

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**„Eignet sich die kritische Flimmerfrequenz zur Diagnose einer minimal
hepatischen Enzephalopathie?“**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Marlies Göser
aus Rotthalmünster**

Würzburg, den 09.05.2023

Referent: Prof. Dr. med. Daniel Zeller

Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Geier

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie und Jakob

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Hepatitis und Leberzirrhose.....	1
1.1.1 Ätiologie	1
1.1.2 Komplikationen und Prognose	2
1.2 Minimale hepatische Enzephalopathie (mHE)	3
1.2.1 Ätiologie	3
1.2.2 Pathophysiologie	4
1.2.3 Klinik.....	5
1.2.4 Diagnostik.....	7
1.2.5 Therapie	8
1.3 Fragestellung	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Ethikvotum	10
2.2 Stichprobe.....	10
2.3 Stichprobenbeschreibung.....	12
2.4 Material.....	13
2.5 Methoden	13
2.5.1 Labor.....	14
2.5.2 Model of End Stage Liver Disease (MELD)	14
2.5.3 Child-Pugh-Score	14
2.5.4 Beck-Depression-Inventar (BDI)	15
2.5.5 Short-Form-36 (SF-36).....	16
2.5.6 Kritische Flimmerfrequenz (CFF)	17
2.5.7 Psychometrischer hepatischer Enzephalopathie-Score (PHES).....	18
2.5.7.1 Number Connecting Test (NCT) A und B	19
2.5.7.2 Digit Symbol Test (DST)	20
2.5.7.3 Serial Dotting Test (SDT).....	20
2.5.7.4 Line Drawing Test (LDT)	20
2.5.8 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).....	21
2.5.8.1 Alertness	22
2.5.9 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Dropouts	23

3.2 Prävalenz der minimal hepatischen Enzephalopathie (mHE) im Studienkollektiv..	24
3.3 Deskriptive Darstellung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF)	26
3.4 Zusammenhänge mit der kritischen Flimmerfrequenz (CFF)	26
3.4.1 Labor.....	27
3.4.2 Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score.....	28
3.4.3 Child-Pugh-Score	30
3.4.4 Beck-Depression-Inventar (BDI)	30
3.4.5 Short-Form-36 (SF-36).....	32
3.4.6 Psychometrischer hepatischer Enzephalopathie-Score (PHES).....	33
3.4.7 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Alertness.....	34
3.4.8 Zusammenfassung der Korrelations-Ergebnisse	36
4 Diskussion	37
4.1 Prävalenz der minimal hepatischen Enzephalopathie (mHE) im Studienkollektiv..	37
4.2 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit dem psychometrischen hepatischen Enzephalopathie-Score (PHES).....	38
4.3 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).....	39
4.4 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der Lebensqualität	40
4.5 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit Leberfunktionsparametern	41
4.6 Limitationen	42
4.7 Schlussfolgerung	43
4.8 Ausblick.....	44
5 Zusammenfassung	46
6 Literaturverzeichnis	47
Appendix	55
I Abkürzungsverzeichnis	55
II Abbildungsverzeichnis.....	58
III Tabellenverzeichnis	59
IV Danksagung	60
V Lebenslauf.....	60

1 Einleitung

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine gefürchtete Komplikation der Leberzirrhose. Sie manifestiert sich bei 80 % der stationären Aufenthalte von Zirrhotikern/Zirrhotikerinnen, bleibt allerdings in mehr als der Hälfte der Fälle durch eine geringgradige klinische Manifestation unentdeckt (Labenz et al., 2017). Dennoch können auch in diesen Fällen schwerwiegende Konsequenzen drohen. Nach Manifestation beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate ohne therapeutische Intervention lediglich 15 % (Jepsen et al., 2010). Umso wichtiger ist es, die HE auch in ihrer minimalen Ausprägung (mHE) zuverlässig diagnostizieren und behandeln zu können. Zu diesem Zweck wurden in den vergangenen 30 Jahren verschiedene Tests entwickelt und im Laufe der Zeit angepasst. Diese Arbeit zielt darauf ab, einige dieser Methoden zur Erfassung einer mHE miteinander zu vergleichen, um ihre Validität und Praktikabilität im klinischen Alltag zu eruieren und es so zu ermöglichen, zuverlässig und schnell gefährdete Patienten/Patientinnen zu screenen.

1.1 Hepatitis und Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose ist das Endstadium eines langjährigen Prozesses, der durch einen chronischen Entzündungszustand geprägt ist. Der Fortschritt der Fibrosierung ist irreversibel und schränkt die physiologische Funktion der Leber in erheblichem Ausmaß ein.

Die Prävalenz der Leberzirrhose in Deutschland liegt bei 300 000 bis 400 000, die Mortalität jährlich bei circa (ca.) 20 000 Menschen, Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Riemann, 2008).

1.1.1 Ätiologie

Die Hauptursachen einer Leberzirrhose bestehen in Deutschland in einer alkohol- oder nahrungsbedingten Steatohepatitis oder einer chronischen Virushepatitis. Zudem sind immunologische, medikamentös-toxische sowie Stoffwechselerkrankungen, Cholestase, venöser Rückfluss und idiopathische Prozesse als Ursache bekannt.

Der häufigste Grund mit einer Prävalenz von 4 % liegt in der, mit dem metabolischen Syndrom vergesellschafteten, nichtalkoholischen Fettleber. 20 % hiervon entwickeln eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) und 10 % aus dieser Kohorte eine Zirrhose.

Ein Alkoholkonsum von 20 Gramm (g) (Frauen) beziehungsweise (bzw.) 60 g (Männer) reinem Alkohol pro Tag in Kombination mit einer erhöhten genetischen Vulnerabilität

begünstigt die Entstehung von Parenchymnekrosen und Fibrosierung, die wiederum durch Entzündungsprozesse weitere Nekrosen hervorrufen.

Eine Hepatitis B chronifiziert in 10 bis 20 % der Fälle. Ca. 20 % gehen innerhalb von fünf Jahren in eine Zirrhose über. Ursächlich ist in diesem Bezug die zytotoxische Wirkung von T-Zellen. Liegt außerdem eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus vor, ist die Chronifizierungsrate deutlich erhöht, in sechs Jahren sind dann ca. 60 % von einer Zirrhose betroffen. Dies liegt in der zusätzlich zytotoxischen Wirkung des Hepatitis-D-Virus begründet. Auch das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist zytotoxisch, bei chronischer Erkrankung liegt die Zirrhoserate bei 20 bis 50 %. Eine Zirrhose wird durch lange Infektionsdauer und hohen BMI begünstigt (Riemann, 2008).

1.1.2 Komplikationen und Prognose

Das chronische Fortschreiten bedingt eine weitere Verschlechterung der klinischen Situation mit einem Übergang von kompensierter zu dekomensierter Leberzirrhose bei 2 bis 7 % pro Jahr. Durch systemische Inflammation, portale Hypertension und Leberversagen folgen eine Einschränkung der Lebensqualität sowie eine hohe Hospitalisierungsrate und Mortalität (Ginès et al., 2021; Roehlen et al., 2020). Es erfolgt eine Einteilung in fünf Schweregrade: Erstens das kompensierte Stadium mit einer Mortalität von 1 %, zweitens das kompensierte Stadium mit vorliegenden Varizen mit einer Mortalität von 4 %, drittens das dekomensierte Stadium mit Aszites mit einer Mortalität von 20 %, viertens das dekomensierte Stadium mit gastrointestinaler Blutung mit einer Mortalität von 57 % und fünftens das dekomensierte Stadium mit Infektion oder renaler Insuffizienz mit einer Mortalität von 67 % pro Jahr. Tritt das Organversagen akut ein, ist die Mortalität deutlich höher als bei chronischer Entwicklung. Sie beträgt dann ca. 30 % (Tsochatzis et al., 2014). Weltweit ist die Zirrhose die vierzehnthäufigste Todesursache, in Europa sogar die vierthäufigste. Dazu tragen Komplikationen wie das hepatozelluläre Karzinom, Ösophagusvarizenblutung, HE, Aszites, spontane bakterielle Peritonitis, Hepatosplenomegalie, Stauungsgastritis, Panzytopenie, hepatorenales und -pulmonales Syndrom bei (Li et al., 2018; Roehlen et al., 2020; Tsochatzis et al., 2014).

Ein unabhängiger Risikofaktor für Dekompensation sind Fettleibigkeit und niedriges Serumalbumin; für Leber-assoziierte Mortalität sind es das metabolische Syndrom und Insulinresistenz. Fettleibigkeit kann außerdem das Auftreten von Zirrhose bei alkoholischer

Ätiologie begünstigen, und das metabolische Syndrom kann die Schwere der Fibrose verstärken. Zudem können Alkoholkonsum und Rauchen bei Lebererkrankungen verschiedener Genese das Fortschreiten der Krankheit befördern (Tsochatzis et al., 2014).

1.2 Minimale hepatische Enzephalopathie (mHE)

Mit einer Prävalenz von 22 % bis 74 % ist die mHE eine der häufigsten Komplikationen bei Leberzirrhose. Sie ist definiert durch reversible milde kognitive Einbußen, die nur durch spezielle neuropsychometrische Tests identifiziert werden können, den Alltag der Betroffenen jedoch deutlich beeinflussen (Zhan & Stremmel, 2012). Die schwankenden Angaben zur Epidemiologie der Erkrankung liegen in der unauffälligen klinischen Präsentation, uneinheitlichen Definitions- und Messmethoden und in der Untersucherabhängigkeit begründet (Bajaj et al., 2007; Dhiman & Chawla, 2008).

1.2.1 Ätiologie

Eine mHE kann im Rahmen einer Leberzirrhose, eines akuten Leberversagens, einer Pfortaderthrombose oder eines portosystemischen Shunts entstehen. Prädestinierend für eine mHE sind vor allem (v.a.) das Alter, die Höhe des Child-Pugh-Scores, das Vorliegen von gastroösophagealen Varizen, ein Zustand nach overter HE (oHE) und eine alkoholische Ätiologie der Leberzirrhose (Dhiman & Chawla, 2008; Zhan & Stremmel, 2012).

Unabhängig davon beeinträchtigen auch die Auslöser der chronischen Lebererkrankung, wie Alkohol, NASH und Hepatitis, die Hirnfunktion. Auch Diabetes begünstigt einen Progress zur mHE. Alkohol verstärkt die Symptomatik durch zusätzliche strukturelle Schädigung des Hirns. NASH-Betroffene weisen ein kleineres Hirnvolumen und einen gestörten Ablauf des Harnstoffzyklus mit Anstieg von Serumammoniak auf, zudem besteht eine chronische Neuroinflammation. Ebenfalls von Neuroinflammation betroffen sind HCV-Infizierte, unabhängig von der Schwere der Lebererkrankung liegen hier gehäuft Depressionen, Aufmerksamkeitsdefizite und Fatigue vor. Diabetiker/Diabetikerinnen und ältere Menschen sind geprägt von zerebrovaskulären Veränderungen, systemischer Inflammation, oxidativem Stress und Alterungsprozessen der Zellen (Rose et al., 2020).

1.2.2 Pathophysiologie

Grundlage der Entstehung einer HE ist das Zusammenspiel aus systemischer Inflammation und Hyperammonämie.

Der Ammoniakspiegel ist abhängig von der Produktion durch die Darmflora und die Entgiftung durch die Leber. Auch die Herstellung von Glutamin durch die Fusion von Ammonium und Glutamat mithilfe der Glutamin-Synthetase in Muskeln, Nieren und Astrozyten beeinflussen die Konzentration im Blut, weshalb Sarkopeniker/Sarkopenikerinnen häufiger von einer HE betroffen sind. Das Kation des Ammoniak-Moleküls kann ohne Schwierigkeit die Blut-Hirn-Schranke (BHS) und Zellmembranen überwinden und führt durch die Erzeugung von Glutamin zu einer osmotischen Schwellung der Zellen, oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion, Entzündung sowie Änderung des Membranpotenzials und des pH-Wertes. Einige dieser Prozesse können durch eine Behinderung des Citratzyklus, mit verminderter Adenosintriphosphat-Produktion und somit geringerer Energieversorgung und ausgleichend erhöhtem Lactatspiegel mit pH-Senkung, erklärt werden. Glutamaterge und GABAerge Reizweiterleitungen überwiegen. Bei einem chronischen Voranschreiten können die Astrozyten die Entstehung eines Ödems bis zu einem gewissen Grad durch kompensatorische Mechanismen verhindern, bei akutem Leberversagen ist dies nicht möglich, es entstehen *Alzheimer-Typ-2-Astrozyten*. Die Konzentration des Ammoniaks im Kreislauf korreliert allerdings nicht mit dem Ausmaß der HE, was eine unterschiedliche Sensibilität durch verschiedene andere Einflussfaktoren nahelegt (Butterworth, 2019; Reichenbach et al., 1995; Rose et al., 2020; Rudler et al., 2021).

Durch die Zerstörung der Leberzellen und durchwandernde Infektionen entsteht eine *Systemic Inflammatory Response*. Es werden Zytokine und Immunmodulatoren in die Blutbahn abgegeben, wie etwa Tumor-Nekrose-Faktor alpha, Interleukin-1 β und -6. Dieser Signalweg ermöglicht es, mithilfe oxidativen Stresses, zerebrovaskulären Endothelzellen wiederum größere Mengen von Ammoniak über die BHS zu transportieren. Zusätzlich zur systemischen, spielt auch die Neuroinflammation einen großen Faktor. Aktivierte Mikroglia konnte v.a. im Bereich des anterioren cingulären Cortex, einem Zentrum der Aufmerksamkeitskontrolle, nachgewiesen werden (Butterworth, 2019; Rose et al., 2020). Andere Faktoren, die zusätzlich auf das Gehirn einwirken und den Ammoniak-Effekt verstärken, sind Metalle, Elektrolytverschiebungen, Gallensäuren und das lymphatische System. Mangan reichert sich in den Basalganglien an und erzeugt Parkinson-ähnliche

Symptome, ein Mangel an Zink wiederum erschwert antioxidative Mechanismen. Eine bei Leberzirrhose vorliegende Verdünnungshyponatriämie begünstigt die Entstehung eines Hirnödems. Der vermehrte Anfall von Gallensäuren durch einen gestörten enterohepatischen Kreislauf fördert den Übertritt über die BHS und verstärkt dort die Neuroinflammation. Außerdem konnte eine Dysfunktion der reinigenden Wirkung von Glia und lymphatischem System nachgewiesen werden, die eine Ansammlung von Schadstoffen ermöglicht (Butterworth, 2019; Rose et al., 2020; Rudler et al., 2021). Länger anhaltende oder wiederkehrende HE-Episoden können verschiedensten Triggern geschuldet sein; dazu zählen Infektionen, erhöhte Proteinaufnahme über die Nahrung, gastrointestinale Blutungen, Störung des Mikrobioms, Obstipation, Durchfall und Erbrechen, Hypokaliämie, Alkalose, Sedativa, Diuretika, Hypoxie, Anämie, Hypotension oder Exsikkose (Ferenci, 2017).

1.2.3 Klinik

Nach ihrer Dauer kann die HE in episodisch, wiederkehrend oder persistierend unterteilt werden. Des Weiteren werden nach Symptomatik fünf Grade nach *West Haven* (WH) oder overt bzw. covert nach der *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) unterschieden (Ferenci et al., 2002; K. Weissenborn, 2019).

Die mHE ist durch Fehlen von Pathologika in der klinisch-neurologischen Untersuchung bei gleichzeitigem Vorliegen auffälliger neuropsychiatrischer Tests gekennzeichnet (vgl. Tabelle 1). Grad I nach WH sollte auch klinisch reproduzierbare kognitive Probleme, beginnende Persönlichkeitsveränderungen und eine Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus aufweisen, geht allerdings nicht mit einer quantitativen Bewusstseinsminderung einher. Die zuverlässigste und therapeutisch wichtigste Unterscheidung der Grade II bis IV beinhaltet die Abnahme des quantitativen Bewusstseins. Diesen Aspekt rückt die ISHEN mit ihrer vereinfachten Einteilung in covert (cHE) und oHE, definiert durch Desorientierung oder Asterixis, in den Vordergrund (Vilstrup et al., 2014; K. Weissenborn, 2019).

