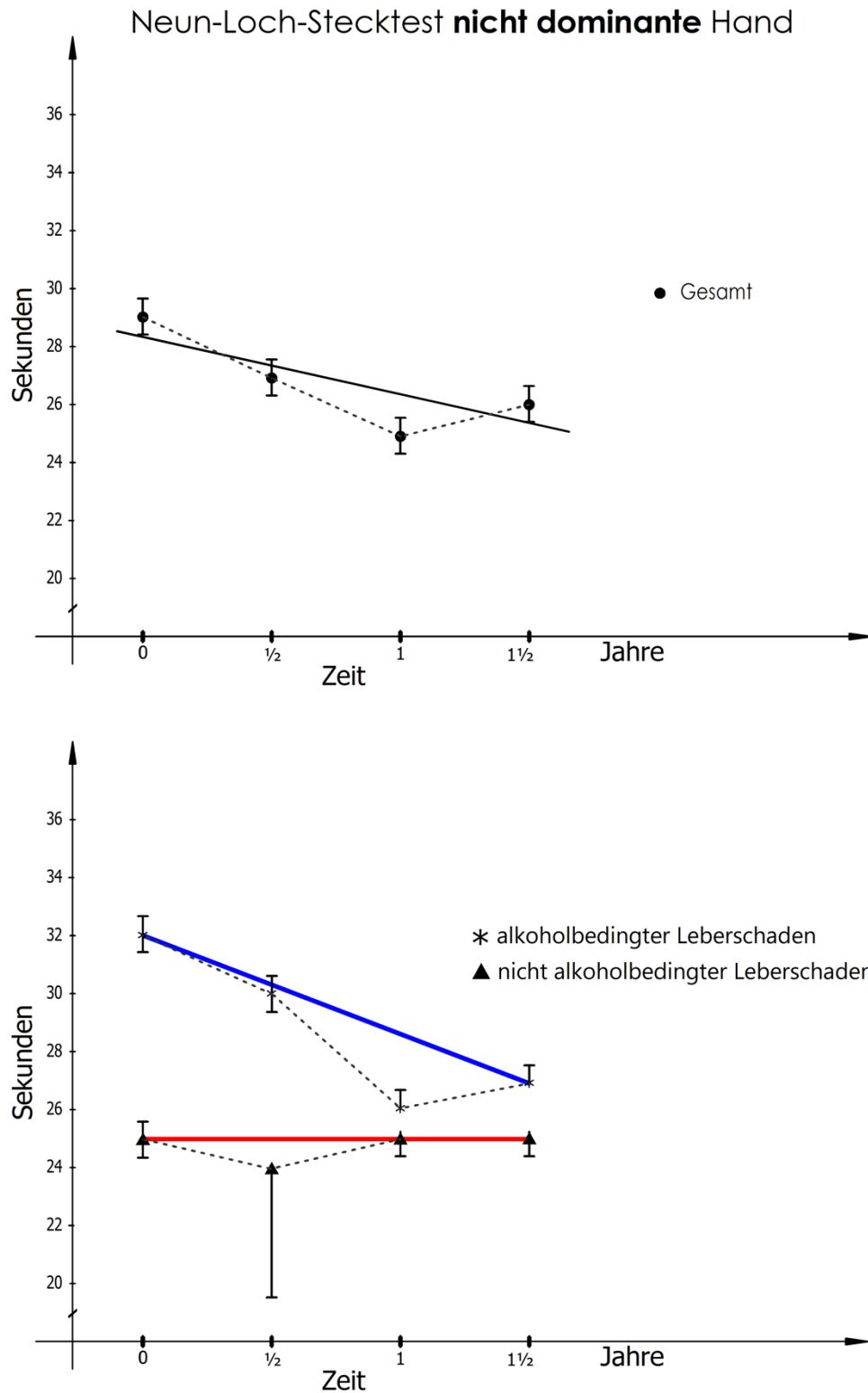


Abb. 13: Neun Loch Stecktest – nichtdominante Hand, Bearbeitungsdauer im Studienverlauf. Die Gesamtgruppe der Studienteilnehmer verbesserte sich von 29 auf 26 Sekunden. Die Teilgruppe der nicht-alkoholbedingt Erkrankten verbesserte sich nicht, während die alkoholbedingt Erkrankten am Anfang 32 und am Ende 27 Sekunden brauchten.

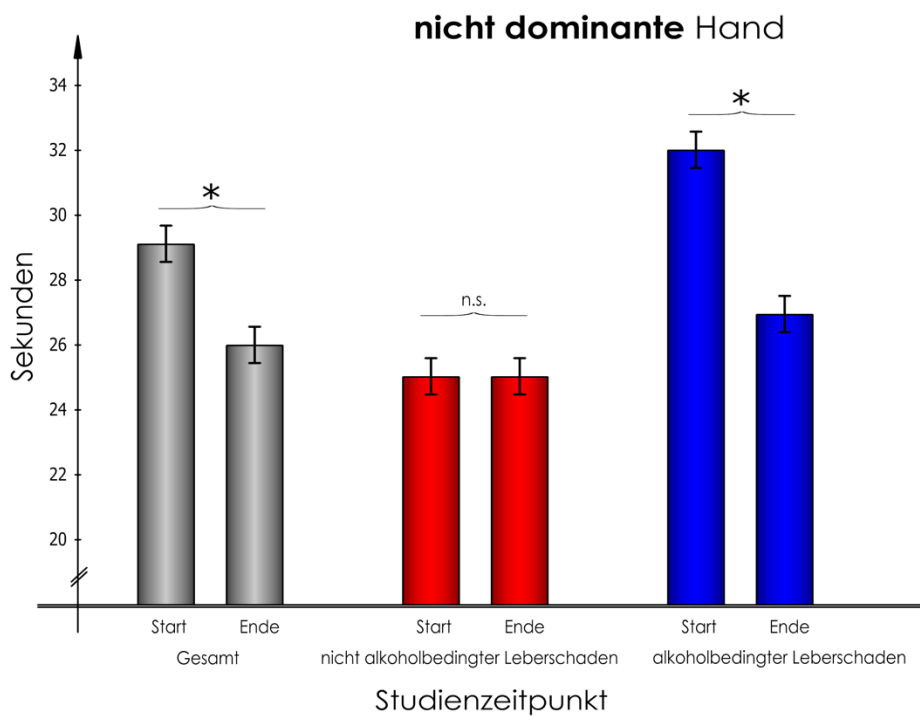
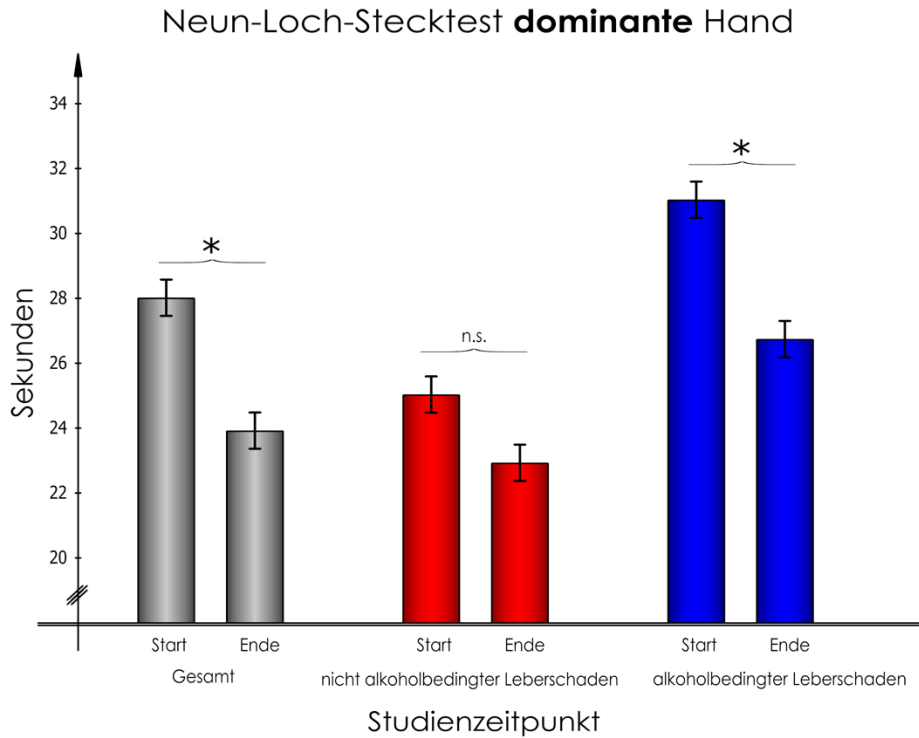


Abb. 14: Neun Loch Stecktest – Synopsis der Anfangs- und Endwerte für die dominante (oben) und die nichtdominante Hand (unten). Die Abnahme der Bearbeitungszeit war bei der Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten immer signifikant ($p < 0,05$). Am wenigsten verbesserte sich die Gruppe der ohnehin gut gestarteten nicht-alkoholbedingt Erkrankten, mit der nicht-dominanten Hand erzielten sie überhaupt keine Leistungssteigerung.

Im Rahmen der Testung der nicht-dominanten Hand begann die gesamte Patientengruppe mit einer Bearbeitungszeit von 29 Sekunden und verbesserte sich auf 26 Sekunden am Studienende. Die nicht-alkoholbedingt Erkrankten starteten wie mit der dominanten Hand mit 25 Sekunden Bearbeitungszeit. Diese Zeit änderte sich im Studienverlauf nicht, sodass sie nach 1,5 Jahren immer noch 25 Sekunden betrug. Die alkoholbedingt Erkrankten verhielten sich anders. Sie waren mit der nicht-dominanten Hand schlechter als mit der dominanten Hand und starteten mit 32 Sekunden Bearbeitungszeit. In den folgenden 1,5 Jahren verkürzte sich diese Zeit zunehmend und lag schließlich am Studienende bei 27 Sekunden.

Hier endet der kognitionspsychologische Ergebnisteil. Als Zwischenresultat kann festgestellt werden, dass die Studienteilnehmer zu Beginn an milden kognitiven Störungen litten, die sich aber im Studienverlauf zurückbildeten. Dabei gab es Unterschiede zwischen Patienten, deren Leber nicht-alkoholbedingt geschädigt war und solchen mit einem durch Alkohol verursachten Leberschaden. Bei beiden Gruppen gab es in der Regel ein Verbesserungspotenzial. Dabei war dieses Potenzial, aber auch der Verbesserungsbedarf bei den alkoholbedingt Erkrankten größer als bei den aus anderen Gründen Erkrankten.

7.2 Depressivität und subjektive Befindlichkeit

Alle Studienteilnehmer befanden sich bei Rekrutierung in einer sehr unkomfortablen Situation. Sie litten an einer schweren Lebererkrankung, oft mit ungewissem Ausgang. Viele der Patienten waren multimorbide und die Lebensmöglichkeiten eingeschränkt. Wie sich diese Umstände auf die Dimension „psychisches und soziales Wohlbefinden“ des WHO-Gesundheitskonzepts auswirken, war unbekannt. Die vorliegende Arbeit wollte dazu beitragen, diese Wissenslücke zu schließen. Hierfür wurden zwei in der psychiatrischen Diagnostik bewährte Fragebögen eingesetzt.

7.2.1 Das Beck-Depression-Inventory II (BDI-II)

Beim BDI-II beantworteten die Patienten Fragen, die es erlauben, auf einer 60 Punkte Skala den Grad an Depressivität zu erkennen. Bis 10 Punkte galten die Patienten als unbeschwert. Ab 30 Punkten wurde von einer starken Depression ausgegangen.