Die WH-Kriterien beleuchten die Aspekte Bewusstsein, Intellekt, neuromuskuläre Zeichen und Verhalten. Da diese jedoch subjektiv bewertet werden, unterliegt die Einteilung der Wahrnehmung des Untersuchenden. Um dies auszugleichen sind neuere Skalen erarbeitet worden, die objektivierbare Fragen stellen. Dazu zählt der *Hepatic Encephalopathy*

Scaling Algorithm und die *Clinic Hepatic Encephalopathy Staging Scale*, die eine Abstufung in neun Unterpunkte ermöglicht (Córdoba & Mínguez, 2008).

Extrapyramidale und zerebelläre motorische Störungen können in jedem Stadium (außer der mHE) auftreten und geben somit keinen Aufschluss über die Schwere der HE. Häufig ist hier die sogenannte Asterixis zu beobachten, ein *flappingTremor* v.a. der Hände, der eigentlich einem wiederholten kurzen Tonusverlust entspricht.

Tabelle 1: klinische Einteilung der HE nach WH und ISHEN, modifiziert nach Vilstrup et al. 2014

WH	ISHEN	Klinik
minimal/ 0°	covert	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Auffälligkeiten in klinischer Untersuchung • Störung von: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Aufmerksamkeit ⇒ Geschwindigkeit von Informationsprozessierung ⇒ visuell-räumlicher Wahrnehmung ⇒ Feinmotorik ⇒ Kurzzeitgedächtnis
I°		<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Bewusstseins Einschränkung • Angst oder Freude • Störung bei Addition/Subtraktion • Aufmerksamkeitsdefizit
II°	overt	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolenz • Persönlichkeitsveränderung • unangebrachtes Verhalten • Verlust zeitlicher Orientierung
III°		<ul style="list-style-type: none"> • Stupor • Verwirrung • Desorientierung • eigenartiges Verhalten • Reaktion auf Reize erhalten
IV°		Koma

Großteils gilt die HE als reversibel, zum Teil (z.T.) konnten aber auch persistierende Beschwerden nach Lebertransplantation nachgewiesen werden. Jede Episode einer oHE erhöht prognostisch das Risiko einer weiteren Episode und die Mortalität, wobei letztere besonders durch höhergradige HE gesteigert wird (Vilstrup et al., 2014; K. Weissenborn, 2019). Auch die mHE konnte als unabhängiger Risikofaktor für gesteigerte Mortalität bei Leberzirrhotikern/-zirrhotikerinnen identifiziert werden (Ampuero et al., 2015; Hanai et al., 2019).

1.2.4 Diagnostik

Die HE in allen ihren Ausprägungsgraden wird als ein kontinuierliches Spektrum mit gleicher Pathogenese angesehen. Ziel ist es, mit einem simplen, günstigen und schnellen Test die jeweiligen Abstufungen möglichst genau zu ermitteln.

Generell bestehen neurophysiologische und psychometrische Testmöglichkeiten. Um eine mHE detektieren zu können, sollen laut ISHEN mindestens zwei ihrer verschiedenen Domänen durch Tests abgedeckt werden. Wird in beiden ein Ergebnis schlechter als die zweite alters- und bildungskorrigierte Standardabweichung (SD) erzielt, gilt die Diagnose als gesichert. Diese Tests können auch in Form einer Testbatterie zu einem Diagnostiktool zusammengefasst werden. Allerdings sollten differentialdiagnostische alternative Erklärungen der Testergebnisse ausgeschlossen bzw. verstärkende Komorbiditäten in Betracht gezogen werden. Für eine dementielle Entwicklung eignet sich etwa ein *Mini-Mental-Status-Test* oder das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) zur Überprüfung. Verlangsamungen der Hirnfunktion treten unter anderem (u.a.) auch bei fortgesetztem Alkoholkonsum, Sedativa oder psychiatrischer Medikation auf.

Aufgrund der hohen Prävalenz der mHE unter chronisch Leberkranken stellt sich die Frage, ob eine generelle Testung im Krankenhaus erfolgen sollte. Abhängig von Symptomen, Ressourcen und Konsequenzen kann auch eine konservativere Patienten-/ Patientinnenauswahl stattfinden. War das Ergebnis für mHE negativ, sollte nach sechs Monaten eine erneute Evaluation stattfinden (Rudler et al., 2021; Vilstrup et al., 2014; K. Weissenborn, 2019; Zhan & Stremmel, 2012).

Im Folgenden werden einige mögliche diagnostische Anwendungen aufgelistet. Eine genauere Beschreibung der für diese Studie verwendeten Tests findet sich im Methodenteil. Zur Diagnostik verwendet werden können: Der *psychometrische hepatische Enzephalopathie-Score* (PHES), die kritische Flimmerfrequenz (CFF), die *Continuous Reaction*

Time, der *Inhibitory Control Test*, der *Stroop Test*, *Scan Test*, die *Cognitive Drug Research* Testbatterie, die *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* und Elektroenzephalographie (EEG). Nach Möglichkeit sollte der PHES mit einem computergestützten oder einem neurophysiologischen Verfahren kombiniert werden (Vilstrup et al., 2014; K. Weissenborn, 2019).

Zusätzliche Informationen lassen sich über die Bildgebung mit Magnetresonanztomographie und Single-Photon-Emissionstomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie gewinnen; diese sind allerdings weder pathognomonisch für HE, noch lässt sich der Schweregrad bestimmen. Die Rolle des Ammoniakspiegels ist als untergeordnet zu betrachten. Er hat zwar einen hohen negativ prädiktiven Wert und dient somit dem Ausschluss einer HE, ein erhöhter Wert korreliert aber nicht mit der Schwere der HE. Hinzu kommt, dass die präklinischen Bedingungen hohe Ansprüche an die medizinische Logistik stellen und daher kaum flächendeckend praktikabel sind (Rose et al., 2020; K. Weissenborn, 2019; Zhan & Stremmel, 2012).

1.2.5 Therapie

Eine generelle Therapieempfehlung zur Behandlung der mHE oder cHE liegt bisher noch nicht vor. Einige Studien konnten nachweisen, dass die Basistherapie der oHE, bestehend aus Lactulose und ggf. Rifaximin, positive Effekte bei mHE erzielt. Diese Studien sind allerdings untereinander aufgrund unterschiedlicher Diagnostik und Messkriterien kaum vergleichbar, waren nicht verblindet oder hatten geringe Fallzahlen. Dennoch lassen die z.T. positiven Ergebnisse auf eine Prävention schwerwiegender Folgeerkrankungen hoffen. Um diese Annahme weiter zu evaluieren, werden in Zukunft größer angelegte, randomisierte Studien stattfinden müssen. Die Vermeidung auslösender Faktoren bleibt dabei weiterhin das Hauptziel, eine Therapie kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung erwogen werden (Rose et al., 2020; Vilstrup et al., 2014; Zhan & Stremmel, 2012).

Lactulose konnte als einziger Wirkstoff sowohl eine Reduktion des mHE-Ausmaßes erreichen, als auch die Konvertierung in eine oHE verhindern und zusätzlich die gesundheitsassoziierte Lebensqualität verbessern (Dhiman et al., 2016; Prasad et al., 2007). Rifaximin konnte ebenfalls die mHE und die Lebensqualität verbessern (Sidhu et al., 2011).

Lactulose erzeugt als nicht-resorbierbares Disaccharid eine Laxans-Wirkung, senkt den pH-Wert im Dickdarm und reguliert das Mikrobiom. Dadurch wird die Aufnahme von

Eiweiß, Glutamin und Ammoniak signifikant verringert. Das ebenfalls kaum resorbierbare Antibiotikum Rifaximin soll auch die Balance im Mikrobiom wiederherstellen und so die Ammoniakproduktion minimieren. Mehrere andere therapeutische Maßnahmen können bei oHE im Zuge einer Therapierefraktärität angewendet werden, u.a. L-Ornithin-L-Aspartat, Probiotika, fäkale Mikrobiota-Transplantation, Albumin, verzweigtkettige Aminosäuren, Embolisation portosystemischer Shunts, Flumazenil und Glycerylphenylbutyrat. Für die Behandlung einer mHE haben sie vorerst keine Bedeutung (Rose et al., 2020; Rudler et al., 2021; Vilstrup et al., 2014; Zhan & Stremmel, 2012).

1.3 Fragestellung

Aus den schwerwiegenden prognostischen Konsequenzen und der Beeinträchtigung des Alltags, der Lebensqualität und der Berufsausübung gepaart mit der Verbesserung und Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten ergibt sich die Konsequenz, dass die mHE einer zuverlässigen und einfach durchzuführenden Diagnostik bedarf. Weithin gilt hierfür der PHES als Goldstandard, doch auch hier wurden Limitationen aufgezeigt. So konnten Patienten/Patientinnen mit beginnenden motorischen Störungen nicht zuverlässig detektiert werden (Gimenez-Garzo et al., 2017). Diese Arbeit stellt daher folgende Fragen:

- i) Wie hoch ist die Prävalenz der mHE in einem Studienkollektiv aus Patienten mit Lebererkrankung, aber ohne oHE?
- ii) Korreliert die CFF mit verschiedenen beschreibenden und diagnostischen Methoden der mHE?
- iii) Eignet sich die CFF mit ausreichender Genauigkeit zur Detektion einer mHE?

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Das positive Ethikvotum für den Ablauf der Studie mit der Antragsnummer AZ-227/15 liegt vor.

2.2 Stichprobe

Es handelt sich um eine explorative prospektive Kohortenstudie.

Es wurden 100 Patienten/Patientinnen im Zeitraum vom 15.01.2016 bis zum 15.06.2020 am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) rekrutiert. Aufgrund der Covid-19-Pandemie und den folgenden Schutzmaßnahmen konnten im Zeitraum vom 16.03. bis 07.06.2020 keine Testungen stattfinden. Die Testungen wurden regulär durch insgesamt acht Doktoranden/Doktorandinnen in einem ruhigen, separaten Zimmer ab neun Uhr morgens durchgeführt und dauerten, je nach Versuchsperson, zweieinhalb bis drei Stunden. Während eines Termins war ein einziger Tester/eine einzige Testerin mit der Durchführung betraut, zwischen den Terminen konnte die Bezugsperson wechseln.

Die Versuchspersonen mit Leberzirrhose oder Virushepatitiden wurden aus der Hepatologie des UKW rekrutiert, zum größten Teil auf der hepatologischen Station *M84*, aber auch aus der ambulanten Sprechstunde. Oft wurde im Rahmen eines stationären Aufenthalts erstmals getestet. Vor der Teilnahme erfolgte eine Aufklärung über die freiwillige Zusage, den Ablauf der Studie, den Datenschutz und die Ausstiegsmöglichkeit ohne Angabe von Gründen.

Durch die Rekrutierung am UKW lag auch der geographische Schwerpunkt der Teilnehmer/Teilnehmerinnen, mit wenigen Ausnahmen, im erweiterten Gebiet Unterfranken und den Grenzregionen Hessens und Baden-Württembergs.

Pro Versuchsperson wurden vier Testungen im Abstand von sechs Monaten angesetzt, wobei bei der Terminfindung eine Abweichung von maximal drei Monaten vom geplanten Termin möglich war. Eine telefonische Terminvereinbarung wurde pro Testung maximal einen Monat lang versucht. War dies nicht möglich, so wurde der Termin als *nicht stattgefunden* eingetragen.

Eingeschlossen wurden Patienten/Patientinnen mit einer Leberdysfunktion aufgrund von Leberzirrhose oder akuter Hepatitis. Es musste eine Selbstversorgung mit einem Kar-

nofsky-Index von 100 % bestehen und kognitive Alltagsleistungen mussten ohne Hilfeleistung allein bewältigt werden. Alle Personen mussten für die neurologischen und funktionellen hepatologischen Untersuchungen, nach ausführlicher Aufklärung, ihr informiertes schriftliches Einverständnis erklären. Der Ausstieg war jederzeit, ohne Nennung von Gründen, möglich.

Ausgeschlossen waren Patienten/Patientinnen mit klinischen bzw. zusatzdiagnostisch verifizierten andersartigen Hirnfunktionsstörungen, mit Morbus Wilson, mit behandlungsbedürftiger bzw. nicht ausreichend behandelter Depression, mit Malignom oder unter Chemotherapie, mit HIV-Infektion, bei fortgesetztem Alkoholmissbrauch, bei Zustand nach transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt-Anlage bzw. portosystemischem Shunt und nach Lebertransplantation, bei Einnahme von Sedativa, bei schwerer unkorrigierbarer Sehstörung, bei einer relevanten Feinmotorikstörung der Gebrauchshand aus beliebigem Grund und bei einer Belastbarkeit im Sitzen von weniger als 60 Minuten.

2.3 Stichprobenbeschreibung

Die Heterogenität der Versuchspersonengesamtheit wird in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Baselinecharakteristika der Stichprobenpopulation. k.A.= keine Angabe, m= männlich, MD= Median, MW= Mittelwert, w= weiblich, y=Jahre

Deskriptivum	Gesamt (n=100)
Geschlecht [%]	
w	35
m	65
Alter [y]	
MW	56,2
MD	58
SD	12,8
Bildungsgrad [%]	
Abitur	24
Fachabitur	2
Realschule	30
Hauptschule	25
Volksschule	12
Sonderschule	1
k.A.	6
Ausbildungsjahre	
MW	13,6
MD	12,5
SD	3,0
SF-36 physisch [%]	
MW	40,2
MD	40,7
SD	10,6
MELD-Score	
MW	15,0
MD	14,0
SD	6,8
Dropouts	4
Child-Pugh-Score [%]	
A	40
B	25
C	19
k.A.	16
Alkoholkonsum [%]	
aktuell	25,5
abstinent	59,2
nie	15,3

2.4 Material

Folgende Materialien fanden bei Generierung, Speicherung und Verarbeitung der Daten Gebrauch:

- Excel 2010 von Microsoft Office
- HEPAtonorm™-Analyzer
- MELD-Scoring mit Rechner von *Labor Limbach*
- MoCA-DinA4-Kopiervorlage auf Englisch mit deutscher Übersetzung
- Neunloch-Stecktest
- Notebook und zwei extern angeschlossene Tasten
- PHES Kopiervorlagen und Auswertungsschablone plus Scoring auf www.redeh.org
- Psytest Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP) auf USB-Stick
- Short-Form-36* (SF-36) Kopiervorlagen auf Deutsch
- Stoppuhr
- Turm von London* Bau-Set mit Anleitung

2.5 Methoden

Im Folgenden werden diejenigen Testverfahren zur Erhebung einer mHE beschrieben, die zur Auswertung dieser Dissertation herangezogen wurden. Zusätzlich in der Studie verwendete Tests werden lediglich erwähnt.

Begonnen wurde jede Testung mit einer speziell hepatischen und einer allgemein (allg.) internistischen und chirurgischen Anamnese. Dazu zählte auch eine Suchtmittel- und Medikamentenanamnese. Im Weiteren fanden das *Beck-Depressions-Inventar* (BDI), der SF-36-Test, der MoCA-Test und der PHES statt, gefolgt vom *Neunloch-Stecktest*, der CFF, dem *Turm von London* und der TAP am Computer. Zudem wurden ein EEG und eine Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) durchgeführt.

All diese Tests dienen der Diagnostik einer mHE bzw. dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen, wie zum Beispiel (z.B.) einer kognitiven Einschränkung durch Depression oder Demenz.

2.5.1 Labor

Zunächst wurde eine Laboruntersuchung des peripher venösen Bluts nach mindestens acht Stunden Essenskarenz vorgenommen. Dabei wurde ein Basislabor aus Elektrolyten, Leberfunktionsparametern, kleinem Blutbild, Gerinnungs- und Entzündungswerten abgenommen und mit konventionellen Verfahren unter *good laboratory practice* analysiert.

2.5.2 Model of End Stage Liver Disease (MELD)

Hiermit ließ sich auch der *Model of End Stage Liver Disease Score* (MELD) aus Serumkreatinin, -natrium, -gesamtbilirubin und *International Normalized Ratio* (INR) errechnen. Er gilt bei Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung als zuverlässiger Prädiktor der Dreimonats-Mortalität und wird daher bei der Listung für Lebertransplantationen als Parameter der Dringlichkeit verwendet (Kamath & Kim, 2007).

Die Formel geht auf Mitarbeitende der *MAYO*-Klinik zurück und gilt ab zwölf Jahren. Sie lautet folgendermaßen: $MELD_I = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 * \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$. Alle Serumkreatininwerte größer 4 Milligramm (mg) pro Deziliter (dl) werden als 4 mg/dl eingesetzt.

Wir verwendeten den im Internet frei zugänglichen Rechner des *Labors Limbach*, der auf einer Modifikation durch das *United Network for Organ Sharing* beruht. Hiernach werden seit 2016 MELD-Werte über elf in eine zweite Formel eingefügt: $MELD_{II} = MELD_I + 1,32 * (137 - Na) - [0,033 * MELD_I * (137 - Na)]$. Serumnatriumwerte unter 125 Millimol (mmol) pro Liter (l) werden auf 125, Werte über 137 mmol/l auf 137 gesetzt. Fand in der vorherigen Woche mindestens zweimal eine Dialyse statt, wird der Serumkreatininwert auf 4 mg/dl veranschlagt (Kamath & Kim, 2007). Die erreichbaren Werte liegen zwischen 6 und 40.

2.5.3 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score dient ebenfalls der Einteilung der Leberzirrhose in Schweregrade. Hierfür werden sowohl Labor-, als auch klinische Werte in drei Abstufungsgraden mit ein bis drei Punkten erfasst. Dazu zählen folgende Fünf: Serumalbumin in g/dl, Bilirubin in mg/dl, Quick oder INR, Aszites im Ultraschall und der Grad der Enzephalopathie. Durch die Summation der einzelnen Punktwerte wird eine Gesamtpunktzahl von fünf bis 15 erreicht, die wiederum Auskunft über die Ein-Jahres-Überlebensrate geben. Das Sta-

dium *Child A* (fünf bis sechs Punkte) entspricht 100 %, *B* (sieben bis neun Punkte) entspricht 85 % und *C* (zehn bis 15 Punkte) entspricht 35 % (Pugh et al., 2005) Ein-Jahres-Überlebensrate. Durch die Verwendung zweier klinischer Parameter ist dieser Score anfällig für Schwankungen zwischen verschiedenen Untersuchenden und wird durch Gabe von Lactulose und Diuretika beeinflusst. Nachdem die Wertigkeit des MELD und Child-Pugh-Scores von den individuellen Begebenheiten der Patienten/Patientinnen abhängt, wurden in dieser Studie beide errechnet und in die Auswertung einbezogen (Peng et al., 2016).

2.5.4 Beck-Depression-Inventar (BDI)

Der Name des BDI ist auf die Entwicklung durch A.T. Beck et al. im Jahre 1961 zurückzuführen und er hat sich seitdem als bewährtes Assessment auch für heterogen zusammengesetzte Versuchspersonengruppen etabliert. Bei unserer Arbeit verwendeten wir den 1996, in Anlehnung an die Depressionskriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*, weiterentwickelten BDI II, der seinerseits eine hohe Sensitivität und Spezifität bezüglich der Detektierung einer Depression aufweist (Wang & Gorenstein, 2013).

Durch die überarbeitete Version konnte eine Verbesserung der Inhaltsvalidität sowie die Eignung zur Einteilung in Schweregrade und Erfassung von Veränderungen innerhalb eines Individuums erzielt werden. Das Ergebnis ist zudem unabhängig von Alter, Geschlecht und Schulbildung. Durch standardisierte Auswertung sind Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität gewährleistet (Kühner et al., 2007).

Mithilfe von 21 Fragen und jeweils vier Beantwortungsmöglichkeiten soll eine depressive Erkrankung erfasst und nach ihrer Schwere abgestuft werden. Die Beantwortung führen die Versuchspersonen selbstständig und ohne zeitliche Limitation aus, wobei jede Frage beantwortet werden muss. Der Selbsteinschätzung, bezogen auf die zurückliegenden zwei Wochen, werden je Frage Punkte von null bis drei zugeordnet, deren Summe den Schweregrad der Depression bestimmt. Die Gesamtpunktzahl reicht von null bis 63 (Luty & O'Gara, 2006).

Ein Ergebnis von mehr als 28 Punkten kennzeichnet dabei ein schweres, 20-28 ein mittelgradiges, 13 bis 19 ein leichtes depressives Syndrom. Unter 13 Punkten kann eine subklinische, remittierte bzw. fehlende Depression angenommen werden (Kühner et al., 2007).

2.5.5 Short-Form-36 (SF-36)

Im Anschluss folgte der SF-36. Mit ihm sollen, in Selbstreflexion ermittelte, subjektive Faktoren wie Lebensqualität und Erwartungen in die Beurteilung von objektivierbaren Therapieergebnissen einfließen und so die Sicht des Patienten/der Patientin in den Mittelpunkt gestellt werden. Außerdem soll durch die verkürzte Version des Fragenkatalogs des *RAND Health Insurance Experiments* ein Mittel zur Verfügung gestellt werden, das es erlaubt, schnell und unkompliziert ein möglichst differenziertes Bild der Befindlichkeit des Patienten/der Patientin zu erhalten (Ware & Sherbourne, 1992).

Die Qualität des Tests zeigt sich in einer hohen Retest-Reliabilität und inneren Konsistenz (Brazier et al., 1992).

In acht Kategorien (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, allg. Gesundheitswahrnehmung, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden) mit unterschiedlicher Wichtung wird sowohl die physische als auch die psychische Lebenszufriedenheit im Alltag erfasst und deren Veränderung im Vergleich zum Vorjahr abgefragt. Die Wichtung der Bereiche geschieht durch 36 Fragen – zwei bis zehn Fragen je Kategorie, denen je eine unterschiedliche Menge an vorgegebenen Antwortmöglichkeiten zugeteilt ist. Jede Frage wird nur einer Kategorie zugeordnet. Zusammen kann aus den Untergruppen *Physical Component Summary Score (PCS)* und *Mental Component Summary Score (MCS)* ein Gesamtergebnis von null (schlechtest möglicher Zustand) bis 100 Punkten (bestmöglicher Zustand) erreicht werden. Die Bearbeitungszeit wird nicht begrenzt, alle Fragen müssen beantwortet werden.

Der Fragebogen ist selbsterklärend und selbstständig durch die Versuchspersonen durchführbar, weshalb er sich bei einem breiten Querschnitt von Menschen weltweit ab 14 Jahren anwenden lässt. Durch mehrere Studien konnte erwiesen werden, dass die Ergebnisse sowohl in einer allg. Bevölkerungsstichprobe als auch bei einer speziellen medizinischen Population als valide zu bewerten sind. Auf diese Weise kann der Belastungsgrad, den verschiedene Krankheiten hervorrufen, ermittelt und die Wirkung von Therapien bewertet werden (Ware & Gandek, 1998).

2.5.6 Kritische Flimmerfrequenz (CFF)

Die CFF dient, wie der neuropsychologische PHES-Score, zur Erfassung einer gering-gradigen HE, bietet aber den Vorteil, nicht durch Alter, Training, Bildungsstand, Tageszeit oder Lerneffekte verfälscht zu werden (Esmat et al., 2017). Die Durchführung ist standardisiert und Tester-unabhängig, wodurch die Ergebnisse leichter objektivierbar sind. Bei der Feststellung und Unterscheidung einer HE 0, mHE, HE I sowie HE II zeigte sich der Test sehr sensitiv in Referenz zur traditionellen Erfassung durch PHES (Kircheis et al., 2002). Zudem kann die CFF Hinweise auf die Mortalitätsprognose geben (Ampuero et al., 2015).

Zur Durchführung benötigt man einen mobilen *HEPAtonorm*TM-Analyzer mit Batteriebetrieb, der durch die *R&R Medi-Business Freiburg GmbH* vertrieben wird. Er setzt sich zusammen aus einem visuellen Projektionsgerät, das, mithilfe eines Gummiband, auf Augenhöhe am Kopf der Versuchspersonen befestigt wird und so an den Augen abschließt, dass kein Licht aus der Umwelt eindringen kann. Außerdem erhält die Versuchsperson einen Druckknopf in eine Hand. Dem Testenden steht eine Bedienung zur Verfügung, mit der er/sie das Gerät einschalten, das Signal starten und das Ergebnis der Versuchspersonen ablesen kann.



Abbildung 1: *HEPAtonorm*TM-Analyzer (Esmat et al. 2017)

Der Versuchsperson wird über die Vorrichtung ein intrafovealer Lichtstimulus der Wellenlänge 650 Nanometer, einer Leuchtdichte von 270 Candela/m² und einer Lichtstärke

von 5,3 Millicandela dargeboten (Romero-Gómez et al., 2007). So entsteht, gepaart mit einem speziellen Linsensystem, ein als roter Punkt in 12 Meter Entfernung wahrgenommenes Licht mittig zwischen den Augen. Im Verlauf nimmt die Lichtfrequenz von 60 Hertz (Hz) je 0,5 bis 0,1 Hz/s ab, sodass die Versuchspersonen schließlich keinen gleichmäßigen Punkt, sondern ein Flimmern beschreiben. Sobald der Wandel durch die Versuchsperson realisiert wird, betätigt er/sie den Druckknopf und dem Testenden wird die aktuelle Lichtfrequenz angezeigt, die gleichzeitig die kritische Flimmerfrequenzschwelle markiert (Kircheis et al., 2002; Romero-Gómez et al., 2007). Wir verwendeten in unserer Studie als Cut-off-Wert zur Definition einer mHE 39 Hz, wie von Kircheis et al. vorgeschlagen. Mit diesem Wert wurde die Testung einer mHE mit der CFF ursprünglich evaluiert. Er erwies sich in einer späteren Studie auch als spezifischer in der Diagnostik der mHE, als der von Romero-Gómez et al. vorgeschlagene Cut-Off-Wert von 38 Hz (Kircheis et al., 2014; Kircheis et al., 2002; Romero-Gómez et al., 2007).

Um ein möglichst unverfälschtes Ergebnis zu erhalten, wurde den Versuchspersonen der Ablauf und ihre Aufgabe erklärt. Außerdem erfolgten zunächst vier Testdurchläufe, die nicht in die Auswertung eingingen. Aus den darauffolgenden acht Durchläufen wurden sowohl Median (MD), als auch SD mit *Excel 2010* errechnet.

Die Methode fußt auf der pathophysiologischen Feststellung, dass ein erhöhter Ammoniak-Spiegel eine Schwellung von Astrozyten und retinaler Glia bedingt, die wiederum durch verlangsamte zerebrale Verarbeitung im Sinne einer HE auffällig wird. Die CFF bedient sich der einfach zugänglichen Messung der retinalen Funktion, um so eine *retinale Hepatopathie* zu diagnostizieren, welche ihrerseits Rückschlüsse auf eine vorliegende HE zulässt (Kircheis et al., 2002; Reichenbach et al., 1995).

2.5.7 Psychometrischer hepatischer Enzephalopathie-Score (PHES)

Der PHES ist der Goldstandard zur Erhebung einer cHE. Hierbei sollen drei Bereiche der Kognition erfasst werden, zu denen Aufmerksamkeit, motorische Koordination und visukonstruktive Wahrnehmung zählen (Coubard et al., 2021). Auf der Grundlage von Forschungsergebnissen von Hamster entwickelten Weissenborn et al. 2001 den PHES als eine Zusammenstellung aus fünf Paper-Pencil-Tests – namentlich *Number Connecting Test A* und *B* (NCT-A/NCT-B), *Line Drawing Test* (LDT), *Digit Symbol Test* (DST) und *Serial Dotting Test* (SDT) – der es durch seine hohe Sensitivität und Spezifität erlaubt,

mHE und non HE zuverlässig zu unterscheiden. Es konnte durch Fluoro-Desoxyglucose-Positronenemissionstomographie des Gehirns nachgewiesen werden, dass der PHES direkt mit dem Ausmaß der zerebralen Funktionsstörung korreliert (Lockwood et al., 2002). Auch ein Übergang in eine oHE sowie die Letalität kann durch den PHES prognostiziert werden. Hierbei gilt ein Punktwert von -6 und darunter als Cut-off (Dhiman et al., 2010; Montagnese et al., 2011).

Die Limitationen des Tests liegen in der Abhängigkeit von Alter, Bildung, Kultur und Geschlecht. Daher sollte der PHES an die jeweilige Testpopulation angepasst werden (Duarte-Rojo et al., 2011; Weissenborn, 2015).

Zur Auswertung nutzten wir die Website www.redeh.org. Diese Version erlaubt das Eintragen des LDT als Summenwert aus Zeit und Fehlerpunkten und enthält einen Ausgleich der Daten anhand von Bildungsjahren. Der Score errechnet sich aus den SD's der jeweiligen Tests, wird addiert und reicht von 6 bis -18 (Amodio et al., 2008). Ab einem Wert von -4, entsprechend mehr als zwei SD's der Kontrollgruppe, wird er als pathologisch gewertet (K. Weissenborn et al., 2001).

Vor jedem Testabschnitt wurde die Aufgabenstellung erläutert und eine kleine Testversion durchgeführt, um etwaige Missverständnisse im Vorhinein ausräumen zu können. Vertrieben wird das Testmaterial durch Frau Prof. Karin Weissenborn. Die Rechte liegen bei der medizinischen Hochschule Hannover.

2.5.7.1 Number Connecting Test (NCT) A und B

Zunächst begannen wir mit der leichteren Version, dem NCT-A, um die visuo- und psychomotorische Schnelligkeit der Versuchspersonen zu überprüfen (Kappus & Bajaj, 2012; Kondo et al., 2021). Hierbei sind die arabischen Zahlen 1 bis 25 (eins bis acht in der Beispielsequenz), jeweils von einem Kreis umschlossen und zufällig verteilt, auf einem DIN-A4-Blatt abgebildet. Ziel ist es, die Zahlen schnellstmöglich und lückenlos in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden.

Der anspruchsvollere NCT-B wird im Anschluss durchgeführt. Weiterhin bestehen 25 umkreiste Felder, wobei die Zahlen von 1 bis 13 (eins bis vier im Beispiel) und die Buchstaben von A bis L (A bis D), ebenfalls zufällig verteilt, vorliegen. Die Aufgabe ist es, mit den Zahlen beginnend in alternierender aufsteigender Reihenfolge Zahlen und Buchstaben zu verbinden (1-A-2-B-...). Die komplexere Aufgabenstellung soll geteilte Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion darstellen und ist sensitiver für das Vorliegen einer

Einschränkung der Kognition als der NCT-A (Kondo et al., 2021; Weissenborn et al., 1998).

Fehler werden in beiden Tests unverzüglich vom Tester angezeigt und müssen korrigiert werden. Die Zeit wird jeweils gestoppt und in Sekunden eingetragen (Conn, 1977).