Die Ergebnisse (Abb.15) zeigten einen Durchschnittswert von 9,5 zu Anfang für die Gesamtheit aller Patienten. Er lag in einem Bereich, in dem allenfalls von einer Besorgtheit gesprochen werden kann.

Wenn zwischen alkoholbedingt und aus anderen Gründen Erkrankten unterschieden wurde, dann waren die Werte vergleichbar. Bei den nicht-alkoholbedingt erkrankten Patienten blieb der Mittelwert von etwa 10,5 über den gesamten Studienverlauf konstant. Bei den alkoholbedingt Erkrankten war das tendenziell anders. Der Punktwert bei Studienbeginn war mit 8,3 fast so hoch wie bei den nicht-alkoholbedingt Erkrankten. Im Verlauf des ersten Halbjahres fiel er aber im Mittel auf 5 Punkte ab und blieb bis Studienende konstant auf diesem Niveau.

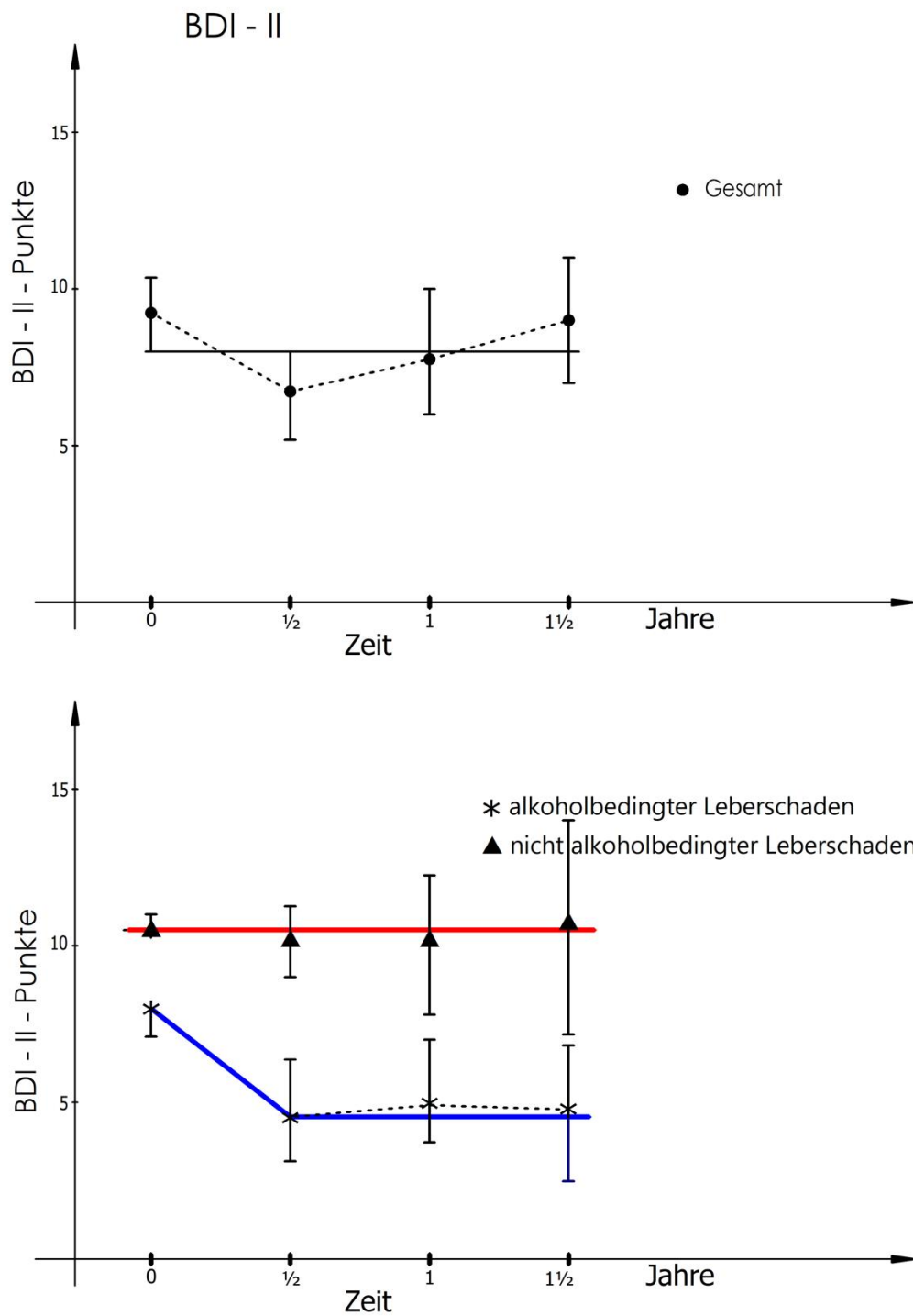


Abb. 15: BDI-II Test – Depressivitätspunkte im Studienverlauf für die Gesamtheit der Studienteilnehmer (oben) und die Teilgruppe der nicht-alkoholbedingt und alkoholbedingt Erkrankten (unten).
Werte unter 10 gelten als normal, 30-60 Punkte zeigten eine ausgeprägte Depression an. Alle Werte waren vergleichsweise niedrig. Die Stimmung der alkoholbedingt Erkrankten hellte sich zusätzlich während des ersten halben Jahres auf.

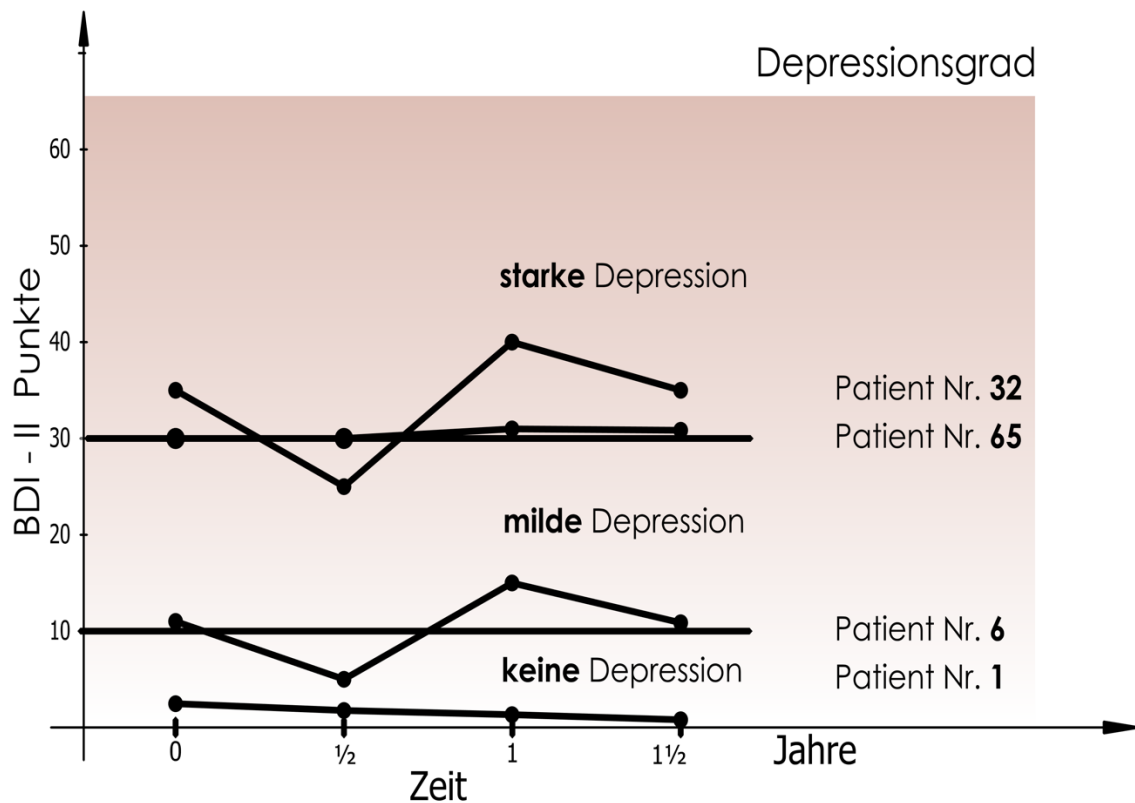


Abb. 16: BDI-II Test – Depressivitätspunkte im Studienverlauf bei vier einzelnen Patienten. Jeder Patient hatte seinen individualspezifischen Wertekorridor, in dem er sich während der gesamten Studiendauer aufhielt.

Insgesamt waren die BDI-II-Werte erstaunlich niedrig, sodass sich die Frage nach der Empfindlichkeit des Tests oder seiner sachgerechten Durchführung stellte. Die Darstellung der Einzelverläufe der beiden Patienten Nr. 32 und 62 mit untypisch hohen Werten, des Patienten Nr. 6 mit typischem und des Patienten Nr. 1 mit ausgesprochen leichtem Verlauf sprechen aber für die Unterscheidungsfähigkeit des Tests und die Korrektheit der Ergebnisse (Abb.16). Auch zeigen diese Einzelverläufe das Vorkommen von zeitlichen Schwankungen bei einzelnen Patienten.

Den Patienten ging es von Anfang an stimmungsmäßig vergleichsweise gut und die Gruppe der alkoholbedingt Erkrankten erfuhr im Verlauf des ersten halben Jahres eine zusätzliche Stimmungsaufhellung.

7.2.2 Der SF-36 Health Survey (SF-36)

Der SF-36 dient der Bestimmung der subjektiv empfundenen Lebensqualität. Er ergibt einen psychosomatisch orientierten Selbstbericht, aus dem sich zwei Kennwerte gewinnen lassen: der Mental Component Summary Score (MCS) beziffert den Grad subjektiv empfundener seelischer Lebensqualität, der Physical Component Summary Score (PCS) den Grad an subjektiv empfundener Zufriedenheit mit der körperlichen Verfassung. Beide Formen der Lebensqualität werden auf einer Skala von 0-100 angegeben.

7.2.2.1 Der Mental Component Summary Score (MCS)

Die MCS-Werte lagen mit 48 Punkten praktisch genau in der Mitte der MCS-Skala wenn man die Gesamtheit aller Studienteilnehmer betrachtet (Abb.17). Eine zeitliche Entwicklung gab es überhaupt nicht. Unterscheidet man zwischen der Gruppe der nicht-alkoholbedingt und der alkoholbedingt Erkrankten, so gab es ebenfalls keine zeitliche Entwicklung. In beiden Fällen lassen sich die Zeitverläufe auch als lineare Regressionsgeraden darstellen, die praktisch parallel zur Zeitachse verlaufen. Eines aber fällt sofort auf: die nicht-alkoholbedingt Erkrankten stuften ihre seelische Lebensqualität mit 43 Punkten im Mittel deutlich niedriger ein als die alkoholbedingt Erkrankten, für die sich ein Wert von 55 Punkten ergab. Die vorliegenden Zahlen schwanken im Fall der alkoholbedingt Erkrankten. Sie wären auch mit einem hyperbolen Zeitverlauf vereinbar, wie in Abb. 17 die blau-gestrichelte Ausgleichsline zeigt. In diesem Fall würden sich die MCS-Lebensqualitätswerte und die BDI-II Stimmungswerte decken und damit denselben Sachverhalt, nämlich den Grad an Lebensfreude aus unterschiedlichen Perspektiven gleichsinnig wiedergeben.

SF - 36 Mental Component Summary Score

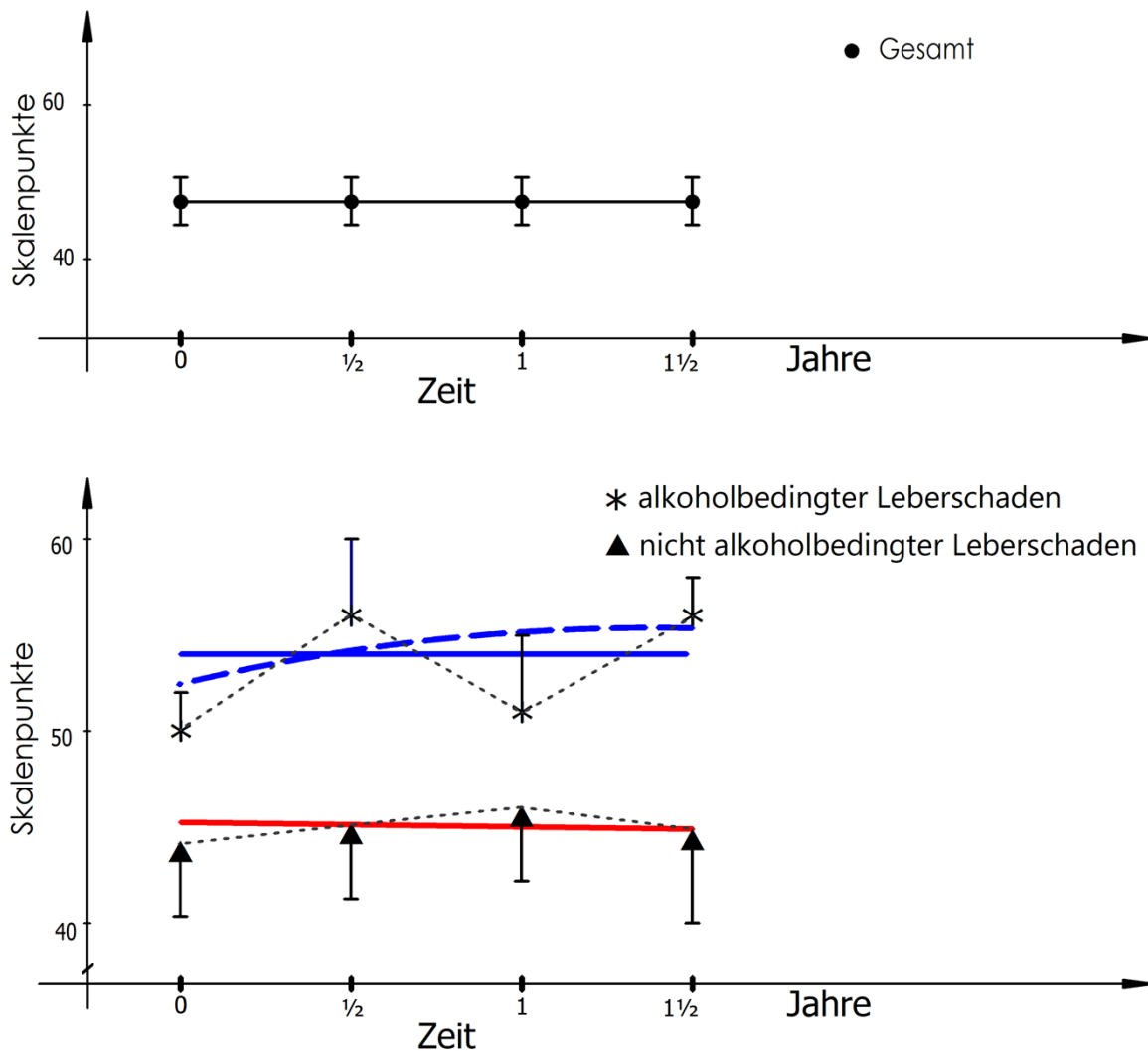


Abb. 17: SF-36 Health Survey / Mental Component Summary Score – Angabe MCS-Skalenpunkte.
Die Gesamtgruppe aller Studienteilnehmer (oben) wies kontinuierlich einen Wert knapp unter 50 Punkten auf. Eine Entwicklung war nicht erkennbar.
Die Teilgruppen der nicht-alkoholbedingt und der alkoholbedingt Erkrankten unterschieden sich um ca. 10 Punkte. Die alkoholbedingt Erkrankten waren deutlich zufriedener. Ihr Verlauf war wie bei den nicht-alkoholbedingt Erkrankten mit einer Geraden parallel zur Zeitachse vereinbar (durchgezogene Regressionslinie).
Die Messwerte ließen aber auch einen hyperbolischen Verlauf zu (gestrichelte blaue Linie).

7.2.2.2 Der Physical Component Summary Score (PCS)

Die PCS-Skalenwerte lagen für die Gesamtgruppe der Patienten mit 40 Punkten zu Anfang unter dem Durchschnitt von 50 und stiegen im Studienverlauf linear auf 45 Punkte an. Zu interpretieren wäre dieser Punktezuwachs als ein Zugewinn bzw. eine Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens.

Erstaunliches ergab dabei die getrennte Betrachtung der nicht-alkoholbedingt und der alkoholbedingt Erkrankten. Beide Gruppen unterschieden sich zu Studienbeginn durch einen Abstand von 5 Punkten voneinander. Bei den nicht-alkoholbedingt Erkrankten betrug der PCS-Wert 43 Punkte, bei den alkoholbedingt Erkrankten nur 38 Punkte. Die nicht-alkoholbedingt Erkrankten fühlten sich demnach körperlich deutlich wohler als die alkoholbedingt Erkrankten. Das änderte sich aber in den folgenden 1,5 Jahren. Bei den nicht-alkoholbedingt Erkrankten setzte nach einem halben Jahr eine leichte Besserung ein, sodass sich eine Steigerung auf fast 46 Punkte am Studienende ergab. Bei den alkoholbedingt Erkrankten setzte eine Besserung unverzüglich ein. Diese setzte sich auch kontinuierlich fort und stand am Studienende bei 44 Punkten. Damit hatte sich der ursprüngliche Abstand zwischen den beiden Gruppen von 5 Punkten auf 2 Punkte verkürzt.

Insgesamt darf festgestellt werden, dass sich die Patienten der Studie in psychisch stabilem Allgemeinzustand befanden und dieser Zustand über die ganze Studienphase hinweg auch stabil blieb. Auffallend war die gute psychische Verfassung der alkoholbedingt erkrankten Patienten und die bei ihnen zu beobachtenden positiven physischen Veränderungen.

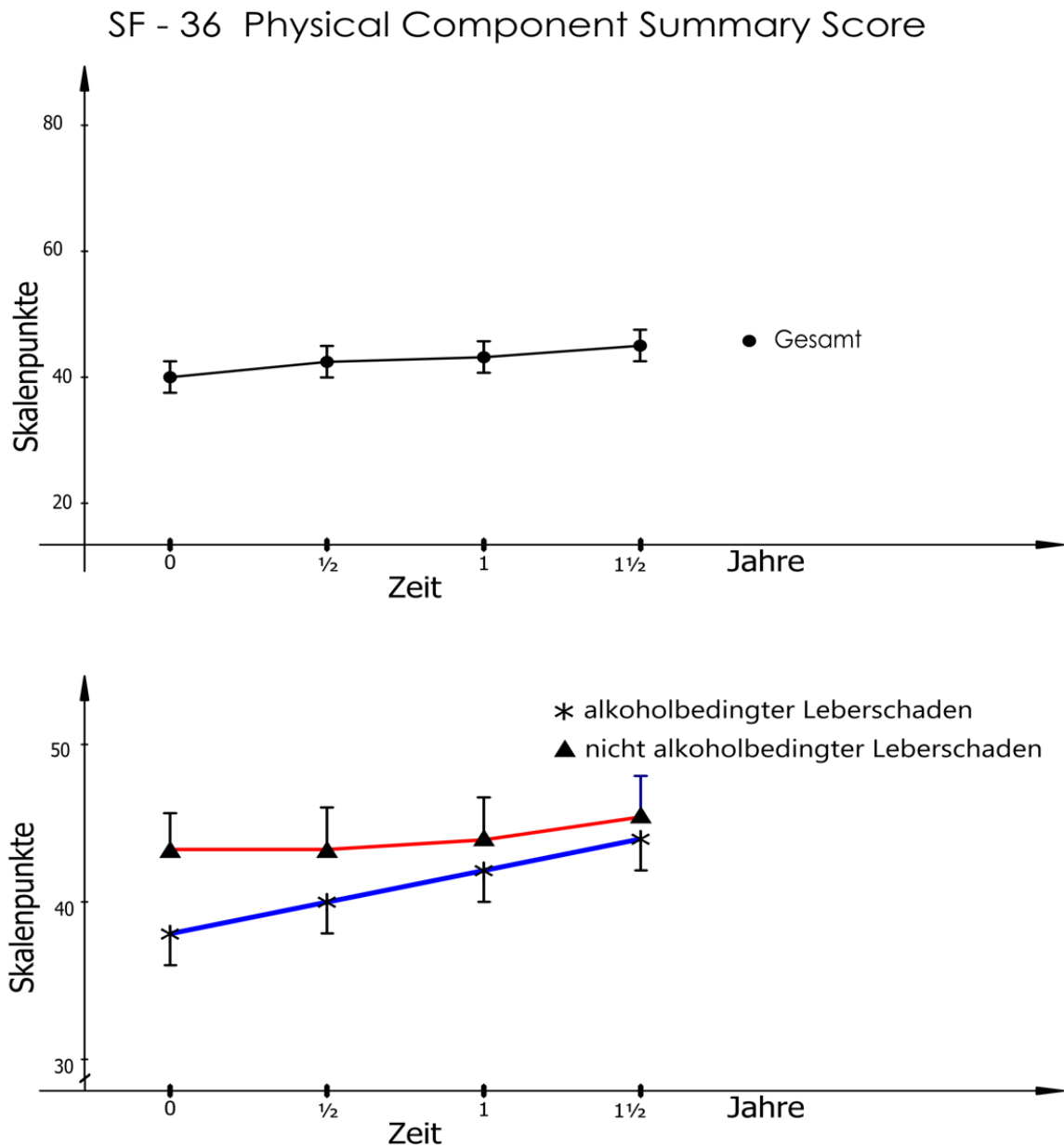


Abb. 18: SF-36 Health Survey / Physical Component Summary Score – Angabe PCS-Skalenpunkte. Die Gesamtgruppe der Studienteilnehmer begann mit einem Wert von 40 Punkten und endete mit 45 Punkten (oben). Eine Unterscheidung in nicht-alkoholbedingt und alkoholbedingt Erkrankte zeigte, dass sich die alkoholbedingt Erkrankten zu Anfang deutlich unwohler fühlten. Bei ihnen setzte aber sofort eine kontinuierliche Besserung ein, während der Trend nach oben bei den nicht-alkoholbedingt Erkrankten erst nach einem Jahr abzeichnete.

7.3 ANOVA-Ergebnisse

Für die in Tab.1 angegebenen Parameter wurde eine ANOVA (analysis of variance) durchgeführt. Wegen der hohen Anzahl fehlender Werte bzw. der großen Datenlücken sind die Ergebnisse nur begrenzt belastbar.