2.5.7.2 Digit Symbol Test (DST)

Beim DST soll die Versuchsperson innerhalb von 90 Sekunden so viele Zahlen wie möglich anhand einer vorgegebenen Verschlüsselung in Symbole übersetzen. Die Zahlen von eins bis neun werden auf einem Blatt mit dem jeweils zugehörigen Symbol abgebildet. Dann folgen fünf Doppelreihen mit je 20 zufälligen Zahlen und darunter befindlichen freien Kästchen, in die die Versuchsperson das richtige Symbol einfügen soll. Auch hier wird zunächst in einer Testreihe überprüft, ob die Versuchsperson mit der Aufgabenstellung vertraut ist. Im Anschluss folgt auf der gleichen Seite die eigentliche Übung, wobei jederzeit auf die Legende zugegriffen werden kann. Gewertet werden alle im Zeitrahmen korrekt eingetragenen Symbole.

Anhand des Tests soll die psycho- und visuomotorische Schnelligkeit bestehend aus visuellem Scannen, visuomotorischer Koordination und kognitiver Flexibilität analysiert werden (Kappus & Bajaj, 2012; Swan et al., 1995).

Die Limitation des Tests liegt in seiner Abhängigkeit von Alter und Bildung, dennoch kann das Ergebnis als valide angesehen werden (Amodio et al., 2008; Hao et al., 2015).

2.5.7.3 Serial Dotting Test (SDT)

Beim SDT liegt der Schwerpunkt auf der Evaluation der psychomotorischen Schnelligkeit (Kappus & Bajaj, 2012). Es liegt ein Blatt mit zwölf Reihen à zehn Kreisen von zehn Millimeter Durchmesser vor. Mit der Vorgabe, mit einem Filzstift möglichst schnell und zentriert Punkte in die Kreise zu setzen, wird die Zeit bis zum Erreichen des letzten Kreises in Sekunden gemessen.

2.5.7.4 Line Drawing Test (LDT)

Zur Bearbeitung des LDT ist ein Zick-Zack-Muster aus zwei im fünf Millimeter-Abstand parallel verlaufenden Linien vorgegeben, in deren Mitte die Versuchsperson mit Fineliner den Verlauf nachzeichnen soll, ohne den Stift abzusetzen oder das Papier zu drehen. Dabei gilt es, die Aufgabe möglichst schnell zu erledigen sowie die vorgegebenen Linien

weder zu berühren noch zu überschreiten. Schließlich wird die Dauer in Sekunden mit einer *Zeitstrafe* für eventuelle Fehler addiert und ergibt einen Summenscore. Fehler werden anhand einer Schablone ermittelt, die die Strecke in 365 aufeinanderfolgende Abschnitte unterteilt. Für jeden dieser Abschnitte muss nun überprüft werden, ob die vorgegebenen Linien eingehalten (null Punkte), berührt (ein Punkt), überschritten (zwei Punkte) oder erweitert eingezeichnete Linien auf der Schablone ebenfalls geschnitten wurden (drei Punkte). Insgesamt kann so, zusätzlich zur benötigten Zeit, ein Punktwert von 1095 erreicht werden (Jee & Park, 2020; Rossetti et al., 2016).

Das Design zielt auf die Darstellung der psychomotorischen Schnelligkeit, der Genauigkeit der Armbewegung und visuell-räumlichen Wahrnehmung ab (Jee & Park, 2020; Kappus & Bajaj, 2012).

2.5.8 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die TAP, entwickelt von Zimmermann und Fimm, umfasst 14 Verfahren, die unterschiedliche Facetten der Aufmerksamkeit darstellen sollen. In unserem Studiendesign verwendeten wir die *Alertness*-, *Go/NoGo*-, *Visuelles-Scanning*- und *Daueraufmerksamkeitsprüfung*. Im Rahmen dieser Dissertation wird ausschließlich der *Alertness*-Test verwendet. Die simple Aufgabenstellung ermöglicht es umschriebene Hirnfunktionen zu überprüfen, ohne durch anderweitige Einschränkungen (z.B. der Sprache, sensorisch, motorisch oder des Gedächtnisses) beeinflusst zu werden (Psytest). Dazu werden Mittelwert (MW), MD und SD für die Reaktionszeit berechnet sowie Fehler, Auslassungen, Verlangsamungen und Antizipation registriert (Pfluger & Gschwandtner, 2003). Der MD wird dem MW wegen der nicht-normalverteilten Daten vorgezogen. Die SD gibt Aufmerksamkeitsschwankungen während einer Sitzung an. Wird ein besonders schlechter Prozentrang erreicht, muss die Verteilung der Daten auf Plausibilität überprüft werden (Zimmermann & Fimm, 1994).

Sowohl phasische Aufmerksamkeit, als auch Daueraufmerksamkeit werden über den anterioren cingulären, den inferioren parietalen und den dorsolateralen präfrontalen Kortex der rechten Hemisphäre gesteuert und sind Grundlage komplexerer kognitiver Leistungen (Sturm, 2004).

An einem Computer mit zwei externen Bedienungstasten wurde zunächst die Handhabung der Tasten 1 und 2 sowie die Aufgabenstellung für die jeweiligen Aufgaben erklärt

und im Anschluss mit einer Beispielsequenz geübt. Auf die Testversionen folgten dann die bewerteten Abläufe.

2.5.8.1 Alertness

Beim Untertest *Alertness* wird die Versuchsperson aufgefordert, mit Hilfe einer Bedienungstaste den Zeitpunkt zu markieren, zu dem auf seinem/ihrer Bildschirm zu einem beliebigen Zeitpunkt ein X erscheint. Innerhalb von vier Minuten und 30 Sekunden sollen vier Testabschnitte absolviert werden. Abschnitt eins und vier bedienen sich nur des visuellen Reizes, Abschnitt zwei und drei ziehen zusätzlich einen Warnton vor Erscheinen des X hinzu. Erstere dienen der Messung der intrinsischen Aufmerksamkeit, zweitere der Messung der kurzfristigen, phasischen Aufmerksamkeit. Auf diese Weise kann das Ausmaß der Aufmerksamkeitsintensität über die Faktoren Reaktionsstabilität, Unterschiede zwischen tonischer allg. Aufmerksamkeit und phasischer Aufmerksamkeit, allg. Verarbeitungsgeschwindigkeit und basale Reaktionsfähigkeit ermittelt werden (Psytest).

2.5.9 Statistische Auswertung

Deskriptive Statistik und Signifikanzprüfungen wurden sowohl mit *GraphPad PRISM*, als auch mit *IBM® SPSS® Statistics* durch die Promovendin selbstständig durchgeführt. Als Datengrundlage dienen ausschließlich Daten des ersten Testungstages. Das Signifikanzniveau wurde für alle durchgeführten statistischen Tests mit einem Wert von $p=0,05$ definiert.

Im Quantil-Quantil-Blot stellte sich das Bild eines nicht normalverteilten Datensatzes dar, weshalb bei der Auswertung nicht-parametrische Tests verwendet wurden.

Um jeweils einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der CFF und den anderen, im Methodenteil aufgeführten Tests zu eruieren, wurde die Korrelation nach Spearman verwendet. Für die Überprüfung von Gemeinsamkeiten zwischen CFF und PHES kam zusätzlich der Chi²-Test zum Einsatz, dem gegenüber dem Fisher`s-exact-Test der Vorzug gegeben wurde, da weniger als 20 % der Zeilen eine erwartete Häufigkeit von <5 aufwiesen. Die Kontingenz zwischen CFF und Child-Pugh-Score wurde dem Fisher`s-exact-Test unterzogen, weil in diesem Fall mehr als 20 % der Zeilen eine erwartete Häufigkeit von <5 vorzeigten.

3 Ergebnisse

Die beschriebenen statistischen Tests in dieser Arbeit wurden ausschließlich und selbstständig von der Promovendin durchgeführt. Das Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg war beratend an der Auswahl der statistischen Testverfahren beteiligt.

Die verwendeten Daten wurden über vier Jahre hinweg von insgesamt sieben Doktorandinnen und Doktoranden erhoben, die alle mit der Verwendung derselben in dieser Arbeit einverstanden sind. Das Design beinhaltet eine Querschnittsanalyse der Daten des ersten Testtages.

3.1 Dropouts

Am ersten Testtag nahmen alle für die Studie rekrutierten 100 Patienten/Patientinnen teil. Allerdings haben nicht alle Versuchspersonen alle Tests durchlaufen.

Neun Versuchspersonen haben nicht an der CFF teilgenommen, da sie die Testreihe z.B. wegen Erschöpfung frühzeitig abgebrochen haben. Bei den ersten 35 CFF-Messungen hatte ein technischer Fehler dazu geführt, dass durchgehend falsch hohe CFF-Werte bestimmt wurden. Aus diesem Grund erfolgten alle Berechnungen, die CFF-Werte einschlossen, auf der Basis von 56 Datensätzen. Im Falle von Dropouts bezüglich des jeweiligen korrelierten Tests konnte sich diese Zahl weiter reduzieren. In Tabelle 3 sind die n-Zahlen dargestellt, die den jeweiligen Korrelationstests zugrunde liegen.

Tabelle 3: Dropouts bei Korrelationspäarchen mit CFF. aP=alkalische Phosphatase, AT III=Antithrombin III, CRP=c-reaktives Protein, γ GT=gamma-Glutamyltransferase, GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase, μ l=Mikroliter, PR=Prozentrang, PTT=partielle Thromboplastinzeit, U=Unit

Korrelationspäarchen CFF&...	Dropouts	Resultierende n=
BDI	44	56
MELD-Score	45	55
PHES	44	56
SF-36 physisch	45	55
SF-36 psychisch	45	55
MD Alertness mit Warnsignal [PR]	54	46
MD Alertness ohne Signal [PR]	56	44
Physische Alertness [PR]	52	48
Albumin [g/dl]	46	54
Quick [%]	46	54
INR	45	55
AT III [%]	77	23
PTT [s]	45	55
Thrombozyten [1/μl]	46	54
CRP [mg/dl]	49	51
Bilirubin gesamt [mg/dl]	45	55
GOT [U/l]	45	55
GPT [U/l]	46	54
γGT [U/l]	47	53
aP [U/l]	47	53
Natrium [mmol/l]	47	53
Kreatinin [mg/dl]	45	55

3.2 Prävalenz der minimal hepatischen Enzephalopathie (mHE) im Studienkollektiv

Der am ehesten allgemein anerkannte Goldstandard zur Detektierung einer mHE besteht bisher im PHES. Oft werden verschiedene Testmethoden kombiniert, dabei werden bevorzugt PHES und CFF verwendet (Vilstrup et al., 2014; K. Weissenborn, 2019).

Da in dieser Arbeit u. a. die Vergleichbarkeit dieser beiden Verfahren überprüft werden soll, wird die Prävalenz hier sowohl für eine Auswertung mittels PHES, als auch mittels CFF angegeben, und im letzten Schritt werden überlappende Ergebnisse angegeben. Für den PHES werden Werte ab -4 als pathologisch gewertet, für die CFF ein Wert unter 39 Hz (Kircheis et al., 2002; K. Weissenborn et al., 2001). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Prävalenz der mHE in Prozent nach PHES, CFF und ihrer Kombination. n=Anzahl

mHE	PHES	CFF (Cut-Off 39 Hz)	Entsprechung PHES&CFF 39 Hz (n=56)
Ja	33,0	42,9	8,9
Nein	67,0	57,1	35,7

Im Chi²-Test wurde ein Zusammenhang zwischen CFF und PHES untersucht. Das Ergebnis ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse sind nicht signifikant, die Nullhypothese, nach der beide Testmethoden zwei voneinander unabhängige Variablen sind, kann daher nicht zurückgewiesen werden. Der p-Wert für den Vergleich mit der CFF bei einem Cut-off-Wert von < 39 Hz liegt bei 0,18, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Übersicht über Ergebnisse des Chi²-Tests zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen Testergebnissen des CFF und PHES.

	CFF Cut-Off <39 Hz & PHES
Chi ² -Wert	1,8
p-Wert	0,18
Signifikant	Nein

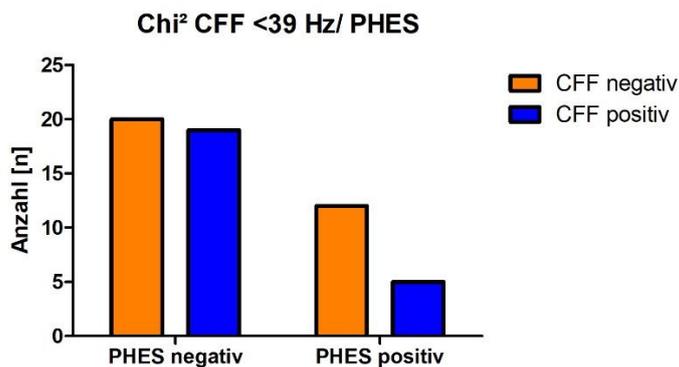


Abbildung 2: Graphische Darstellung der Ergebnisse des Chi²-Test für PHES und CFF-Cut-off <39 Hz.

3.3 Deskriptive Darstellung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF)

Tabelle 6 zeigt eine deskriptive Darstellung der Datenverteilung der CFF.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der CFF. IQR=Interquartile Range, Max=Maximum, Min=Minimum, n=Anzahl

	CFF MW	CFF SD
n	56	56
Min	32,1	0,2
Max	53,6	6,1
MD	39,9	0,9
MW	41,1	1,4
IQR	8,85	0,9
SD	5,5	1,2

In Abbildung 3 wird die Datenverteilung mit Hilfe von Boxplot graphisch dargestellt.

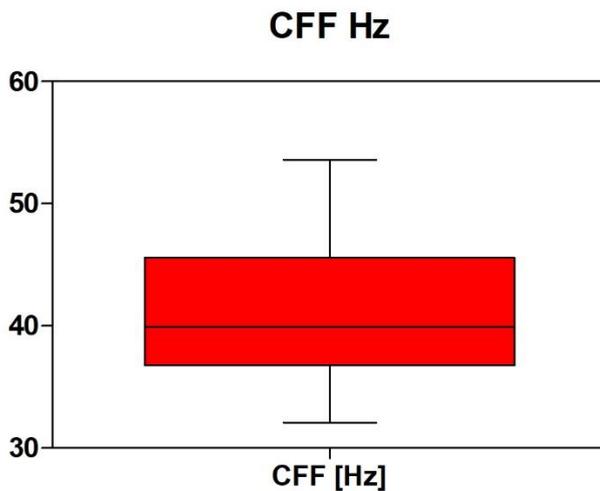


Abbildung 3: Graphische Darstellung der CFF durch Boxplot.

3.4 Zusammenhänge mit der kritischen Flimmerfrequenz (CFF)

Im Folgenden werden etwaige Korrelationen oder Kontingenzen zwischen den jeweiligen Ergebnissen der CFF und der im Methodenteil aufgeführten Testungen überprüft. Dazu dienen die unter 2.5.9 aufgeführten statistischen Tests. Die graphische Darstellung erfolgt mittels Boxplots, XY-Diagrammen sowie mittels Tabellen.

3.4.1 Labor

Bei der Blutabnahme wurden u.a. Albumin, alkalische Phosphatase (aP), Antithrombin III (AT III), Bilirubin gesamt, c-reaktives Protein (CRP), gamma-Glutamyltransferase (γ GT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), INR, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Quick, Thrombozytenanzahl, Natrium und Kreatinin bestimmt. Diese Werte wurden ausgewählt, weil sie direkt oder indirekt durch die Leberfunktion beeinflusst werden und somit Rückschlüsse auf diese zulassen. Jeder einzelne von ihnen wurde einer Korrelationsprüfung mit der CFF unterzogen. Zunächst werden in Tabelle 7 die Merkmale der Blutwerte deskriptiv dargestellt.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Laborwerte. IQR=Interquartile Range, Max=Maximum, μ L=Mikroliter, Min=Minimum, n=Anzahl, s=Sekunden, U=Unit

	n	Min	Max	MD	MW	IQR	SD
Albumin [g/dl]	91	2,2	5,4	3,7	3,7	0,85	0,6
Quick [%]	94	21	118	60,5	63,9	33	23,5
INR	95	0,9	3,42	1,34	1,5	0,44	0,5
AT III [%]	44	19	118	67	70,4	32,5	23,3
PTT [s]	74	25,4	102	67	43,2	14,2	13,0
Thrombozyten [1/μl]	97	19000	524000	107500	135510	87250	93881
CRP [mg/dl]	78	0,01	7,8	0,9	1,4	1,5	1,5
Bilirubin gesamt [mg/dl]	95	0,3	47,5	2,2	4,9	2,75	8,0
GOT [U/l]	96	12,3	653,2	51,5	83,7	48,7	100,3
GPT [U/l]	97	5,9	992	32,6	70,6	42,2	130,4
γGT [U/l]	95	10,1	1186,7	99,2	187,0	187,8	219
aP [U/l]	93	45	746	124	151,8	101	101,4
Natrium [mmol/l]	90	122	146	138	137,8	5,2	5,0
Kreatinin [mg/dl]	93	0,42	3,08	0,96	1,09	0,43	0,52

Die Testung auf Korrelation nach Spearman zwischen CFF und den einzelnen Laborwerten erbrachte lediglich eine schwache negative Korrelation mit Kreatinin an der Grenze zur Signifikanz; darüber hinaus konnten keine signifikanten Korrelationen ermittelt werden. Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 8 zu sehen.

Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation von CFF und der Laborwerte. μL =Mikroliter, n =Anzahl, s =Sekunden

Korrelation CFF&	n	Spearman Rho	p-Wert	Sig-nifi-kant
Albumin [g/dl]	54	0,12	0,37	Nein
Quick [%]	54	0,12	0,37	Nein
INR	55	-0,14	0,29	Nein
AT III [%]	23	0,17	0,44	Nein
PTT [s]	55	-0,15	0,26	Nein
Thrombozyten [1/ μL]	54	0,00	0,98	Nein
CRP [mg/dl]	51	-0,15	0,30	Nein
Bilirubin gesamt [mg/dl]	55	0,04	0,78	Nein
GOT [U/l]	55	0,08	0,56	Nein
GPT [U/l]	54	0,09	0,50	Nein
γGT [U/l]	53	-0,01	0,92	Nein
aP [U/l]	53	0,15	0,28	Nein
Natrium [mmol/l]	53	0,22	0,11	Nein
Kreatinin [mg/dl]	55	-0,26	0,05	Nein

3.4.2 Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik des MELD-Scores.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik des MELD-Scores. IQR=Interquartile Range, Max=Maximum, Min=Minimum, n =Anzahl

n	96
Min	5
Max	34
MD	14
MW	14,9
IQR	8
SD	6,8

Eine zusätzliche bildliche Darstellung des MELD-Scores findet sich in Abbildung 4.

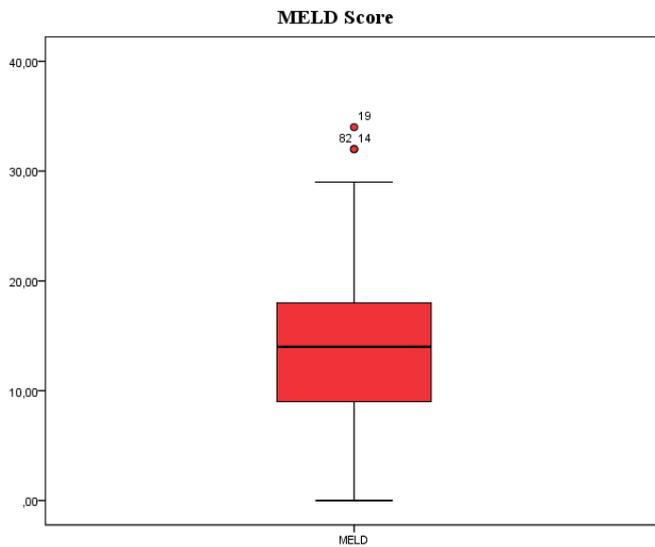


Abbildung 4: Graphische Darstellung des MELD-Scores durch Boxplot.

Die Abbildung 5 gibt einen grafischen Eindruck der Korrelation von CFF mit dem MELD-Score. Der Spearman-Korrelationskoeffizient weist mit $-0,21$ eine schwach negative Korrelation auf, die bei einem p-Wert von $0,12$ jedoch als nicht signifikant zu werten ist.

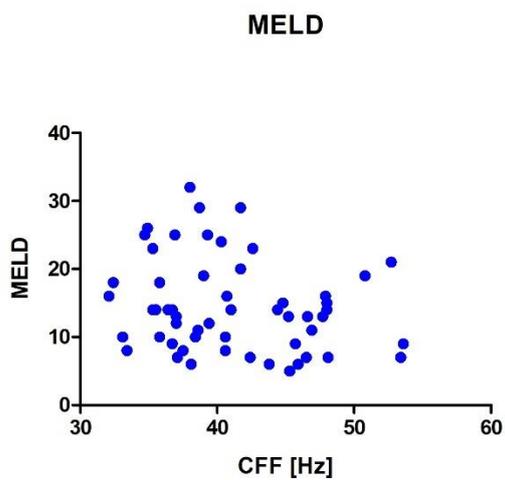


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Korrelation von CFF und MELD-Score.

3.4.3 Child-Pugh-Score

Die Kontingenzprüfung mittels Fisher`s-exact-Test zwischen CFF und Child-Pugh-Score erbrachte durchweg nicht signifikante Ergebnisse. Es kann daher nicht gefolgert werden, dass ein Zusammenhang zwischen beiden Variablen besteht. Die Werte werden in Tabelle 10 präsentiert.

Tabelle 10: Übersicht über Ergebnisse des Fisher`s-exact-Tests zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen Testergebnissen des CFF und Child-Pugh-Score.

	CFF Cut-Off <39 Hz
Fisher`s-exact-Wert	7,5
p-Wert	0,06
Signifikant	Nein

3.4.4 Beck-Depression-Inventar (BDI)

Die Beschreibung des BDI erfolgt deskriptiv in Tabelle 11 und mittels Boxplot in Abbildung 6.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik des BDI. IQR=Interquartile Range, Max=Maximum, Min=Minimum, n=Anzahl

n	100
Min	0
Max	39
MD	8
MW	10
IQR	10,25
SD	8,5

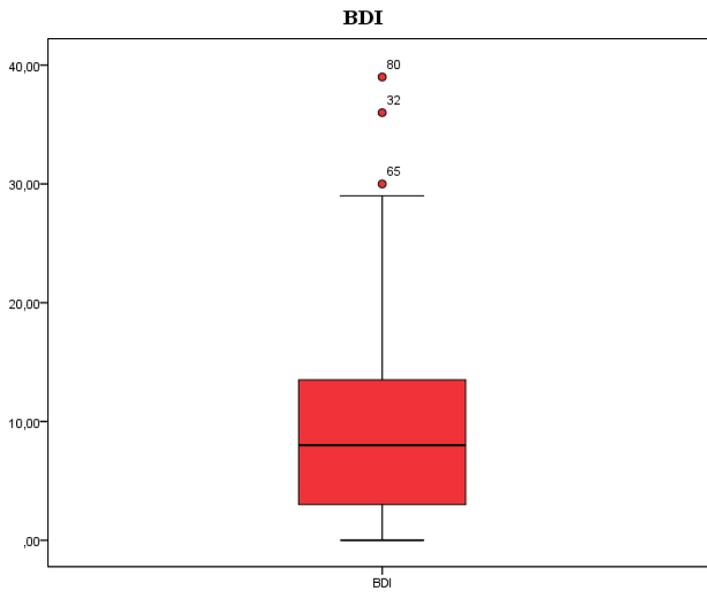


Abbildung 6: Graphische Darstellung des BDI durch Boxplot.

In Abbildung 7 wird die Korrelation zwischen der CFF und dem BDI dargestellt. Es liegt bei der CFF eine schwache Korrelation ($Rho=0,14$) vor. Beim p-Wert 0,3 ist das Ergebnis nicht signifikant.

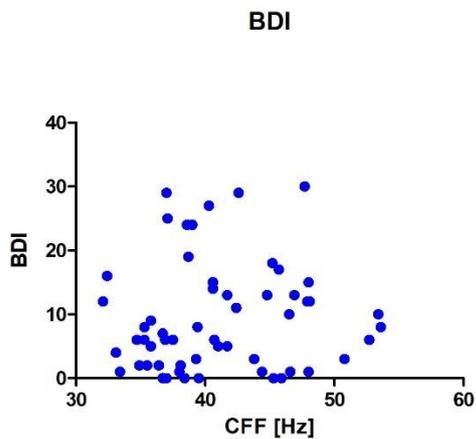


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Korrelation von CFF und BDI.

3.4.5 Short-Form-36 (SF-36)

In Tabelle 12 werden die deskriptiven Merkmale des SF-36 dargestellt.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik des SF-36. IQR=Interquartile Range, Max=Maximum, Min=Minimum, n=Anzahl

SF-36	PCS	MCS
n	100	99
Min	15,5	11,8
Max	60,3	78,0
MD	40,7	51,8
MW	40,2	46,1
IQR	16,1	23,6
SD	10,6	15,0

Abbildung 8 übersetzt die Daten in eine graphische Darstellung.

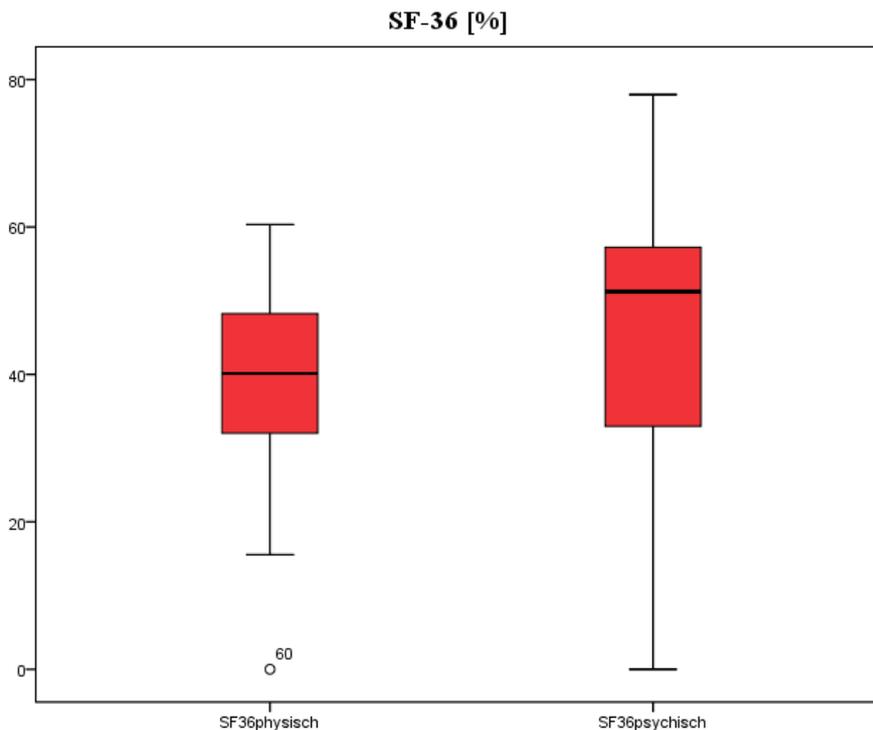


Abbildung 8: Graphische Darstellung des SF-36 durch Boxplots.

Im Folgenden gibt Tabelle 13 einen Überblick über die Ergebnisse der Korrelation von der CFF mit PCS sowie MCS. Bei der Testung ließ sich eine schwache Korrelation sowohl der physischen als auch der psychischen Subgruppe des SF-36 nachweisen. Kein p-Wert erreichte die Signifikanzschwelle.

Tabelle 13: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation von CFF mit SF-36. n=Anzahl

Korrelation	n	Spearman-Rho	p-Wert	Signifikant
CFF	55			
PCS		0,24	0,08	Nein
MCS		-0,16	0,24	Nein

3.4.6 Psychometrischer hepatischer Enzephalopathie-Score (PHES)

Tabelle 14 und Abbildung 9 geben einen Überblick über die Datenverteilung des PHES.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik des PHES. IQR=Interquartile Range, Max=Maximum, Min=Minimum, n=Anzahl

n	97
Min	-13
Max	3
MD	-2
MW	-3
IQR	4
SD	3,2

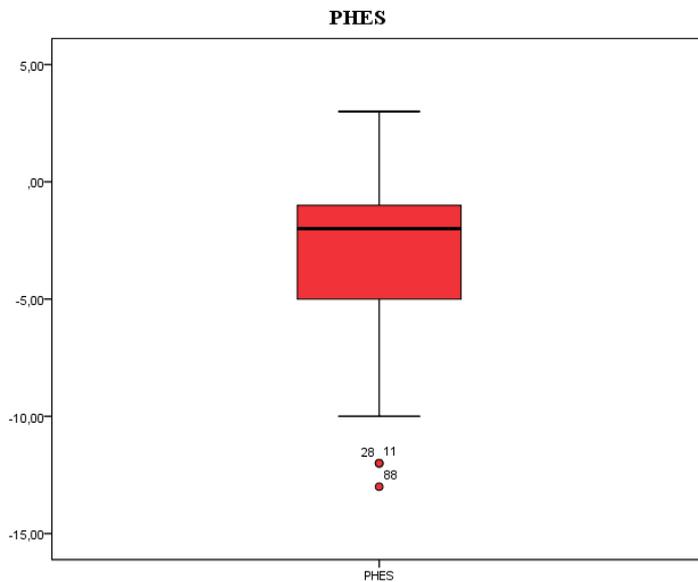


Abbildung 9: Graphische Darstellung des PHES durch Boxplot.

Der Test nach Spearman offenbarte keine Korrelation von der CFF ($\rho = 0,06$) mit dem PHES. Die Überprüfung blieb nicht signifikant (p -Wert = 0,67). Abbildung 10 gibt eine graphische Übersicht des Resultats.

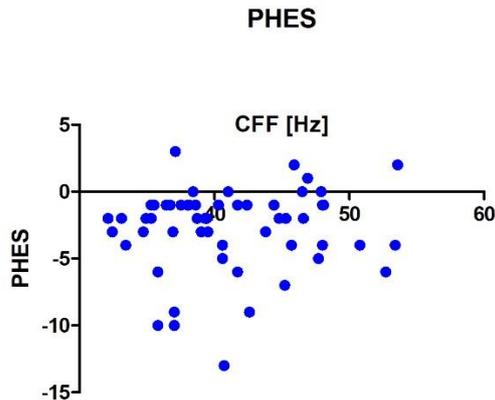


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Korrelation von CFF und PHES.

3.4.7 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Alertness

Die TAP Alertness, unterteilt in ihre Untertests mit und ohne Signal sowie Phasische Alertness, wird in Tabelle 15 deskriptiv dargestellt.

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der TAP Alertness. IQR=Interquartile Range, Max=Maximum, Min=Minimum, n=Anzahl, PR=Prozentrang

TAP	[PR] MD Alertness mit Signal	[PR] MD Alertness ohne Signal	[PR] SD Alertness mit Signal	[PR] SD Alertness ohne Signal	[PR] Phasi- sche Alertness
n	85	87	85	85	85
Min	0	0	0	0	0
Max	66,0	76,0	100	97,0	99,0
MD	5	7	27	24	38,0
MW	11,8	13	36,9	30,9	45,0
IQR	11,0	12,0	42,0	32,0	62,0
SD	12,9	14,9	37,0	27,2	33,5

Abbildung 11 visualisiert die Daten der TAP *Alertness* und ihrer Subgruppen mittels Boxplots.