Parameter	Einfluss von Messzeitpunkt t0 – t3	Einfluss von Gruppe alkohol- vs. nicht- alkoholbedingt	Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt
Trailmaking Test A (TMT-A)	F = 1,34 P = 0,27 n.s.	F = 1,93 P = 0,18 n.s.	F = 1,80 P = 0,17 n.s.
Trailmaking Test B (TMT-B)	F = 2,81 P = 0,12 n.s.	F = 2,38 P = 0,14 n.s.	F = 0,93 P = 0,40 n.s.
Digit Symbol Substitution Test (DSST)	F = 2,32 P = 0,12 n.s.	F = 2,86 P = 0,10 n.s.	F = 1,15 P = 0,32 n.s.
Serial Dotting Test (SDT)	F = 1,01 P = 0,38 n.s.	F = 0,00 P = 0,95 n.s.	F = 0,78 P = 0,48 n.s.
Line Tracing Test (LTT)	F = 3,25 P = 0,04 signifikant	F = 1,26 P = 0,62 n.s.	F = 0,11 P = 0,92 n.s.
BDI-II	F = 0,68 P = 0,46 n.s.	F = 1,57 P = 0,23 n.s.	F = 0,27 P = 0,68 n.s.
SF-36 mental	F = 0,24 P = 0,84 n.s.	F = 2,44 P = 0,13 n.s.	F = 0,45 P = 0,69 n.s.
SF-36 physical	F = 0,24 P = 0,84 n.s.	F = 2,44 P = 0,13 n.s.	F = 0,45 P = 0,69 n.s.

Tab. 1: Varianzanalytische Ergebnisse:

F = errechneter Verteilungsfunktionswert als Grundlage für Irrtumswahrscheinlichkeit P eines Unterschiedes zwischen den angegebenen Wertkategorien
 $p \leq 0,05$ = signifikant; n.s. = nicht signifikant

8. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines größeren Forschungsprojekts über die mHE. Ihre Besonderheit liegt darin, dass es nicht um den Krankheitsverlauf aus der Sicht des Außenstehenden geht. Vielmehr steht der Patient Reported Outcome (PRO) im Zentrum des Interesses. Es geht darum, die Lebensqualität im Verlauf von Krankheit und Genesung aus der Sicht des Patienten zu erfassen. Hintergrund ist das QoL-Konzept der WHO, in dem die organismische Funktionsfähigkeit nur eine Dimension in einer multidimensional verstandenen Gesundheit ist. Seine Umsetzung in allen ärztlichen Fachgebieten ist eine der großen Aufgaben moderner Medizin.

Das QoL-Konzept der WHO und seine Realisierung

Der QoL-Begriff bildet die Basis im Gesundheitskonzept der WHO. In der Präambel der Konstitution vom 22. Juni 1946 wird Gesundheit definiert als „Zustand des kompletten physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur als Abwesenheit von Krankheit und Gebrechlichkeit“ (Bundesanzeiger 1974). Dieses Konzept erscheint revolutionär modern und ist dabei doch eigentlich uralte und universell verbreitet (Kollesch und Nickel 1994, Die Evangelien 1980, Hitzler et al. 1989, Samuel 2001, Hollinek 2009, Greifeld 2013). Dass uns Westeuropäern heute seine ganzheitliche Umsetzung eine Aufgabe sein muss, liegt an einer kulturgeschichtlichen Entwicklung, die mit dem Ausklingen des Mittelalters im europäischen Raum einsetzte (Stein 1976).

Damals wurde hier die moderne naturwissenschaftliche Erkenntnismethodik entwickelt: alles Messbare wurde systematisch vermessen und in ein wachsendes mathematisches Funktionsgebäude eingegliedert. Nicht Messbares hatte keine Bedeutung mehr (Gierer 1998). Krankheiten waren fortan chemisch-physikalische Vorgänge, die sich berechnen und kausal beeinflussen lassen. Zwar erwies sich der menschliche Organismus als abenteuerlich komplex, aber seine Übergabe in die Zuständigkeit immer spezialisierterer Fachgebiete beseitigte Hürden, die oft unüberwindbar waren. So ist es zu einer „westlichen Schulmedizin“ gekommen, in der – zugespitzt formuliert – ein erkrankter Organismus als defekter Apparat gilt, der mit technischer Raffinesse und Spezialisten-Kompetenz prinzipiell auch in scheinbar hoffnungslosem Zustand wiederhergestellt werden kann (Schott 1996). Sichtbarer Ausdruck

dafür ist die Etablierung des modernen Krankenhauses als effektive High-Tech-Einrichtung mit ökonomisiertem Patientendurchsatz (Karenberg 1996).

Tatsächlich übertreffen die jetzt möglichen Behandlungserfolge auch unglaubliche Heilungsberichte aus vergangenen Zeiten und zahllose Kranke sind weltweit dankbar für die Hilfe, die ihnen „westliche Medizin“ bieten kann. Trotzdem erweist sich dieses System immer mehr als grundsätzlich lückenhaft und erzeugt Unbehagen. Viele Patienten fühlen sich mit dieser wissenschaftlich-technischen Behandlungsweise in ihrem Menschsein nicht wahrgenommen und leiden darunter. Treffend hat dies bereits Ende der 1970er Jahre das Nachrichtenmagazin „Der Spiegel“ formuliert, als es das damals hypermodern fertiggestellte Klinikum der RWTH Aachen als „das seelenlose Krankenhaus“ portraitierte (N.N. 1978). Heute ist klar, dass für eine erfolgreiche und zufriedenstellende Krankenbehandlung technische Brillanz allein oft nicht ausreicht (Ehlert 2016). Ebenso wichtig sind menschliche Anteilnahme, Wertschätzung und Mitgefühl von Angehörigen und medizinischem Personal.

Das bedeutet, dass auch Behandlungskonzepte moderner westlicher Medizin nicht einseitig die organismische Integrität, sondern ebenso die psychosoziale Dimension des QoL-Konzeptes der WHO berücksichtigen müssen, wenn sie ein vollwertiges Angebot darstellen wollen. Es sollte damit auch selbstverständlich werden, bei Verlaufskontrollen dem PRO einen festen Platz einzuräumen. Dafür bietet es sich an, auf den Fundus an Befragungs- und Testmethoden zurückzugreifen, die Psychiatrie und Leistungspsychologie in den letzten 150 Jahren zu diesem Zweck entwickelt haben (Engel und Satzinger 2003). Wie dies geschehen kann und mit welchem Nutzen, sollte in der vorliegenden Arbeit zur mHE beispielhaft gezeigt werden.

Verwendete Testinstrumente

Zum Einsatz kamen etablierte Tests aus der Leistungspsychologie. Ihre Aufgabe war es, Aussagen zum Arbeitsvermögen des ZNS, insbesondere zu Denk- und Gedächtnisleistungen zu machen. Sie bewegten sich damit auf der Schnittstelle zwischen den erlebnismäßigen Möglichkeiten der Patienten und den bei ihnen veränderten neuroanatomischen und neurophysiologischen Grundgegebenheiten (Trzepacz et al. 1994, Lockwood et al. 2002). Zusammen vermitteln sie eine Vorstellung von der Schärfe und Klarheit, mit der den Patienten ein Welt-Erkennen und ein Agieren in der Welt möglich ist.

Den Schlüsseltest bildete das Montreal Cognitive Assessment (MoCa), das 1995 von Nasreddine als ein Screening-Instrument für das Mild Cognitive Impairment (MCI) entwickelt worden ist (Nasreddine et al 2005). Unter MCI versteht man eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit im Denken, sodass die betroffene Person deutlich unter dem ihrem Alter und Bildungsgrad entsprechenden Niveau liegt. Im Gegensatz zur Demenz treten jedoch nur minimale Alltagsbeeinträchtigungen auf. Das macht die Detektion und Diagnosestellung oftmals sehr schwierig. Sicher ist, dass das MCI die Vorstufe manifester Demenzformen sein kann, z.B. der Alzheimer-Demenz (Petersen 2004). Auch auf die mHE treffen diese Sachverhalte zu.

Für die Detektion einer Demenz im Frühstadium gilt das MoCa als besonders sensitiv. Es berücksichtigt das Kurzzeitgedächtnis, das Arbeitsgedächtnis, verschiedene Aspekte der Exekutivfunktionen, Konzentration, Aufmerksamkeit, sprachliche Fertigkeiten, Orientierungssinn und visuospatiale Fähigkeiten (Nasreddine et al 2005). Als globaler Test für die allgemeine Orientierung verrechnet das MoCA seine Einzelwerte zu einem Gesamtwert, auf einer 30-Punkte Skala. Wegen seiner Zuverlässigkeit und seiner einfachen Handhabbarkeit wurde es für die vorliegende Arbeit, trotz mittlerweile existierender Alternativen wie dem Minimal State Examination-Test (MMSE) (Folstein et al. 2010), vorgezogen.

Zur Charakterisierung von speziellen kognitiven Einschränkungen wurde auf etablierte Spezialtests zurückgegriffen. Leider gibt es für die Diagnostik bei der mHE keinen Gold-Standard. Daher wurden je nach Zweckmäßigkeit Test-Elemente aus unterschiedlichen Zusammenhängen verwendet. Wichtig war die unkomplizierte Anwendbarkeit als Voraussetzung für die Eignung im Rahmen einer allgemeinen Routine-Untersuchung.

Für die Untersuchung des Konzentrationsvermögens, der geistigen Flexibilität und der visuomotorischen Geschwindigkeitsleistung bot sich der Trail-Making-Test (TMT) an (Tischler und Petermann 2010). Oft wird er als Teil einer Testbatterie eingesetzt. Er kann aber auch als Einzeltest verwendet werden und ist als solcher gut etabliert.

Ebenfalls bestens validiert ist der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, bekannt unter dem Akronym PHES. Er interessierte für die vorliegende Arbeit auch deshalb, weil er mittlerweile nicht nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt wird, sondern auch für

Verlaufskontrollen (Weissenborn 2014). In seiner Standardversion besteht er aus 5 Teil-Tests, von denen in der vorliegenden Arbeit folgende 3 verwendet wurden:

- der Digit Symbol Substitution Test (DSST) prüft die psychomotorische und die visuomotorische Geschwindigkeitsleitung der Patienten (Kappus und Bajaj 2012)
- der Serial Dotting Test (SDT) dient ebenfalls zur Beurteilung der psychomotorischen und der visuomotorischen Geschwindigkeitsleistung (Rossetti et al. 2014)
- der Line Tracing Test (LTT) beurteilt zum räumlichen Vorstellungsvermögen den Zeitbedarf und die Genauigkeit bei der Ausführung einer visuomotorischen Aufgabenstellung (Kappus und Bajaj 2012)

Für die Erkundung der Grenzen zwischen mentalen Fähigkeiten und physischen Möglichkeiten wurde der Neun-Loch-Stecktest (NHPT) ausgewählt. Er ist 1985 von einem Ergotherapeuten der US-amerikanischen Mayo-Klinik entwickelt worden. Es handelt sich ursprünglich um eine Geschicklichkeitsübung, mit der eine mögliche Funktionsstörung der oberen Extremitäten beurteilt werden kann (Goodkin et al. 1988). Heute ist der Test ein geschätztes und verbreitetes Diagnoseinstrument in der Ergotherapie, aber auch allgemein in der Neurologie und der Pädiatrie (Schädler et al. 2012).

Emotionalität

Den zentralen Platz in der vorliegenden Untersuchung nahmen die zwei Tests zur Bestimmung der Emotionalität ein.

Der mehr Diagnostik-basierte von beiden ist das Beck Depression Inventory (BDI). Bislang hat es drei Versionen gegeben. Die Originalfassung wurde 1961 von seinem Entwickler Aaron Beck veröffentlicht. Im Zuge ständiger Weiterentwicklung wurde 1978 eine überarbeitete Version unter dem Namen BDI-I-A bekannt. Die aktuelle Version von 1996, der BDI-II, kommt heute weltweit als Methode der Wahl zum Einsatz, um den Schweregrad der Depressionsneigung eines Patienten zu beurteilen. Dabei orientiert sich der Einsatz an den Kriterien des Statistical Manual of Mental Disorders, Ausgabe V, kurz DSM-V von 2013. Für die vorliegende Arbeit wurde er als ideales Instrument angesehen, um Auskunft über die Gestimmtheit und damit über den Lebensmut der Patienten zu erhalten. Es wurden wie üblich die 21 Fragen mit ihren jeweils vier Auswahlmöglichkeiten beantwortet und dafür immer 0 bis 3 Punkte vergeben. Ergebnisse bis 10 Punkte gelten als unauffällig. Patienten mit über 30 Punkten werden als depressiv eingestuft. Maximal möglich sind 63 Punkte.

Der SF-36 Health Survey gilt als gelungene Antwort auf die Frage nach der Mess- und Bewertbarkeit für Lebensqualität. Mit seinen einfachen und klar verständlichen Fragen ermöglicht er einen eindrucksvollen Selbstbericht zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Dem SF-36 liegt eine fast 50-jährige Entwicklungsarbeit zugrunde. Sie begann in den 1970er Jahren mit der US-amerikanischen Medical Outcome Study der renommierten RAND-Corporation (Aron-Dine et al. 2013). Dabei ging es um die Überprüfung der Leistung von Versicherungssystemen und die Standardisierung der subjektiven Sicht von Patienten auf verschiedenste Gesundheitsaspekte spielte eine wichtige Rolle. Es wurde zunächst eine sehr umfangreiche Fragensammlung erstellt und daraus die 100 instruktivsten Fragen ausgewählt. Auf dieser Grundlage entwickelte sich über viele Einzelschritte eine Kurzform (SF = Short Form) aus 36 Fragen, die durch psychometrische Qualität ebenso besticht wie durch ihre einfache Handhabung (Ware und Sherbourne 1992).

Heute wird der SF-36 als Standardinstrument zur subjektiven Erfassung von Gesundheitsaspekten durch internationale Gesundheitsbehörden empfohlen (Bullinger und Kirchberger 1998). Für die Bestimmung der Zuverlässigkeit, der Validität und Sensitivität gibt es eine International Quality of Life Assessment Group der WHO (The WHOQOL Group 1995). Sie besorgte auch die Übersetzung und Einführung im deutschsprachigen Raum.

Der SF-36 bildet einen Mental Summary Score und zeigt damit auf, wie der Patient seine psychosoziale Situation erlebt. Ein Physical Summary Score gibt Aufschluss über die erlebte Körperlichkeit des Patienten (Farivar et al. 2017).

Studienverlauf und Datenanalyse

In der 1,5-jährigen Studie gab es für jeden Patienten vier individuelle Testtermine im Abstand von 6 Monaten. Damit waren Lerneffekte vernachlässigbar und die gefundenen Verbesserungen waren in erster Linie in einer tatsächlichen Veränderung der abgeprüften Parameter begründet. Der vergleichsweise lange Studienzeitraum hatte eine Schattenseite: naturgemäß verstarb ein Teil der Patienten erkrankungsbedingt oder aus anderen Gründen. Auch schieden einige Patienten im Sinne der Freiwilligkeit der Studienteilnahme aus. Nicht alle Patienten waren hospitalisiert und bei manchen erzwangen private Veränderungen einen Abbruch der Teilnahme. Damit schloss nur etwa die Hälfte der ursprünglichen Teilnehmer die Studie ab.

Es stellt sich die Frage, ob diese Verluste die gefundenen Ergebnisse und ihre Aussage maßgeblich beeinflussten. Zwei gewichtige Gründe legen nahe, dass dies nicht der Fall ist: Zum einen wurde ein Parameter (BDI-II) versuchsweise unter Berücksichtigung aller Patienten eines Prüfzeitraums bearbeitet. In einer zweiten Bearbeitung wurden von Anfang an nur die Patienten berücksichtigt, die die Studie auch abgeschlossen hatten. Die Ergebnisse waren praktisch gleich. Zum anderen änderten sich die Mittelwertsfehler über den gesamten Studienverlauf hinweg nicht wesentlich. Dabei zeichneten sich immer plausible Verläufe ab.

Natürlich waren die Streuungen um die Mittelwerte (in den Darstellungen nicht eingezeichnet) groß, denn das Patientengut war in jeder Hinsicht sehr heterogen (Sachs 1982). Es galt schließlich nur die Diagnose einer mHE auf dem Boden einer schweren Lebererkrankung als Einschlusskriterium. Die unzähligen weiteren Individualitätsdeterminanten eines Menschen spielten bei der Auswahl keine Rolle, wiesen den beobachteten Parametern aber ganz unterschiedliche Verlaufsniveaus zu. Das Beispiel ausgewählter Einzelverläufe der BDI-II-Werte demonstriert diesen Sachverhalt sehr anschaulich (s. Abb.16).

Die großen Streuungen der Mittelwerte in Verbindung mit den Datenlücken im Untersuchungsablauf hatten ein potenziell irritierendes Phänomen zur Folge: Signifikanzprüfungen auf 95% Sicherheitsniveau ergaben selten einen Treffer. Im Student's t -Test, der einzelne Mittelwerte miteinander vergleicht, geschah das in wenigen Fällen, beim Vergleich von Gruppenmittelwerten in der ANOVA nur einmal.

Damit darf als gesichertes Studienergebnis die jetzt bekannte Größenordnung der untersuchten Phänomene und Abläufe gelten. Einzelheiten dagegen liegen im Bereich statistischer Unschärfe. Wünschenswert wäre es aber, auch darüber etwas sagen zu können. Tatsächlich ist dies nach der Sichtweise heute führender Statistikfachleute möglich. Sie gehen dabei von der Erfahrung aus, wonach es dem Erkenntnisgewinn auch abträglich sein kann, wenn man den Augenschein dem Primat statistischer Signifikanz opfert. Insbesondere wird mit Nachdruck darauf hingewiesen, dass statistische Signifikanztests kein Selbstzweck sind, sondern Hilfsmittel, um der Zuverlässigkeit eines Resultats zusätzliches Gewicht zu verleihen. (Ziliak und Mc Closkey 2008, Amrhein et al. 2019). In erster Linie überzeugt ein Ergebnis, wenn sich aus den Daten eine Wahrheit abzeichnet. Zeigen sich für unterschiedliche Parameter gleichsinnige Resultate, so erhöht sich damit jedes Mal das Vertrauen in die Zuverlässigkeit der zu ziehenden Schlussfolgerungen. Im Vorgriff auf die Ergebnisbesprechung darf festgestellt werden, dass dies hier sicher zutrifft.

Daher werden die Befunde so besprochen, wie sie sich dem sehenden Auge darstellen, nämlich im graphischen Gruppenverlauf und -vergleich. Dazu wurde gegebenenfalls auf statistische Trends und Besonderheiten hingewiesen.

Ätiologie der mHE und ihr PRO

Beschrieben wurde die mHE erstmals vor etwa 40 Jahren als „subklinische HE“ (Gitlin et al. 1986). Mittlerweile ist gut dokumentiert, dass es sich um ein im Alltag zunächst unauffälliges, aber mit eindeutig nachweisbaren Leistungsdefiziten verbundenes Geschehen handelt (Ferenci et al. 2002). Es ist offenbar prinzipiell reversibel, kann aber auch die Vorstufe zu einer manifesten Demenz sein. Zu vermuten ist, dass das Bindeglied zwischen der versagenden oder ausfallenden Leber und den neurologischen Defiziten toxische Verbindungen sind, die jetzt entstehen und nicht mehr ordnungsgemäß eliminiert werden. Auch initiierte Entzündungsprozesse könnten eine Rolle spielen (Shawcross et al. 2007).

Sicher ist, dass der Ausfall des in der Leber angesiedelten Harnstoffzyklus (Penzlin 1977, Berg et al. 2018) einen systemischen Anstieg an neurotoxischem NH_3 zur Folge hat. Gut belegt ist der NH_3 -Anstieg speziell bei der Leberzirrhose, wie sie insbesondere durch chronischen Alkoholabusus verursacht wird (Steward und Smith 2007). Ob das im Vergleich zu Leberschädigungen mit anderer Ursache zu einer besonderen Schwere der Beeinträchtigungen führt, war nicht bekannt. Auch war vor der vorliegenden Studie nichts darüber bekannt, ob Patienten mit alkoholbedingter mHE ihre Situation, körperlich wie seelisch, anders erleben als Patienten, deren Leberversagen andere Gründe hat.

Für wirksame Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen könnten solche Informationen aber von großer Bedeutung sein. In der vorliegenden Arbeit wurde daher erstmals zwischen Patienten unterschieden, die alkoholbedingt erkrankt waren und solchen, deren Erkrankung eine andere Ursache hatte.

Studienergebnisse und ihre Bewertung

Leistungspsychologie

Die mHE-Patienten der vorliegenden Studie zeigten im Mittel anfänglich deutliche kognitive Einschränkungen. Diese verbesserten sich, wie bei anderen Autoren auch (Prasad et al. 2007, Sidhu et al. 2011, Bajaj et al. 2011) im Verlauf der Behandlung deutlich oder sie verschwanden ganz.

Dementsprechend ergab das MoCA eine deutliche Normalisierung der kognitiven Leistungen. Die Verbesserung erfolgte im Verlauf des ersten Behandlungsjahres. Unterschiede zwischen alkoholbedingt und aus anderen Gründen Erkrankten gab es im MoCA-Test praktisch nicht. Bei beiden Patientengruppen waren die Anfangs- und die Endwerte gleich und die gefundene Leistungssteigerung signifikant.

Das MoCA ist ein globaler Test, der viele Einzelaspekte berücksichtigt, diese aber nicht im Detail ausleuchtet. Das kann mit Spezialtests geschehen, wie dem TMT oder den drei eingesetzten Tests des PHES, nämlich dem DSST, dem SDT und dem LTT. Sie alle fordern in besonderem Maß geistige Flexibilität und eine ausgeprägte Fähigkeit zu hohen psycho- und visuomotorischen Geschwindigkeitsleistungen.

Tatsächlich waren die Ergebnisse in allen Fällen den MoCA-Ergebnissen ähnlich, in keinem Fall widersprachen sie ihnen. Zwar zeigten die erhobenen Daten keine gute Trennschärfe, besonders in den drei Tests des PHES, zusammen genommen sind sie aber ein Indiz dafür, dass anfängliche Einschränkungen existierten, diese jedoch mit der Zeit geringer wurden.

Interessanterweise ergab die Auftrennung in alkoholbedingt und in anderweitig Erkrankte nennenswerte Unterschiede in den Leistungen und ihren Zeitverläufen. Die Leistungen der alkoholbedingt Erkrankten waren schlechter, teilweise zu Anfang sogar deutlich. Zum Studienende – nach 1,5 Jahren – lagen die alkoholbedingt Erkrankten mit den nicht-alkoholbedingt Erkrankten aber praktisch gleichauf.