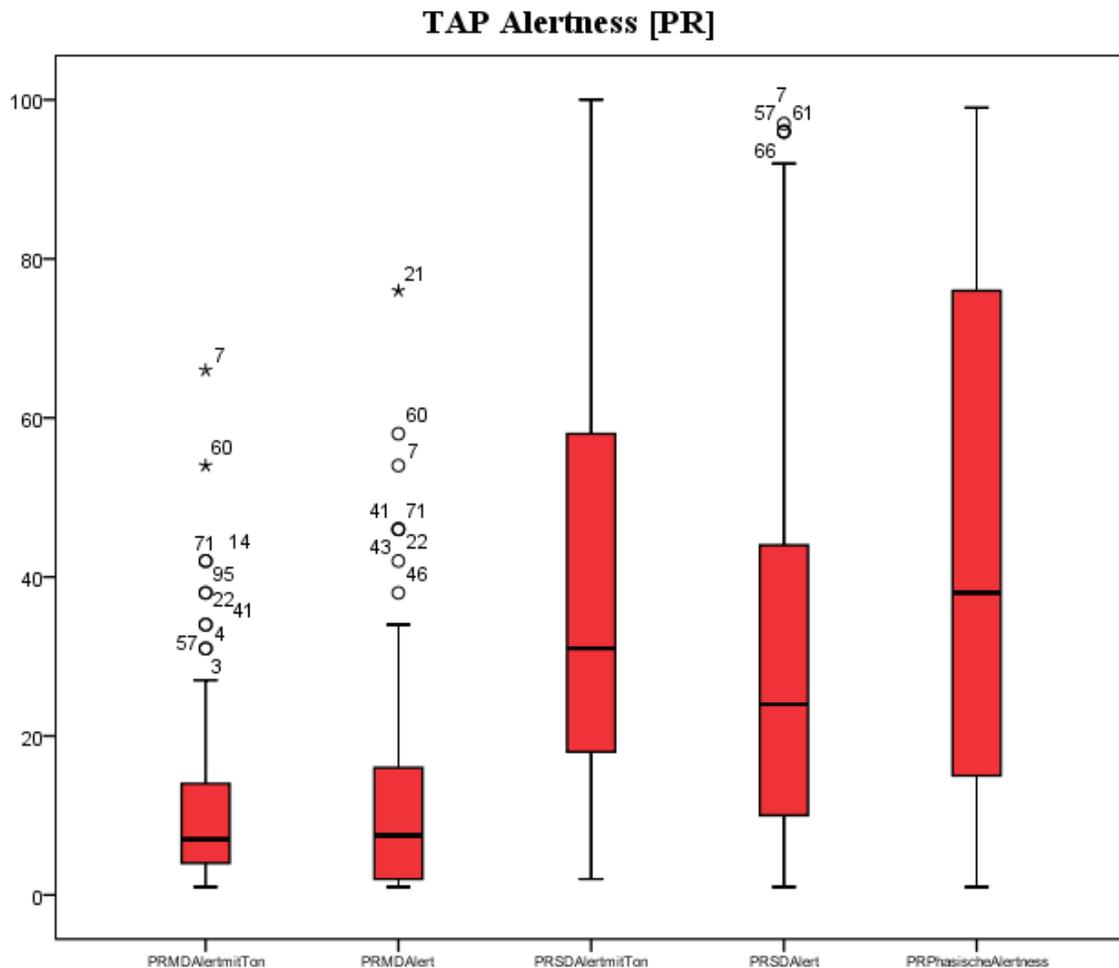


Abbildung 11: Graphische Darstellung der TAP *Alertness* durch Boxplots. Alert=*Alertness*, PR=*Prozentrang*

Beim Spearman-Test zum Abgleich von TAP *Alertness* und CFF lassen sich schwache Korrelationen von *Alertness* mit Warnsignal und *Phasischer Alertness* mit der CFF beschreiben, das Resultat ist nicht signifikant. Anders bei der *Alertness* ohne Warnsignal: Hier präsentiert sich eine mäßige, signifikante Korrelation, siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation von CFF und TAP Alertness. n=Anzahl, PR=Prozentrang

Korrelation CFF&...	n	Spearman-Rho	p-Wert	Signifikant
MD Alertness mit Signal [PR]	46	0,22	0,15	Nein
MD Alertness ohne Signal [PR]	44	0,37	0,01	Ja
Physische Alertness [PR]	48	-0,16	0,29	Nein

3.4.8 Zusammenfassung der Korrelations-Ergebnisse

Um einen Überblick über alle durchgeführten statistischen Tests der Korrelation und die daraus resultierenden Werte zu erhalten, bietet Tabelle 17 eine Zusammenschau.

Tabelle 17: Überblick über die Ergebnisse aller Korrelationen nach Spearman. μ l=Mikroliter, PR=Prozentrang, s=Sekunden, U=Unit

CFF&...	Spearman-Rho	p-Wert	Signifikant
Albumin [g/dl]	0,12	0,37	Nein
Quick [%]	0,12	0,37	Nein
INR	-0,14	0,29	Nein
AT III [%]	0,17	0,44	Nein
PTT [s]	-0,15	0,26	Nein
Thrombozyten [1/ μ L]	0,00	0,98	Nein
CRP [mg/dl]	-0,15	0,30	Nein
Bilirubin gesamt [mg/dl]	0,04	0,78	Nein
GOT [U/l]	0,08	0,56	Nein
GPT [U/l]	0,09	0,50	Nein
GAMMA-GT [U/l]	-0,01	0,92	Nein
aP [U/l]	0,15	0,28	Nein
Natrium [mmol/l]	0,22	0,11	Nein
Kreatinin [mg/dl]	-0,26	0,05	Nein
MELD-Score	-0,21	0,12	Nein
BDI	0,14	0,30	Nein
PCS	0,24	0,08	Nein
MCS	-0,16	0,24	Nein
PHES	0,06	0,67	Nein
MD Alertness mit Signal [PR]	0,22	0,15	Nein
MD Alertness ohne Signal [PR]	0,37	0,01	Ja
Physische Alertness [PR]	-0,16	0,29	Nein

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit soll die Tauglichkeit der CFF zur Diagnosestellung einer mHE geprüft werden. Dazu wurden Querschnittsdaten von 100 Versuchspersonen berücksichtigt und die CFF mit anderen gängigen Methoden zur Einschätzung einer milden funktionellen kognitiven Dysfunktion und Darstellung einer Leberdysfunktion verglichen. Auf diese Weise soll geprüft werden, ob eine schlechte Leberfunktion mit einer Verschlechterung der CFF und somit vermutlich mit der Entwicklung einer mHE korreliert und ob eine alleinige Messung der CFF eine mHE zuverlässig ermitteln kann.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen PHES und CFF festgestellt werden. Auch die Parameter zur Beschreibung einer Leberfunktionsstörung bzw. zur Erfassung der Lebensqualität zeigten keine signifikante Korrelation mit der CFF. Hingegen konnte eine moderate Korrelation der CFF mit der medianen TAP *Alertness* ohne Warnsignal (sog. intrinsische *Alertness*) festgestellt werden.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse dieser Arbeit interpretiert und im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur eingeordnet.

4.1 Prävalenz der minimal hepatischen Enzephalopathie (mHE) im Studienkollektiv

Zur Definition einer mHE werden gemeinhin zwei Testverfahren zur Erfassung der neurophysiologischen und -psychometrischen Dimension benötigt (Vilstrup et al., 2014; K. Weissenborn, 2019). Dieser Forderung wurde hier durch eine Untersuchung mittels PHES und CFF nachgekommen.

Der PHES diagnostizierte bei einem Cut-off-Wert von -4 Punkten 33 % der Versuchspersonen mit einer mHE. Die CFF mit dem Cut-off-Wert < 39 Hz ergab eine Prävalenz von 43 % für eine mHE. Die Prüfung der Übereinstimmung von mHE-Versuchspersonen laut PHES und laut CFF lag lediglich bei 9 %.

Daraus lässt sich ableiten, dass die beiden Tests eine mHE zwar in ähnlichem Ausmaß detektieren, jedoch unterschiedliche Patienten-/Patientinnengruppen als betroffen klassifizieren. Diese Annahme bestätigt sich im Chi²-Test. Es kann kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der beiden Testverfahren gezeigt werden. Wenn nun für die Diagnose einer mHE pathologische Ergebnisse in beiden Tests vorausgesetzt würden, würde die gemessene Prävalenz wegen der geringen Überlappung deutlich sinken. Zu diesem

Befund passen die stark schwankenden Prävalenz-Angaben von 22 % bis 74 % (Zhan & Stremmel, 2012).

Im ersten Moment scheint das früheren Ergebnissen zu widersprechen, die der CFF eine Abdeckung beinahe aller Subgruppen der mHE zusprachen (Kircheis et al., 2002). In einer späteren Studie von Kircheis et al. bestätigte sich diese Annahme allerdings nicht. Die CFF erreichte hier lediglich eine Sensitivität von 22 % bei Zirrhotikern/Zirrhotikerinnen (Spezifität 100 %) (Kircheis et al., 2014). Der PHES klassifizierte sogar einige Patienten/Patientinnen mit oHE als gesund, für die Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne mHE erzielte er eine Sensitivität von nur 30 % (Spezifität 89 %) (Kircheis et al., 2014; K. Weissenborn et al., 2001). Aufgrund dieser Datenlage ist es schwierig einen der Tests als alleinigen Goldstandard zu definieren. In bisherigen Studien wurden daher immer mindestens zwei unterschiedliche Testverfahren kombiniert, um eine mHE zu diagnostizieren. Dennoch ist durch keine Studie gesichert, dass die Vereinigungsmenge der positiven Testergebnisse zweier Tests auch die Gesamtheit der mHE-Betroffenen widerspiegelt. Weder PHES noch CFF sind also allein in der Lage alle mHE-Fälle zu erkennen. Die Vermutung ist, dass die beiden Testverfahren auf jeweils unterschiedliche pathophysiologische oder phänotypische Verläufe der Erkrankung reagieren.

4.2 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit dem psychometrischen hepatischen Enzephalopathie-Score (PHES)

Der PHES gilt weithin als die meistgenutzte und praktikabelste Methode zur Diagnostik einer mHE. Aus Mangel an kliniktauglichen Alternativen bildet er an vielen Kliniken den Goldstandard. Zusätzlich zum unter 4.1 dargestellten Vergleich der testbezogenen Prävalenzen wurde der Zusammenhang der Ergebnisse im CFF und PHES auch korrelativ überprüft. Der Spearman-Test zeigte hier keine Korrelation an. Eine schlechte Leistung im PHES ging bei unseren Versuchspersonen nicht automatisch mit einer ebenso schlechten Leistung in der CFF einher und umgekehrt. Gründe könnten eine generell fehlende Qualität eines oder beider Tests sein. Nachdem aber beide jeweils in großen Studien validiert wurden, scheint diese Annahme unwahrscheinlich (Kircheis et al., 2002; K. Weissenborn et al., 2001). Viel mehr drängt sich die bereits unter 4.1 formulierte Vermutung auf: PHES und CFF erfassen unterschiedliche mHE-Subgruppen und können nicht äquivalent zur Diagnostik herangezogen werden.

In vorangegangenen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen PHES und CFF bei Zirrhotikern/Zirrhotikerinnen nachgewiesen werden (Kircheis et al., 2014; Romero-Gómez et al., 2007). Allerdings entfiel diese, sobald nur Patienten/Patientinnen mit mHE betrachtet wurden (Kircheis et al., 2014). Als pathophysiologische Grundlage der erniedrigten CFF gilt die Astrozytenschwellung und die daraus folgende verlangsamte Verarbeitung kognitiver Reize (Kircheis et al., 2002; Reichenbach et al., 1995). Der PHES besteht aus verschiedenen Tests, die motorische Schnelligkeit und Genauigkeit, optische räumliche Orientierung, visuelle Wahrnehmung und Aufbau sowie Konzentration und z.T. Gedächtnisleistung abbilden. Aufmerksamkeit wird nur indirekt überprüft (K. Weissenborn et al., 2001). Mehrere Studien kommen überein, dass neurophysiologische und psychometrische Testverfahren partiell unabhängige Ergebnisse, basierend auf unterschiedlichen pathophysiologischen Grundlagen, liefern. Sie identifizieren somit verschiedene Untergruppen der mHE und sollten daher supplementär, statt substituierend, zum Einsatz kommen (Kircheis et al., 2014; Romero-Gómez et al., 2007). Die vorliegende Arbeit stützt diese Annahme.

4.3 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die TAP bildet Aufmerksamkeit in vielen Facetten ab. Die hier verwendete Testbatterie *Alertness* spiegelt die intrinsische und die phasische Aufmerksamkeit, indem sie Reaktionszeiten und deren Konstanz während der Testung misst (Psytest). Ebenso wie andere kognitive Einschränkungen, zählt auch die Aufmerksamkeit zu den Punkten, die bei Vorliegen einer mHE in Mitleidenschaft gezogen werden (Elsass et al., 1978). Da dieser Aspekt vom PHES nur indirekt abgedeckt wird, verwendeten wir zusätzlich die TAP von Psytest (K. Weissenborn et al., 2001). Ähnliche Testbatterien sind auch von anderen Firmen erhältlich und haben sich wissenschaftlich etabliert.

Im Vergleich von CFF und TAP *Alertness* mit Warnsignal sowie *Phasischer Alertness* liegt eine geringe Korrelation ohne Signifikanz vor. Zwischen CFF und TAP *Alertness* ohne Warnsignal lässt sich eine signifikante moderate Korrelation feststellen. Daraus lässt sich schließen, dass v.a. die intrinsische, tonische Aufmerksamkeit bei mHE vermindert ist. Wird die Aufmerksamkeit durch einen schrillen Ton spontan erregt, fällt das Ergebnis deutlich besser aus.

Nachdem auch motorische Fähigkeiten durch die mHE reduziert werden, könnte man eine Verlangsamung in der TAP *Alertness* auch auf eine motorisch verlangsamte Ausführung beziehen. Allerdings müsste die TAP *Alertness* mit Warnsignal in ähnlichem Ausmaß von dieser Einschränkung betroffen sein. Diese Schlussfolgerung wird durch vergleichbar unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen Aufmerksamkeitstests durch eine Studie von Amodio et al. 2005 unterstützt (Amodio et al., 2005). Daher ist eine motorisch bedingte Verlangsamung als unwahrscheinlich anzusehen.

Eine weitere Studie kam zu dem Schluss, dass eine Ergänzung des PHES um eine direkte Aufmerksamkeitsprüfung keinen Vorteil erbringt. Zwar schnitten auch Versuchspersonen mit normalem PHES bei der Aufmerksamkeitsprüfung schlechter ab als die Kontrollgruppe, deren Anzahl war aber nur gering, sodass ein Großteil mit pathologischer Aufmerksamkeit auch einen pathologischen PHES aufwies (Karin Weissenborn et al., 2001). Kircheis et al. 2014 evaluierten die mHE anhand einer Testbatterie zur Prüfung von Reaktion und Konzentration, der CFF und des PHES. Während PHES und CFF kaum überlappende Resultate für die Diagnostik einer mHE lieferten, konnte die verwendete Testbatterie eine mHE für die CFF mit Cut-off-Wert von < 39 Hz und/oder einen PHES-Score von < -4 Punkten zu 90 % vorhersagen (Kircheis et al., 2014).

Möglicherweise kann eine mehrere Dimensionen von Aufmerksamkeit umfassende Testbatterie also die durch CFF und PHES identifizierten Subgruppen der mHE zusammenfassen. Dieser Fragestellung muss allerdings in weiteren Studien nachgegangen werden.

4.4 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der Lebensqualität

Zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität wurden BDI und SF-36 verwendet. Bei beiden zeigt sich ein ähnlicher Trend. Die CFF korreliert nur schwach mit den jeweiligen Werten. Keines der Ergebnisse ist signifikant.

Bereits frühere Studien haben gezeigt, dass eine mHE mit verminderter psychischer und eine oHE auch mit verminderter physischer Lebensqualität einhergeht. Der Grad der Lebererkrankung scheint dabei keine Rolle zu spielen (Arguedas et al., 2003). Zurückzuführen ist dieses Phänomen wahrscheinlich auf eine erhöhte Anzahl von Stürzen, einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus, die Unfähigkeit ein Auto zu fahren, Arbeitsunfähigkeit

und sozialen Abstieg, die allesamt Symptome einer mHE sind (Ridola et al., 2018; Schomerus & Hamster, 2001).