Ganz in dieselbe Richtung weisen die Befunde des NHPT. Hier steht die Motorik der Arme und Hände im Brennpunkt der Aufmerksamkeit und hier waren es wieder die alkoholbedingt Erkrankten, die deutliche Defizite aufwiesen, während die nicht-alkoholbedingt Erkrankten kaum auffielen. Das galt sowohl für die dominante Hand, als auch für die nicht-dominante Hand. An beiden verbesserten sich die alkoholbedingt Erkrankten im Laufe der Untersuchung auf eindrucksvolle Weise. Trotzdem besaßen sie auch nach 1,5 Jahren noch nicht dieselbe Herrschaft über ihre Bewegungen wie die nicht-alkoholbedingt Erkrankten. Allerdings war in diesem Fall der Heilungsprozess offensichtlich noch in vollem Gang.

Es darf geschlossen werden, dass sich der Erfolg der für jeden Patienten individuell festgelegten Behandlung nicht allein auf die Funktionalität der Leber beschränkt, sondern auch die assoziierte neurologische Symptomatik einbezog, offenbar besonders deutlich bei den alkoholbedingt Erkrankten.

Emotionalität und subjektive Befindlichkeit

Das Herzstück der vorliegenden Untersuchung war die Befragung nach der seelischen Befindlichkeit. Hier sollten die Patienten über sich selbst berichten und dem Außenstehenden Einblick geben, wie sie ihr Leben mit der Krankheit empfanden. Bei der mHE war diese Art der Untersuchung neu und wie so oft bei neuartigen Untersuchungen gab es handfeste Überraschungen. Die Erwartung war gewesen, dass es den Patienten anfangs seelisch nicht sehr gut ginge.

Erstaunlicherweise war dies aber nicht so. Da gab es zum einen die Frage nach der Depressivität. Der einschlägige Standard-Test BDI-II bietet dafür eine 63 Punkte Skala, die von 0 = völlig unauffällig bis zu 63 = schwer depressiv reicht. Auf dieser Skala ergab sich für alle Patienten insgesamt ein Wert knapp unter 10. Bei diesem Wert kann von angemessener Besorgnis, nicht aber von Depression gesprochen werden. Dieser Wert änderte sich über den gesamten Untersuchungszeitraum praktisch nicht.

Eine Überraschung brachte die Unterscheidung zwischen Patienten mit nicht-alkoholbedingter Erkrankung und den alkoholbedingt Erkrankten. Jetzt entsprachen die Befunde bei ersteren wieder denen der Gesamtgruppe, nur lagen sie minimal höher. Die alkoholbedingt Erkrankten hatten zu Beginn vergleichbare Werte, leicht unter 10. Bei der Untersuchung nach einem halben Jahr aber waren sie um die Hälfte auf etwa 5 abgesunken. Dieser Wert blieb bis zum Ende der Studie bestehen. Mit anderen Worten: die nicht-alkoholbedingt Erkrankten waren über den gesamten Studienverlauf in verständlichem Maß besorgt, aber eigentlich nicht depressiv. Auch die alkoholbedingt Erkrankten waren zu Beginn in vergleichbarem Maße besorgt. Im Verlauf des ersten halben Jahres hellte sich ihre Stimmung aber deutlich und bleibend auf.

Diese Befunde wurden von den Ergebnissen des SF-36-Tests bestätigt. In seinem Teilbereich MCS, in dem die Patienten detaillierte Auskünfte über ihre psychosoziale Situation gaben, wurde über den gesamten Untersuchungsverlauf hinweg ein erstaunlich konstanter mittlerer Wert ermittelt. Eine Entwicklung war zwar nicht festzustellen, aber bei der Unterscheidung zwischen den nicht-alkoholbedingt und den alkoholbedingt Erkrankten gab es einen wesentlichen Unterschied: die nicht-alkoholbedingt Erkrankten hatten ungünstigere Werte als die alkoholbedingt Erkrankten. Insgesamt streuten die erhobenen Daten aber so stark, dass nur diese Aussage mit Bestimmtheit möglich ist.

Eindeutig sind die Ergebnisse im Teilbereich PCS. Hier berichten die Patienten von ihrem Leben im erkrankten Körper. Bei diesem Teil des Tests streuten die Werte deutlich weniger. Über das gesamte Patientenkollektiv gesehen waren sie mittelmäßig mit leichter Besserungstendenz. Eine Unterscheidung zwischen nicht-alkoholbedingt und alkoholbedingt Erkrankten ergab diesmal überraschenderweise Folgendes: zu Studienbeginn hatten die nicht-alkoholbedingt Erkrankten deutlich günstigere Werte. Diese Werte blieben praktisch konstant und erst gegen Ende der Studie deutete sich eine weitere Verbesserung an.

Bei den alkoholbedingt Erkrankten waren die Werte zu Beginn sehr ungünstig, verbesserten sich aber kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf hinweg, sodass am Ende kein Unterschied zu den nicht-alkoholbedingt Erkrankten mehr bestand.

Das Fazit für den SF-36-Test lautet also, dass die psychosoziale Lage von den Patienten über den gesamten Studienverlauf hinweg als gleichbleibend tragbar mit Verbesserungspotenzial gesehen wurde. Es gab einen deutlichen Trend zwischen den nicht-alkoholbedingt und den alkoholbedingt Erkrankten. Letztere erlebten ihre Lage als angenehmer.

Anders war es mit den Körperempfindungen. Hier fühlten sich die alkoholbedingt Erkrankten zu Beginn der Studie in einer deutlich schlechteren Verfassung. Diese verbesserte sich zusehends über den gesamten Studienverlauf hinweg so deutlich und gleichbleibend, dass nach 1,5 Jahren kein Unterschied mehr zu den nicht-alkoholbedingt Erkrankten erkennbar war.

Dass Unterschiede zwischen den nicht-alkoholbedingt und den alkoholbedingt Erkrankten auftraten, lag ganz im Sinne der Ergebnisse aus den Kognitionstests. Überraschend war die Umkehrung: während in den Kognitionstests die nicht-alkoholbedingt Erkrankten besser abgeschnitten hatten, waren es bei den Emotionalitätstests im Allgemeinen die alkoholbedingt Erkrankten, allerdings erst nach einem halben Jahr.

Was diese Befunde verursacht hatte, bleibt einstweilen unbekannt. Eine plausible Ursache könnte in einem wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen liegen. Im Unterschied zu den nicht-alkoholbedingt Erkrankten litten nämlich die alkoholbedingt Erkrankten an mindestens zwei potentiell tödlichen Krankheiten: zum ersten an ihrem Leberversagen und zum zweiten an der verursachenden Suchterkrankung mit all ihren eigenen psychischen und psychosozialen Verwüstungen. Eine erfolgreiche Therapie war aber nur bei dauerhafter Abstinenz möglich. Das erforderte eine große Willensleistung, die erfahrungsgemäß immer wieder neu auf die Probe gestellt werden kann (Herhaus 1980,

Anonyme Alkoholiker 2016). Ein dauerhaft abstinenter Alkoholiker hat daher Grund zu gesteigerter Selbstachtung. In der Folge öffnen sich oft bislang versperrte Lebensperspektiven und zufriedenstellende soziale Beziehungen werden wieder möglich.

Im Licht dieser Tatsachen wird verständlich, dass die alkoholbedingt Erkrankten im BDI-II und im SF-36 MCS auffallend günstige Werte hatten. Dass der Unterschied zu den nicht-alkoholbedingt Erkrankten aber erst nach einem halben Jahr wirklich deutlich war, könnte folgender Sachverhalt erklären: nach jahrelangem Alkoholabusus abstinent zu werden ist in der Regel ein quälender Prozess (McKeon et al. 2008). Dem Abklingen der schwerwiegenden Entzugssymptome folgt eine Zeit hohen Unbehagens und großer Unsicherheit. In jedem Fall dauert es Wochen oder Monate, bis ein tragender Grund spürbar wird, bis der Patient also an seine gesundheitliche Rekonvaleszenz glauben, auf neue Lebensperspektiven hoffen und die Zuneigung durch andere Menschen spüren kann. Das alles sind driftige Sachverhalte, die die diagnostizierte Verzögerung in der Stimmungsverbesserung erklären und nachvollziehbar machen.

Schlussendlich muss noch ein Sachverhalt besonders herausgehoben werden:

Alkoholismus bewirkt nicht nur die Entstehung einer Leberzirrhose, sondern auch eine Vielzahl anderer Schäden. Dazu gehören beispielsweise neuronale Schäden, durch die neurotoxische Wirkung von Ethanol an sich (Brust 2010). Es sind ja gerade die ausgeprägte ZNS-Wirksamkeit und –Toxizität, die das Suchtgeschehen befeuert und unterhalten haben (Heinz und Batra 2003). So ist anzunehmen, dass der mHE bei der Alkoholkrankheit nicht nur der angesprochene NH_3 -Mechanismus zugrunde liegt, sondern dazu noch spezielle neurotoxische Wirkweisen des Ethanols selbst. Der Genesungsprozess einer mHE bei einem alkoholbedingten Leberversagen dürfte daher viel komplexer sein als bei einem Leberversagen anderer, nicht-alkoholbedingter Genese. Er könnte grundsätzlich mehr Zeit erfordern und auch anders erlebt werden. Dafür jedenfalls sprechen die in der vorliegenden Arbeit erhobenen und vorgestellten Befunde zur kognitiven Leistungsfähigkeit und zur Emotionalität.

Gesamtergebnis und Schlussfolgerung

Die Bilanz der vorliegenden Arbeit über Patienten mit mHE ist positiv. Es war tatsächlich möglich, mit vergleichsweise einfachen Mitteln über den Untersuchungszeitraum von 1,5 Jahren einen in der Aussage eindeutigen PRO zu erheben. Dieser bezieht sich sowohl auf die

kognitiven Erlebnisgrundlagen als auch auf das subjektiv empfundene Erleben psychosozialer und somatischer Gegebenheiten. Angehörigen wie Pflegepersonal können diese Informationen in mehrfacher Hinsicht hilfreich sein. Sie zeigen, ob es dem Patienten nach eigener Einschätzung gut geht oder nicht. Im Fall der vorliegenden Arbeit zeigten sich hier in der Regel zeitliche Verbesserungen, allenfalls Stagnationen, keinesfalls Verschlechterungen. Das ist eine Rückversicherung darüber, dass die verordneten Therapien wirkten. Es bedeutet auch, dass das therapeutische Team im Umgang mit den Patienten richtig handelte und ihnen auch menschlich gerecht wurde. Von einem „seelenlosen Krankenhaus“ kann im vorliegenden Fall nicht gesprochen werden.

Die Ergebnisse zeigten aber noch mehr: laut Studienplan fand eine Unterscheidung zwischen Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung und Patienten, die aus anderen Gründen erkrankt waren, statt. Hier zeigte der PRO einige wesentliche Unterschiede. Offenbar waren die alkoholbedingt Erkrankten in ihrem Kranksein anders betroffen: die kognitiven Beeinträchtigungen waren größer, das körperliche Leiden wurde als langwieriger und schwerer empfunden, die psychosoziale Situation aber als erstaunlich positiv. Die erörterten Gründe dafür sind plausibel, der Sachverhalt als solcher wäre aber ohne diese Spezialuntersuchungen wohl kaum wahrgenommen worden.

Den gefundenen Besonderheiten bei den Patienten mit alkoholbedingtem Leberversagen sollte man in spezieller Weise gerecht werden. Es wäre zu überlegen, ob nicht spezielle physiotherapeutische Angebote und ein gezieltes mentales Training geeignet wären, das Defizit gegenüber den nicht-alkoholbedingt Erkrankten schneller abzubauen. Die gesteigerte Stimmungslage angesichts des sich abzeichnenden Auswegs aus scheinbar hoffnungsloser Lebenssituation könnte dabei helfen, Durststrecken (im wörtlichen und im übertragenen Sinn) die sich im Zuge des viel langsamer weichenden körperlichen Unbehagens einstellen, zu lindern. Sicherlich kann hier ein geeignetes geschäftstherapeutisches Angebot förderlich sein. Dies muss nicht unbedingt aus der Klinik kommen. Sinnvoll wäre beispielsweise ein frühzeitiger Zugang zu erfahrenen Selbsthilfeorganisationen wie z.B. den Anonymen Alkoholikern. Ob und wie solche Maßnahmen im konkreten Einzelfall helfen, mag künftige Erfahrung zeigen. Der SF-36, in regelmäßigen Verlaufskontrollen integriert, ist dazu sicher ein geeignetes Hilfsmittel.

Bezüglich ihres eigenen Outcomes wird die vorliegende Untersuchung als Bestätigung dafür angesehen, dass es möglich und sinnvoll ist, das gesamtheitliche Gesundheitskonzept der WHO

auch im Rahmen einer hochtechnisierten und Technologie-basierten „westlichen Medizin“ zu realisieren. Der dazu eingesetzte Baustein waren psychometrische Tests in der Verlaufskontrolle. Namentlich bewährt haben sich das MoCA, der Trail-Making-Test, der Neun-Loch-Steck-Test, der BDI-II und der SF-36. Ihr Aufwand war niedrig, ihre Aussagekraft groß. Die Arbeit in diesem Sinne fortzusetzen bleibt eine bestimmt lohnende Aufgabe.

9. Zusammenfassung

Die WHO definiert Gesundheit als völliges körperliches, geistiges und soziales Wohlbefinden. Während diese ganzheitliche Betrachtungsweise seit Menschengedenken nahezu weltweit das Gesundheitswesen prägt, hat die Medizin in Europa mit der naturwissenschaftlichen Erkenntnisrevolution einen Sonderweg eingeschlagen. Hier wird der kranke Organismus in erster Linie als defekter Apparat gesehen, der mit ausgeklügelter Technik zu reparieren ist. Aber auch präziseste Qualitätsarbeit stößt dabei oft an Leistungsgrenzen, weil sie als seelenlos erlebt wird. Daher sehen heute viele Fachgebiete die Notwendigkeit, ihre Behandlungskonzepte zu beseelen und ihre Behandlungserfolge auch anhand der subjektiv von Patienten empfundenen Lebensqualität zu beurteilen. Für die Ermittlung dieses PRO kommen etablierte psychometrische Testverfahren in Frage, die sich auch für routinemäßige Verlaufskontrollen eignen.

In der vorliegenden Arbeit wurde am Beispiel der mHE geprüft, welchen Nutzen eine PRO-Bestimmung bei der Verlaufskontrolle haben kann. Dazu wurde eine prospektive Studie mit anfänglich 75 Patienten durchgeführt. Alle hatten eine mHE und waren entweder alkoholbedingt oder aus anderen Gründen schwer leberkrank. An vier Terminen im Abstand von sechs Monaten wurden die kognitive Leistungsfähigkeit und der emotionale Status überprüft. Die Patienten zeigten anfänglich kognitive Einschränkungen, die sich im Verlauf der individuell abgestimmten Behandlung deutlich verbesserten oder ganz verschwanden. Die globale Testung mit dem MoCA ergab eine hochsignifikante Normalisierung im ersten Behandlungsjahr. Die MoCA-Werte am Studienanfang und -ende waren von der Erkrankungsursache unabhängig. Dieser Befund differenzierte sich in den Spezialtests TMT, PHES und NHPT. Hier zeigten die alkoholbedingt Erkrankten durchweg schlechtere Leistungen als die nicht-alkoholbedingt Erkrankten, erholten sich aber in der Regel auch deutlicher.

Die seelische Gestimmtheit gemäß BDI-II und die mit dem SF-36 MCS ermittelte psychosoziale Befindlichkeit waren in beiden Patientengruppen von Anfang an vergleichsweise günstig. Dabei hatten die alkoholbedingt Erkrankten die besseren Werte, speziell der BDI-II zeigte bei ihnen nach einem halben Jahr eine zusätzliche und bleibende Stimmungsaufhellung an. Der SF-36 PCS zum Körpererleben zeigte hingegen, dass sich die alkoholbedingt Erkrankten zu Studienbeginn in einer deutlich schlechteren Verfassung befanden. Diese

verbesserte sich aber kontinuierlich, sodass nach 1,5 Jahren kein Unterschied mehr zu den nicht-alkoholbedingt Erkrankten bestand. Aus diesen Befunden und dem reichhaltigen Erfahrungsgut zur Alkoholkrankheit wird geschlossen, dass der Genesungsprozess bei alkoholbedingtem Leberversagen viel komplexer ist als bei nicht-alkoholbedingtem Leberversagen. Er könnte wesentlich mehr Zeit erfordern und wird offensichtlich anders erlebt. Dieser Patientengruppe könnten besondere physio- und geschächsttherapeutische Angebote eine große Hilfe sein.

Die Arbeit zeigt, dass es möglich ist, mit wenig Aufwand komplementär zu den klinischen Verlaufsbefunden einen informativen PRO-Bericht zu erhalten. Er hilft Angehörigen und medizinischem Personal, die persönlichen Nöte und Hoffnungen der Patienten besser zu verstehen und gegebenenfalls einen Korrekturbedarf im Umgang zu erkennen. Hinzu kam im vorliegenden Fall die Erkenntnis, dass die alkoholbedingt Erkrankten in ihrem Kranksein anders betroffen waren. Die Gründe dafür sind im Nachhinein plausibel, der Sachverhalt als solcher wäre aber ohne diese Spezialuntersuchung wohl nicht erkannt worden. Das Beispiel der PRO-Ermittlung bei der mHE macht den praktischen Wert einer Berücksichtigung des gesamtheitlichen Gesundheitskonzepts der WHO auch in der technikzentrierten „westlichen Medizin“ deutlich.

10. Abkürzungen

Folgende Abkürzungen wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet:

<u>Kürzel</u>	<u>Bedeutung</u>
BDI-II	Beck Depression Inventory Version II
cHE	covert Hepatic Encephalopathy
DSM-V	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen Ausgabe V
DSST	Digit Symbol Substitution Test
HE	Hepatische Enzephalopathie
LTT	Line Tracing Test
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCS	Mental Component Summary Score
mHE	minimale Hepatische Enzephalopathie
MMSE	Minimental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NHPT	Nine Hole Peg Test
oHE	overt Hepatic Encephalopathy
PCS	Physical Component Summary Score
PRO	Patient Reported Outcome
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
QoL	Quality of Life
RAND	Research and Development (Corporation)
SDT	Serial Dotting Test
SF-36	Short Form-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand
TMT	Trail Making Test
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

11. Literatur

- Agrawal, S.; Umapathy, S.; Dhiman, R.K.
Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life
J. Clin. Exp. Hepatol 5, S1 (2015) 42-48
- Altamiran, J.; Bataller, R.
Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy
Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol. 8 (2011) 491-501
- Amrhein, V.; Greenland, S.; McShane, B.
Retire statistical significance
Nature 567 (2019) 305-307
- Anonyme Alkoholiker (Hrsg.)
Das Blaue Buch
Anonyme Alkoholiker, Dingolfing (2014)
- Aron-Dine, A.; Einav, L.; Finkelstein, A.
The RAND health insurance experiment, three decades later
J. Econ. Perspect. 27 (2013) 197-222
- Bajaj, J.S.; Heuman, D.M.; Wade, J.B.; Gibson, D.P.; Topaz, A.; Saejan, K.;
Wegelin, J.A.; Hafeezullah, M.; Bell, D.E.; Sterling, R.K.; Stravitz, R.T.; Fuchs, M.;
Luketic, V.; Sanjal, A.J.
Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients
with minimal hepatic encephalopathy
Gastroenterology 140 (2011) 478-487
- Bajaj, J.S.; Schubert, C.M.; Heuman, D.M.; Wade, J.B.; Gibson, D.P.; Topaz, A.;
Saejan, K.; Hafeezullah, M.; Bell, D.E.; Sterling, R.K.; Stravitz, R.T.; Luketic, V.;
White, M.B.; Sanjal, A.J.
Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy
Gastroenterology 138 (2010) 2332–2340

- Bajaj, J.S.; Wade, J.B.; Gibson, D.P.; Heuman, D.M.; Thacker, L.R.; Sterling, R.K.; Luketic, V.; Fuchs, M.; White M.B.; Bell, D.E.; Gilles H.C.; Morton, K.; Noble, N.; Puri, P.; Sanyal, A.J.
The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers.
Am. J. Gastroenterol. 106 (2011) 1646–1653

- Berg, J.M.; Tymoczko, J.L.; Gatto jr., G.J.; Stryer, L.
In: L. Stryer
Biochemie
Springer, Berlin (2018) 801-837

- Bowie, C.R.; Harvey, P.D.
Administration and interpretation of the trail making test
Nature 1 (2006) 2277-2281

- Brust, J.C.M.
Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review
Int. J. Environ. Res. Public Health 7 (2010) 1540-1557

- Bullinger, M.; Kirchberger, J. (Hrsg.)
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand
Hogrefe, Göttingen (1998)

- Bullinger, M.; Quitmann, J.
Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment
Dialogues Clin. Neurosci. 16 (2014) 137-45

- Bundesanzeiger
Bekanntmachung der Satzung der Weltgesundheitsorganisation vom 22. Januar 1974
Bundesanzeiger, Bonn (1974)

- Bustamante, J.; Rimola, A.; Ventura, P.J.; Navasa, M.; Cirera, J.; Reggiardo, V.; Rodés, J.

Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis

J. Hepatol. 30 (1999) 890–895

- Cohen, J.A.; Cutter, G.R.; Fischer, J.S.; Goodman, A.D.; Heidenreich, F.R.; Jak, A.J.; Kniker, J.E.; Kooijmans, M.F.; Lull, J.M.; Sandrock, A.W.; Simon, J.H.; Simonian, N.A.; Whitaker, J.N.
Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial
Arch. Neurol. 58 (2001) 961-967
- Department of health
Guidance on the routine collection of patient reported outcome measures (PROMs)
Department of health, England 2008
- Dhiman, R.K.; Chawla, Y.K.
Minimal hepatic encephalopathy
Indian J. Gastroenterol. 28 (2009) 5-16
- Die Evangelien
In: Das neue Testament
Katholisches Bibelwerk, Stuttgart 1980
- Duarte-Rojo, A.; Estradas, J.; Hernández-Ramos, R.; Ponce-de-Léon, S.; Córdoba, J.; Torre, A.
Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy
Digest. Dis. Sci. 56 (2011) 3014-3023
- Ehlert, U. (Hrsg.)
Verhaltensmedizin
Springer, Berlin (2016)

- Eid, M.; Gollwitzer, M.; Schmitt, M.
Statistik und Forschungsmethoden
Beltz, Basel (2017)

- Engel, R.R.; Satzinger, W.
Psychologische Testdiagnostik
In: H.-J. Möller, G. Laux, H.-P. Kampfhammer
Psychiatrie und Psychotherapie
Springer, Berlin (2003) 424-451

- Falkai, P. (Hrsg.)
Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen – DSM-V
Hogrefe, Göttingen (2015)

- Farivar, S.S.; Cunningham, W.E.; Hays, R.D.
Correlated physical and mental health summary scores for the SF-36 and SF-12 Health Survey, V. I
Health and quality of life outcomes 5 (2007) 54-62

- Ferenci, P.; Lockwood, A.; Mullen, K.; Tarter, R.; Weissenborn, K.; Blei, A.T.
Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th world congress of gastroenterology, Vienna, 1998
Hepatology 35 (2002) 716-721

- Fisher, J.S.; Rudiek, R.A.; Cutter, G.R.; Reingold, S.C.
The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment.
Mult. Scler. 5 (1999a) 244-250

- Fisher, J.S.; Jak, A.J.; Kniker, R.A.; Judik, R.A.; Cutter, G.R.
Administration and scoring manual for the multiple sclerosis functional composite measure (MSFC)
Demos, New York (1999b)

- Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; White, T.; Messer, M.A.
MMSE-2
Hogrefe, Göttingen (2010)

- Gad, Y.Z.; Zaher, A.A.; Moussa, N.H.; El-desoky, A.-E.E.; Al-Adarosy, H.A.
Screening für minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis
Arab. J. Gastroenterol. 12 (2011) 58-61

- Gierer, A.
Die gedachte Natur - Ursprünge der modernen Wissenschaft
Rowohlt, Reinbek (1998)

- Gitlin, N.; Lewis, D.C.; Hinkley, L.
The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis
J. Hepatol. 3 (1986) 75-82

- Goodkin, D.E.; Hertsgaard, D.; Seminary, J.
Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests
Arch. Physical Medicine and Rehabilitation 69 (1988) 850-854

- Greenhouse, S.W.; Geisser, S.
On methods in the analysis of profile data
Psychometrika 24 (1959) 95-112

- Greifeld, K. (Hrsg.)
Medizinethnologie
Reimer, Berlin (2013)

- Groeneweg, M.; Quero, J.C.; De Bruijn, I.; Hartmann, I.J.; Essink-bot, M.L.; Hop, W.C.; Schalm, S.W.

Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning
Hepatology 28 (1998) 45-49

- Hautzinger, M.; Bailer, M.; Worall, H.; Keller, F.
BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch
Huber, Bern (1995)
- Hautzinger, M.; Keller, F.; Kühner, Ch.
BDI-II Beck-Depression-Inventar
Pearson Assessment, Frankfurt (2009)
- Heinz, A.; Batra, A.
Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit
Kohlhammer, Stuttgart (2003)
- Herhaus, A.
Kapitulation: Aufgang einer Krankheit
dtv, München (1980)
- Hitzler, R.; Gross, P.; Hörner, A.
Diagnostische und therapeutische Kompetenz im Wandel
In: F. Wagner
Medizin - Momente der Veränderung
Springer, Berlin (1989)
- Hoffmann, U. (Hrsg.)
Chronische Leberkrankheiten und –zirrhose
In: Gesundheitsbericht für Deutschland
Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (1998)
- Hollinek, A.
Das Heilwissen der Mapuche in Zeiten der Globalisierung
Diplomarbeit, Wien (2009)

- Hostettler, S.; Kraft, E.; Bosshard, C.
Patient-reported outcome measures: die Patientensicht zählt
Schweiz. Ärzteztg. 99 (2018) 1348-1352

- Kappus, M.R.; Bajaj, J.S.
Assessment of minimal hepatic encephalopathy (with emphasis on computerized psychometric tests)
Clin. Liver Dis. 16 (2012) 43-55

- Kappus, M.R.; Bajaj, J.S.
Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think
Clin. Gastroenterol. and Hepatol. 10 (2012) 1208-1219

- Karenberg, A.
Das moderne Krankenhaus nimmt Formen an
In: Schott, H.
Meilensteine der Medizin
Harenberg, Dortmund (1996) 270-275

- Kawagudri, T.; Taniguchi, E.; Sata, M.
Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome in patients with liver cirrhosis
Nutr. Clin. Pract. 28 (2013) 580-588

- Kollesch, J.; Nickel, D.
Antike Heilkunst
Reclam, Stuttgart (1994)

- Lai, J.C.; Covinsky, K.E.; Dodge, J.L.; Boscardin, W.J.; Segev D.L.; Roberts, J.P.; Feng, S.
Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease
Hepatology 66 (2017) 564-574

- Lai, J.C.; Rahimi, R.S.; Verna, E.C.; Kappus, M.R.; Dunn, M.A.; McAdams-DeMarco, M.; Haugen, C.E.; Volk, M.L.; Duarte-Rojo, A.; Ganger, D.R.; O-Leary, J.G.; Dodge, J.L.; Ladner, D.; Segev, D.L.
Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study
Gastroenterology 156 (2019) 1675-1682

- Lockwood, A.H.; Weissenborn, K.; Bokemeyer, M.; Tietge, U.; Burchert, W.
Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in nonalcoholic cirrhotics
Metab. Brain Dis. 17 (2002) 29-40

- Mauchly, J.W.
Significance test for sphericity in normal n-variate distributions
Ann. Mathem. Stat. 11 (1940) 204-209

- Maurer, K.; Maurer, U.
Alzheimer – Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit
Piper, München (1998)

- McKeon, A.; Frye, M.A.; Delanty, N.
The alcohol withdrawal syndrome
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 79 (2008) 854-862

- Morfeld, M.; Kirchberger, J.; Bullinger, M.
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand
Hogrefe, Göttingen (2011)

- Morgan, M.Y.; Amodio, P.; Cook, N.A.; Jackson, C.D.; Kircheis, G.; Lauridsen, M.M.; Montagnese, S.; Schiff, S.; Weissenborn, K.
Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy
Metab. Brain Dis. 31 (2016) 1217-1229

- Nasreddine, Z.S.; Phillips, N.A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S.; Whitehead, V.; Collin, I.; Cummings, J.L.; Howard, C.
The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment
J. American Geriatrics Society 53 (2005) 695–699

- N.N.
Das seelenlose Krankenhaus – viele fühlen sich alleingelassen
Der Spiegel 19 (1978) 38-52

- Orley, J.; Kuyken, W. (eds.)
Quality of life assessment: international perspectives
Springer, Heidelberg (1994)

- Penzlin, H.
Lehrbuch der Tierphysiologie
Fischer, Stuttgart (1977) 272-273

- Petersen, R.C.
Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity
J. Internal Med. 256 (2004) 183-194

- Prasad, S.; Dhiman, R.K.; Duseja, A.; Chawla, Y.K.; Sharma, A.; Agarwal, R.
Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy
Hepatology 45 (2007) 549-559

- Ridola, L.; Cardinale, V.; Riggio, O.
The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies
Ann. Gastroenterology 31 (2018) 151-164

- Ridola, L.; Nardelli, S.; Gioia, S.; Riggio, O.
Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy
World J. Gastroenterol. 24 (2018) 5446-5453

- Romero-Gómez, M.; Boza, F.; García-Valdecasas, M.S.; García, E.; Aguilar-Reina, J.
Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy
Am. J. Gastroenterol. 96 (2001) 2718-2723

- Rosano, C.; Perera, S.; Inzitari, M.; Newman, A.B.; Longstreth, W.T.; Studenski, S.
Digit symbol substitution tests and future clinical and subclinical disorders of cognition, mobility and mood in older adults
Age and Aging 45 (2016) 688-695

- Rossetti, M.A.; Piryatinsky, I.; Ahmed, F.S.; Klinge, P.M.; Relkin, N.R.; Salloway, S.; Ravdin, L.D.; Brenner, E.; Malloy, P.F.; Levin, B.E.; Broggi, M.; Gavett, R.; Maniscalco, J.S.; Katzen, H.
Two novel psychomotor tasks in idiopathic normal pressure hydrocephalus
J. Int. Neuropsychol. Soc. 22 (2016) 341-349

- Sachs, L.
Statistische Methoden
Springer, Berlin (1982)

- Samel, G.
Tibetan Medicine: a practical and inspirational guide to diagnosing, treating and healing the buddhist way
Little, Brown and Company, London (2001)

- Schott, H. (Hrsg.)
Meilensteine in der Medizin
Harenberg, Dortmund (1996)

- Schädler, S.; Kool, J.; Lüthi, H.; Marks, D.; Oesch, P.; Pfeffer, A.; Wirz, M. (Hrsg.)
Assessments in der Rehabilitation – Band 1: Neurologie Manuelle Geschicklichkeit: Nine-Hole-Peg-Test (NHPT)
Huber, Bern (2012) 190-194

- Shawcross, D.L.; Wright, G.; Olde Damink, S.W.M.; Jalan, R.
Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy
Metab. Brain Dis. 22 (2007) 125-138

- Sidhu, S.S.; Goyal, O.; Mishra, B.P.; Sood, A.; Chhina, R.S.; Soni, R.K.
Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME trial)
Am. J. Gastroenterol. 106 (2011) 307-316

- Singh, S.; Osna, N.A.; Kharbanda, K.K.
Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review
World J. Gastroenterol. 28 (2017) 6549-6570

- Stein, W.
Kulturfahrplan
Herbig, Berlin (1976)

- Steward, C.A.; Smith, G.E.
Minimal hepatic encephalopathy
Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 4 (2007) 677-685

- Testa, M.A.; Simonson, D.C.
Assessment of quality-of-life outcomes
N. England J. Med. 334 (1996) 835-840

- The WHOQOL-Group
The world health organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the world health organization
Social Sci. Med. 41 (1995) 1403-1409

- Tischler, L.; Petermann, F.
Trail Making Test (TMT)
Zeitschr. f. Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 58 (2010) 79-81

- Trzepacz, P.T.; Tarter, R.E.; Shah, A.; Tringali, R.; Faett, D.G.; Van Thiel, D.H.
SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy
J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 6 (1994) 170-175

- Ware, J.E. Jr.; Sherbourne, C.D.
The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and
item selection
Med. Care 30 (1992) 473-483

- Weissenborn, K.
Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy
J. Clin. Exp. Hepatol. 5 (Suppl.1) (2015) 54-59

- WHO
Definition of health
WHO, New York (1948)

- Zhan, T.; Stremmel, W.
Diagnostik und Therapie der minimalen hepatischen Enzephalopathie Deutsches
Ärzteblatt 109/10 (2012) 180-187

- Ziliak, S.T.; McCloskey, D.N.
The cult of statistical significance
University of Michigan Press (2008)

Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater, dem verstorbenen Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges. Er hat mir das Thema zur Bearbeitung anvertraut und mich in das Arbeitsgebiet eingeführt. Stets hatte er ein offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen. Sein laufendes Interesse am Fortgang der Arbeit und seine wohlwollende Anteilnahme daran waren mir eine große Hilfe.

Für vielfältige und umfangreiche Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Daniel Zeller, der die Leitung der Studie von Herrn Prof. Müllges nach dessen Tod übernommen hat, sowie bei Herrn Peter Pawlakowitsch und Frau Julia Nentwich von der Klinik für Neurologie.

Herrn PD Dr. med. Oliver Götze danke ich für die Rekrutierung der Studienteilnehmer.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Monika Wosar bedanken, die Termine organisiert hat und ohne die ein reibungsloser Ablauf des Testalltags nicht möglich gewesen wäre.

Mein größter Dank gilt meinem Schwiegervater Dr. rer. nat. Matthias Grohmann, der viele Jahre lang enger Mitarbeiter des Pharmakologen U. Trendelenburg gewesen ist. Er hat seine wissenschaftliche Expertise großzügig mit mir geteilt und mich am Ende als engagierter Korrekturleser unterstützt.

Frau Sylvia Leimeister danke ich für die großzügige Unterstützung bei der Erstellung der Graphiken und Diagramme.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Sabine, die viele Entbehrungen und Kompromisse hinnehmen musste.

Meinen Eltern danke ich für ihre immerwährende Unterstützung und ein Leben voller Freiheit und offener Türen.