Wie lässt sich diese Annahme mit der fehlenden Korrelation zur Schwere der HE in dieser Studie vereinbaren? Obwohl ein Unterschied zwischen mHE und oHE auszumachen ist, lassen sich feinere Abstufungen nicht in gleichem Maße an der Lebensqualität ablesen. Einige Arbeitsgruppen haben herausgefunden, dass der Grad der Einschränkung in Alltag und Beruf neben der mHE von weiteren Einflussfaktoren abhängig ist. Dazu zählt eine Resilienz, die durch individuelle intellektuelle Ressourcen, soziale Kontakte und bestärkende Persönlichkeitsmerkmale aufgebaut werden kann. Dies liegt darin begründet, dass Defizite durch andere kognitive Netzwerke kompensiert werden können. Außerdem üben Personen mit höherem Bildungsgrad oft Jobs aus, die von Feinmotorikstörungen weniger betroffen sind, während benötigte verbale Fähigkeiten nicht eingeschränkt sind (Amodio et al., 2017; Patel et al., 2015; Schomerus & Hamster, 2001). Umgekehrt können neuropsychiatrische Komorbiditäten das Outcome deutlich verschlechtern und stärkere Einschränkungen bedingen, als die CFF vermuten ließe (Montagnese & Bajaj, 2019). Kognitive Reserven korrelieren mit neuropsychologischen Testergebnissen, nicht aber mit neurophysiologischen, zu denen auch die CFF zählt (Amodio et al., 2017).

Die CFF misst somit weitgehend unverfälscht den Status der mHE, der PHES hingegen wird durch individuelle Faktoren beeinflusst. Dies erklärt auch, weshalb CFF und Lebensqualität in dieser Arbeit nicht korrelieren. Wenn man zusätzlich die These einbezieht, wonach eine mHE sich in verschiedenen Phänotypen zeigt, verstärkt sich der Eindruck, dass manche Subgruppen deutlicher in ihrem Alltag eingeschränkt sind. Eine Mischung aus Phänotyp und Resilienzfaktoren kann also eine, individuell nicht mittels CFF vorher-sagbare, Lebensqualität erklären.

4.5 Korrelation der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit Leberfunktionsparametern

Ein Zusammenhang zwischen Child-Pugh-Score und CFF konnte für einen CFF-Cut-off-Wert von < 39 Hz nicht ermittelt werden. Der MELD-Score und die CFF zeigten eine nicht signifikante schwache Korrelation. Zudem korrelierte die CFF schwach mit Quick,

INR, PTT, CRP und aP, allerdings nicht mit der Thrombozytenzahl. Die fehlende Signifikanz kann eventuell auf eine zu kleine Fallzahl zurückzuführen sein und sollte daher mit einer erhöhten Fallzahl wiederholt werden.

Vorhergehende Studien erbrachten kontroverse Ergebnisse zum Zusammenhang von Child-Pugh-Score und anderen Laborwerten mit dem Ausmaß der HE (Gilberstadt et al., 1980; Gitlin et al., 1986; Kircheis et al., 2002; Pomier-Layrargues et al., 1991). Eine endgültige Antwort scheint noch nicht gefunden. In dieser Arbeit erhobene Ergebnisse konnten diesbezüglich keinen eindeutigen Zusammenhang feststellen. Obwohl Infektionen und Nierenversagen als Trigger für eine HE gelten, konnte keine signifikante Korrelation von CFF und CRP oder Kreatinin aufgezeigt werden (Karin Weissenborn, 2019). Der Vergleich mit Kreatinin bewegt sich an der Grenze zur Signifikanz und könnte von einer größeren Fallzahl profitieren. Allerdings bietet sich dazu eher ein longitudinales Studien-design an (Guevara et al., 2009). Auch der MELD-Score, als Ergebnis mehrerer verrechneter Laborwerte, zeigte keinen Zusammenhang mit dem Grad der HE.

Es gilt zu vermuten, dass andere Einflussfaktoren als die Leberfunktion prädestinierend bzw. protektiv auf die Entwicklung einer mHE einwirken. So werden z.B. portal-systemische Shunts, die individuell unterschiedliche Reaktion auf ähnliche Ammoniakspiegel und Hyponatriämie ins Spiel gebracht (Bossen et al., 2019; Pomier-Layrargues et al., 1991; Rose et al., 2020).

Letztere liegt durch Vasopressin-Ausschüttung bei Zirrhose häufig als Verdünnungs-Hyponatriämie vor. Diese trägt wiederum zur Ödembildung und damit zur Astrozytenschwellung bei. Zusammen mit einem erhöhten Ammoniakspiegel wird so die Entstehung einer HE begünstigt. Daher ist es naheliegend, dass der aktuelle Natriumspiegel als unabhängiger Prädiktor für das Entstehen einer oHE dient (Bossen et al., 2019; Guevara et al., 2009). Diese Grundlagen stehen im Einklang mit der gefundenen Korrelation zwischen CFF und Natrium. Um klarer zu zeigen, dass auch für die mHE ein Zusammenhang mit dem Serumnatriumspiegel besteht, wird jedoch eine höhere Versuchspersonenzahl benötigt.

4.6 Limitationen

Dieses Studiendesign enthält Limitationen. So wurde auf die Rekrutierung einer Kontrollgruppe verzichtet, da alle verwendeten Testverfahren auch im Zusammenhang mit mHE mehrfach in früheren Studien im Vergleich zu Kontrollgruppen validiert wurden.

Es zeigte sich stets ein signifikanter Unterschied zur gesunden Population, speziell für die mHE-Tests PHES und CFF (Kircheis et al., 2002; K. Weissenborn et al., 2001). Bei etwaiger zukünftiger Aufstockung des Datensatzes wäre eine gut gematchte Kontrollgruppe dennoch anzustreben.

Wie bereits unter 3.1 dargestellt, musste ein Teil der CFF-Daten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da die ersten 35 Versuchspersonen aufgrund eines systematischen Fehlers bei der CFF-Messung durchweg besonders gute Ergebnisse erzielten. Bei ähnlichen Projekten mit Beteiligung mehrerer Untersucher wird streng zu beachten sein, dass die Datenerhebung unter denselben standardisierten Bedingungen erfolgt.

Es muss zudem erwähnt werden, dass Medikamenteneinnahme jeder Art kein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie war. Bekanntermaßen können HE-Medikation, Sedativa, Antiepileptika, Koffein und Serotonin-Reuptake-Inhibitoren die CFF verändern (Kircheis et al., 2002). Da die Versuchspersonen nüchtern waren, spielt Koffein hier keine Rolle. 23 Versuchspersonen erhielten ZNS-wirksame Medikamente, 51 nahmen HE-spezifische Medikamente ein. Letzteres kann damit zusammenhängen, dass die Versuchspersonen aus der Lebersprechstunde und von der hepatologischen Station einer Universitätsklinik rekrutiert wurden, wo möglicherweise ein erhöhtes Augenmerk auf die gemeinhin unterdiagnostizierte mHE gelegt wird. Die Entscheidung, diese Versuchspersonen ebenso in die Studie einzuschließen, soll einer realistischen Abbildung des Patienten-/Patientinnenklientels im klinischen Alltag dienen, zumal hier eine Pausierung der Medikation zur mHE-Testung regelhaft nicht vertretbar erscheint.

4.7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die CFF eine mHE nicht allumfassend abbilden kann. Obgleich sie im Gegensatz zum PHES nicht von Resilienzfaktoren verfälscht wird und bessere Differenzierung als der PHES verspricht, kann sie dennoch nicht alle mHE-Erkrankten erfassen (Amodio et al., 2017; Kircheis et al., 2014).

Die Prävalenz der mHE im Studienkollektiv ist je nach verwendetem Testverfahren variabel, die Ergebnisse überschneiden sich nur wenig. Bei alleiniger Verwendung entweder des PHES oder der CFF blieben viele Patienten/Patientinnen mit klinischen Aspekten einer mHE unentdeckt. Es bietet sich daher an, die Tests komplementär zu verwenden.

Die CFF korreliert mit der allg. Aufmerksamkeit. Eine direkte Prüfung dieser unterbleibt beim PHES, weshalb eine zusätzliche Verwendung der CFF diesen Aspekt stellvertretend

abdecken sollte. Möglicherweise kann eine umfangreiche computerisierte Aufmerksamkeitsprüfung mHE-Patienten/-Patientinnen am präzisesten erfassen.

Eine Korrelation von CFF und Leberfunktionsparametern kam, vermutlich aufgrund zu kleiner Studienstichprobe, nicht zustande. Hier sollte in Zukunft besonderes Augenmerk auf Korrelation von CFF und Serumkreatinin bzw. -natrium gelegt werden. Als zusätzlicher pathophysiologischer Faktor begünstigt ein erniedrigtes Natrium ein Hirnödem, im Sinne der Second-Hit-Theorie. Folglich bildet die CFF nicht nur einen erhöhten Ammoniakspiegel, sondern auch den Natriumeinfluss ab. Dadurch entsteht ein relativ genaues Bild des Ödemstatus, der sich wiederum auf die HE-Schwere auswirkt.

Wie in anderen Studien gezeigt, korreliert die Lebensqualität nicht mit neurophysiologischen Messmethoden. Objektive und subjektive Krankheitslast differieren hier, da begünstigende bzw. verschlechternde individuelle Faktoren keinen Eingang in die CFF finden. Letztlich wird individuell zu entscheiden sein, zu welchem Anteil objektive Messung und subjektive Wahrnehmung als Grundlage für therapeutische Maßnahmen dienen sollen.

4.8 Ausblick

In dieser Studie konnte eine Korrelation der CFF lediglich mit der intrinsischen Alertness festgestellt werden. Es bestätigt sich die Annahme, dass die beiden häufigsten Standardtests zur Diagnose einer mHE, nämlich CFF und PHES, eine geringe Überlappung zeigen.

Dem scheinen zum einen individuelle Einflussfaktoren auf die Performance im PHES zugrunde zu liegen, zum anderen wird spekuliert, dass verschiedene Subgruppen der mHE existieren, auf die die Testverfahren unterschiedlich sensibel reagieren. Die Unterscheidung zwischen Patienten/Patientinnen ohne HE und Patienten/Patientinnen mit oHE gelingt hingegen mit beiden Tests gut. Es hängt also stark von der jeweils angewendeten Diagnostik ab, ob eine mHE detektiert wird. Naturgemäß handelt es sich um einen fließenden Übergang und es gilt sich daher die Frage zu stellen, ab wann eine gewisse neurophysiologische bzw. neuropsychometrische Veränderung (therapeutische) Konsequenzen bedingen sollte.

In Betracht gezogen werden sollten die klinische Bedeutung und Prognose sowie die individuelle Lebensqualität. Eventuell können Subgruppen identifiziert werden, die in diesem Hinblick größeren Einfluss ausüben als andere. Da dies in absehbarer Zeit vermutlich

nicht geleistet werden kann, wurde von der zwölften ISHEN Konferenz ein vereinfachtes System vorgeschlagen. Demnach sollen non-HE, mHE, HE I und II unter dem Begriff *low grade* HE und HE III und IV als *high grade* HE zusammengefasst werden. Die Zuordnung zur *high grade* HE soll mittels *Glasgow Coma Scale*, die ein objektiveres Maß als die WH-Kriterien darstellt, bei Hospitalisierung wegen neurologischer Defizite erfolgen. Um eine *low grade* HE zu klassifizieren, wird ein objektives und reproduzierbares Tool benötigt, das den Vergleich von Veränderungen im zeitlichen Intervall möglich macht. Das Augenmerk soll weniger auf einem absoluten Wert, als vielmehr auf dem Trend der persönlichen Werte liegen. Dazu wurden der PHES, die CFF und evozierte Potenziale vorgeschlagen (Haussinger, 2006).

Während der PHES von Alter, Bildung, Kultur und Geschlecht abhängt, wird die CFF davon nicht beeinflusst. Zudem besteht kein Lerneffekt bei Wiederholung (Duarte-Rojo et al., 2011; Kircheis et al., 2002). Beide Verfahren können eine Verschlechterung der mHE vorhersagen. Die prognostische Sicherheit bezüglich des Auftretens einer oHE ist bei der CFF allerdings stärker gegeben als beim PHES (Berlioux et al., 2014; Montagnese et al., 2011). Evozierte Potenziale hingegen sind im klinischen Alltag nicht überall verfügbar und deswegen nicht flächendeckend einsetzbar.

In Zukunft könnte es sich als Standard etablieren, Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose in halbjährlichem Abstand mit der CFF auf *low grade* HE zu screenen, um bei der Feststellung einer Verschlechterung therapeutisch tätig zu werden.

5 Zusammenfassung

Die HE ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose, die mit einer hohen Letalitätsrate einhergeht. Dennoch ist eine Erkennung im Frühstadium selten gegeben. Es fehlt an Sensibilisierung des ärztlichen Personals sowie an einfach praktikablen hoch sensitiven und spezifischen Tests. Nach der aktuellen Studienlage werden zur Diagnose mindestens ein neurophysiologischer und ein neuropsychometrischer Test benötigt, um eine mHE zu verifizieren. Die CFF wurde in ihrer Validierungsstudie als vielversprechendes Instrument zur Diagnostik der mHE beschrieben. Die vorliegende Arbeit ist darauf ausgelegt, zu überprüfen, ob die CFF alleine ausreichend zur Diagnose einer mHE ist.

Um ein möglichst ganzheitliches Bild zu erhalten, wurde die CFF jeweils mit dem noch am ehesten anerkannten Goldstandard PHES, einem computerbasierten Aufmerksamkeitstest, der Lebensqualität und Laborparametern und -Scores der Leberfunktion verglichen. Es wurden die Korrelation und Kontingenz für den üblichen Cut-off-Wert von < 39 Hz ermittelt.

Die Ergebnisse decken sich großteils mit denjenigen vorangegangener Studien. Eine signifikante Korrelation der CFF konnte nur mit der intrinsischen Alertness gezeigt werden. Die übrigen Parameter wiesen allenfalls schwache Korrelationen ohne Signifikanz auf. Besonderes Augenmerk gilt dem Vergleich mit dem PHES. Da hier keine höhergradige Überlappung und keine einheitliche Prävalenz der mHE im Studienkollektiv nachgewiesen werden konnte, kann geschlussfolgert werden, dass die CFF den PHES nicht ersetzen kann.

Eventuell erschweren Subtypen der mHE und individuelle Persönlichkeitsmerkmale die präzise Diagnostik durch einen einzigen Test. Zudem wird das Konzept der strikten Klassifizierung nach WH hinterfragt. Möglicherweise kann die CFF in Zukunft als objektives und prognostisches Screening-Instrument helfen, intraindividuelle Veränderungen des HE-Status frühzeitig zu identifizieren und so therapiebedürftige Patienten/Patientinnen zu selektieren. Dazu müssen allerdings noch prospektive Studien folgen.

6 Literaturverzeichnis

- Amodio, P., Campagna, F., Olianias, S., Iannizzi, P., Mapelli, D., Penzo, M., Angeli, P., & Gatta, A. (2008, Sep). Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol*, *49*(3), 346-353. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.04.022>
- Amodio, P., Montagnese, S., Spinelli, G., Schiff, S., & Mapelli, D. (2017). Cognitive reserve is a resilience factor for cognitive dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, *32*(4), 1287-1293.
- Amodio, P., Schiff, S., Piccolo, F. D., Mapelli, D., Gatta, A., & Umiltà, C. (2005). Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metabolic brain disease*, *20*(2), 115-127.
- Ampuero, J., Simón, M., Montoliú, C., Jover, R., Serra, M., Córdoba, J., & Romero-Gómez, M. (2015, Nov). Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, *149*(6), 1483-1489. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.067>
- Arguedas, M. R., DeLawrence, T. G., & McGuire, B. M. (2003). Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*, *48*(8), 1622-1626.
- Bajaj, J. S., Etemadian, A., Hafeezullah, M., & Saeian, K. (2007, Mar). Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology*, *45*(3), 833-834. <https://doi.org/10.1002/hep.21515>
- Berlioux, P., Robic, M. A., Poirson, H., Métivier, S., Otal, P., Barret, C., Lopez, F., Péron, J. M., Vinel, J. P., & Bureau, C. (2014). Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatology*, *59*(2), 622-629.
- Bossen, L., Ginès, P., Vilstrup, H., Watson, H., & Jepsen, P. (2019). Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *34*(5), 914-920.
- Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M., O'Cathain, A., Thomas, K. J., Usherwood, T., & Westlake, L. (1992, Jul 18). Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj*, *305*(6846), 160-164. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.160>

- Butterworth, R. F. (2019, Feb). Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*, 79(Suppl 1), 17-21. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1017-0>
- Conn, H. O. (1977, Jun). Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis*, 22(6), 541-550. <https://doi.org/10.1007/bf01072510>
- Córdoba, J., & Mínguez, B. (2008, Feb). Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*, 28(1), 70-80. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040322>
- Coubard, O. A., Ober, K. M., Gaumet, M., Urbanski, M., Amato, J. N., Chapron, V., Weiss, N., Kinugawa, K., Weissenborn, K., & Thabut, D. (2021). Standardization of the psychometric hepatic encephalopathy score in a French population. *PLoS One*, 16(9), e0257136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257136>
- Dhiman, R. K., & Chawla, Y. K. (2008, Jan-Mar). Minimal hepatic encephalopathy: time to recognise and treat. *Trop Gastroenterol*, 29(1), 6-12.
- Dhiman, R. K., Kurmi, R., Thumburu, K. K., Venkataramarao, S. H., Agarwal, R., Duseja, A., & Chawla, Y. (2010, Aug). Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci*, 55(8), 2381-2390. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1249-7>
- Dhiman, R. K., Thumburu, K. K., Chopra, M., Dutta, U., Singh, M., Taneja, S., Duseja, A., & Chawla, Y. K. (2016). Comparative effectiveness of different pharmacological interventions for the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a systematic review with network meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 6, S54.
- Duarte-Rojo, A., Estradas, J., Hernández-Ramos, R., Ponce-de-León, S., Córdoba, J., & Torre, A. (2011, Oct). Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*, 56(10), 3014-3023. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1684-0>
- Elsass, P., Lund, Y., & Ranek, L. (1978). Encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver. A neuropsychological study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 13(2), 241-247.
- Esmat, S., Garem, N. E., Raslan, H., Elfekki, M., & Sleem, G. A. (2017, Dec). Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy. *J Invest Med*, 65(8), 1131-1135. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000428>
- Ferenci, P. (2017, May). Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 5(2), 138-147. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox013>

- Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., & Blei, A. T. (2002, Mar). Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35(3), 716-721. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
- Gilberstadt, S. J., Gilberstadt, H., Zieve, L., Buegel, B., Collier, R. O., & McClain, C. J. (1980). Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Archives of Internal Medicine*, 140(4), 519-521.
- Gimenez-Garzo, C., Garces, J. J., Urios, A., Mangas-Losada, A., García-García, R., González-López, O., Giner-Duran, R., Escudero-Garcia, D., Serra, M. A., & Soria, E. (2017). The PHES battery does not detect all cirrhotic patients with early neurological deficits, which are different in different patients. *PLoS One*, 12(2), e0171211.
- Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solà, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S. (2021, Oct 9). Liver cirrhosis. *Lancet*, 398(10308), 1359-1376. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01374-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01374-x)
- Gitlin, N., Lewis, D. C., & Hinkley, L. (1986). The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 3(1), 75-82.
- Guevara, M., Baccaro, M. E., Torre, A., Gómez-Ansón, B., Ríos, J., Torres, F., Rami, L., Monté-Rubio, G. C., Martín-Llahí, M., & Arroyo, V. (2009). Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 104(6), 1382-1389.
- Hanai, T., Shiraki, M., Watanabe, S., Imai, K., Suetsugu, A., Takai, K., Moriwaki, H., & Shimizu, M. (2019, Oct). Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 34(10), 1809-1816. <https://doi.org/10.1111/jgh.14635>
- Hao, L., Hu, Y., & Hou, X. (2015, Jul). [Age-and, education-corrected number connection test and digit symbol test in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 23(7), 533-537. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.07.013>
- Haussinger, D. (2006). Definitions and assessment of low grade hepatic encephalopathy. *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*.
- Jee, H., & Park, J. (2020, Dec). Feasibility of a novice electronic psychometric assessment system for cognitively impaired. *J Exerc Rehabil*, 16(6), 489-495. <https://doi.org/10.12965/jer.2040828.414>

- Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P. K., Sørensen, H. T., & Vilstrup, H. (2010, May). Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*, *51*(5), 1675-1682. <https://doi.org/10.1002/hep.23500>
- Kamath, P. S., & Kim, W. R. (2007, Mar). The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, *45*(3), 797-805. <https://doi.org/10.1002/hep.21563>
- Kappus, M. R., & Bajaj, J. S. (2012, Feb). Assessment of minimal hepatic encephalopathy (with emphasis on computerized psychometric tests). *Clin Liver Dis*, *16*(1), 43-55. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.12.002>
- Kircheis, G., Hilger, N., & Häussinger, D. (2014, Apr). Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, *146*(4), 961-969. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.026>
- Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., & Häussinger, D. (2002, Feb). Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, *35*(2), 357-366. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30957>
- Kondo, Y., Iwasa, M., Kawaratani, H., Miyaaki, H., Hanai, T., Kon, K., Hirano, H., Shimizu, M., Yoshiji, H., Okita, K., & Koike, K. (2021, Jun). Proposal of Stroop test cut-off values as screening for neuropsychological impairments in cirrhosis: A Japanese multicenter study. *Hepatol Res*, *51*(6), 674-681. <https://doi.org/10.1111/hepr.13629>
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007, Jun). [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*, *78*(6), 651-656. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2098-7> (Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben.)
- Labenz, C., Wörns, M. A., Schattenberg, J. M., Huber, Y., Galle, P. R., & Labenz, J. (2017, Aug). Epidemiology of hepatic encephalopathy in german hospitals - the EpHE study. *Z Gastroenterol*, *55*(8), 741-747. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114671> (Epidemiologie der hepatischen Enzephalopathie in deutschen Krankenhäusern – die EpHE Studie.)
- Li, B., Zhang, C., & Zhan, Y.-T. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: a review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *2018*.
- Lockwood, A. H., Weissenborn, K., Bokemeyer, M., Tietge, U., & Burchert, W. (2002, Mar). Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test

- performance in nonalcoholic cirrhotics. *Metab Brain Dis*, 17(1), 29-40. <https://doi.org/10.1023/a:1014000313824>
- Luty, J., & O'Gara, C. (2006). Validation of the 13-Item Beck Depression Inventory in alcohol-dependent people. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 10(1), 45-51. <https://doi.org/10.1080/13651500500410117>
- Montagnese, S., & Bajaj, J. S. (2019). Impact of hepatic encephalopathy in cirrhosis on quality-of-life issues. *Drugs*, 79(1), 11-16.
- Montagnese, S., Biancardi, A., Schiff, S., Carraro, P., Carlà, V., Mannaioni, G., Moroni, F., Tono, N., Angeli, P., Gatta, A., & Amodio, P. (2011, Feb). Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 53(2), 558-566. <https://doi.org/10.1002/hep.24043>
- Patel, A. V., Wade, J. B., Thacker, L. R., Sterling, R. K., Siddiqui, M. S., Stravitz, R. T., Sanyal, A. J., Luketic, V., Puri, P., & Fuchs, M. (2015). Cognitive reserve is a determinant of health-related quality of life in patients with cirrhosis, independent of covert hepatic encephalopathy and model for end-stage liver disease score. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(5), 987-991.
- Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*, 95(8), e2877. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002877>
- Pfluger, M., & Gschwandtner, U. (2003). The testbatterie zur aufmerksamkeitsprüfung (version 1.7). 32(2), 155-157.
- Pomier-Layrargues, G., Nguyen, N. H., Faucher, C., Giguère, J.-F., & Butterworth, R. F. (1991). Subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: prevalence and relationship to liver function. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 5(4), 121-125.
- Prasad, S., Dhiman, R. K., Duseja, A., Chawla, Y. K., Sharma, A., & Agarwal, R. (2007, Mar). Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 45(3), 549-559. <https://doi.org/10.1002/hep.21533>
- Psytest. *TAP- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Fimm, Vera. Retrieved 16.07.2022 from <https://www.psytest.net/de/testbatterien/tap/zielsetzung>
- Pugh, R. N. H., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., & Williams, R. (2005). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 60(8), 646-649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>

- Reichenbach, A., Fuchs, U., Kasper, M., el-Hifnawi, E., & Eckstein, A. K. (1995). Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Müller) cells accompanying hepatic failure. *Acta Neuropathol*, *90*(3), 273-281. <https://doi.org/10.1007/bf00296511>
- Ridola, L., Nardelli, S., Gioia, S., & Riggio, O. (2018). Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World journal of gastroenterology*, *24*(48), 5446.
- Riemann, J. F. (2008). Ätiologie und Risikofaktoren. In *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-0034-79956>
- Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020, Apr 3). Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, *9*(4). <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., del Olmo, J. A., Ramírez, M., Rey, R., de Madaria, E., Montoliu, C., Nuñez, D., Flavia, M., Compañy, L., Rodrigo, J. M., & Felipo, V. (2007, Apr). Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, *45*(4), 879-885. <https://doi.org/10.1002/hep.21586>
- Rose, C. F., Amodio, P., Bajaj, J. S., Dhiman, R. K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S. D., Vilstrup, H., & Jalan, R. (2020, Dec). Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*, *73*(6), 1526-1547. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>
- 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. (2016, Mar). Two Novel Psychomotor Tasks in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *J Int Neuropsychol Soc*, *22*(3), 341-349. <https://doi.org/10.1017/s1355617715001125>
- Rudler, M., Weiss, N., Bouzbib, C., & Thabut, D. (2021). Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, *25*(2), 393-417. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.008>
- Schomerus, H., & Hamster, W. (2001). Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, *16*(1), 37-41.
- Sidhu, S. S., Goyal, O., Mishra, B. P., Sood, A., Chhina, R. S., & Soni, R. K. (2011, Feb). Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol*, *106*(2), 307-316. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.455>
- Sturm, W. (2004). Kognitive Kontrolle der Aufmerksamkeitsintensität. *Zeitschrift für Psychologie/Journal of Psychology*, *212*(2), 107-114.

- Swan, G. E., Carmelli, D., & LaRue, A. (1995, Jan 1). Performance on the digit symbol substitution test and 5-year mortality in the Western Collaborative Group Study. *Am J Epidemiol*, *141*(1), 32-40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117342>
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014, May 17). Liver cirrhosis. *Lancet*, *383*(9930), 1749-1761. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60121-5)
- Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., Weissenborn, K., & Wong, P. (2014, Aug). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, *60*(2), 715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
- Wang, Y. P., & Gorenstein, C. (2013, Oct-Dec). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry*, *35*(4), 416-431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
- Ware, J. E., Jr., & Gandek, B. (1998, Nov). Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*, *51*(11), 903-912. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00081-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00081-x)
- Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992, Jun). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, *30*(6), 473-483.
- Weissenborn, K. (2015, Mar). Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, *5*(Suppl 1), S54-59. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.06.005>
- Weissenborn, K. (2019, Feb). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, *79*(Suppl 1), 5-9. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
- Weissenborn, K. (2019). Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy—Impact of Comorbid Conditions. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, *9*(1), 109-111.
- Weissenborn, K., Ennen, J. C., Schomerus, H., Rückert, N., & Hecker, H. (2001, May). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, *34*(5), 768-773. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00026-5](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00026-5)
- Weissenborn, K., Heidenreich, S., Ennen, J., Rückert, N., & Hecker, H. (2001). Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, *16*(1), 13-19.

Weissenborn, K., Rückert, N., Hecker, H., & Manns, M. P. (1998, Apr). The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 28(4), 646-653. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(98\)80289-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(98)80289-4)

Zhan, T., & Stremmel, W. (2012, Mar). The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int*, 109(10), 180-187. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0180>

Zimmermann, P., & Fimm, B. (1994). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 1.02c)*. Psytest.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

A

allg..... allgemein
aP alkalische Phosphatase
AT III Antithrombin III

B

BDI..... Beck-Depression-Inventar
BHS..... Blut-Hirn-Schranke
bzw..... beziehungsweise

C

ca. circa
CFF kritische Flimmerfrequenz
cHE covert Hepatische Enzephalopathie
CRP c-reaktives Protein

D

dl Deziliter
DST Digit Symbol Test

E

EEG..... Elektroenzephalographie

G

g Gramm
GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase

H

HCV Hepatitis C Virus
HE hepatische Enzephalopathie
Hz Hertz

I

INR..... International Normalized Ratio
ISHEN International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

L

l Liter
LDT Line Drawing Test

M

MCS Mental Component Summary Score
MD Median
MELD Model of End Stage Liver Disease Score
mg Milligramm
mHE minimale hepatische Enzephalopathie
mmol Millimol
MoCA Montreal Cognitive Assessment
MW Mittelwert

N

NASH nichtalkoholische Steatohepatitis
NCT-A Number Connecting Test-A
NCT-B Number Connecting Test-B

O

oHE Overt Hepatische Enzephalopathie

P

PCS Physical Component Summary Score
PHES Psychometrischer Hepatischer Enzephalopathie-Score
PTT partielle Thromboplastinzeit

S

SD Standardabweichung
SDT Serial Dotting Test
SF-36 Short-Form-36

T

TAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

U

u.a. unter anderem
UKW Universitätsklinikum Würzburg

V

v.a. vor allem

W

WH West Haven

Z

z.B. zum Beispiel
z.T. zum Teil

Г

γGT gamma-Glutamyltransferase

II Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: HEPATONORM™-ANALYZER (ESMAT ET AL. 2017)	17
ABBILDUNG 2: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DES CHI ² -TEST FÜR PHES UND CFF-CUT-OFF <39 HZ.	25
ABBILDUNG 3: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER CFF DURCH BOXPLOT.	26
ABBILDUNG 4: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES MELD-SCORES DURCH BOXPLOT.	29
ABBILDUNG 5: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER KORRELATION VON CFF UND MELD- SCORE.	29
ABBILDUNG 6: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES BDI DURCH BOXPLOT.	31
ABBILDUNG 7: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER KORRELATION VON CFF UND BDI.	31
ABBILDUNG 8: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES SF-36 DURCH BOXPLOTS.	32
ABBILDUNG 9: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES PHES DURCH BOXPLOT.	33
ABBILDUNG 10: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER KORRELATION VON CFF UND PHES. .	34
ABBILDUNG 11: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER TAP ALERTNESS DURCH BOXPLOTS. ALERT=ALERTNESS, PR=PROZENTRANG	35

III Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLINISCHE EINTEILUNG DER HE NACH WH UND ISHEN, MODIFIZIERT NACH VILSTRUP ET AL. 2014	6
TABELLE 2: BASELINECHARAKTERISTIKA DER STICHPROBENPOPULATION. K.A.= KEINE ANGABE, M= MÄNNLICH, MD= MEDIAN, MW= MITTELWERT, W= WEIBLICH, Y=JAHRE	12
TABELLE 3: DROPOUTS BEI KORRELATIONSPÄRCHEN MIT CFF. AP=ALKALISCHE PHOSPHATASE, AT III=ANTITHROMBIN III, CRP=C-REAKTIVES PROTEIN, Γ GT=GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE, GOT=GLUTAMAT-OXALACETAT-TRANSAMINASE, GPT=GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE, μ L=MIKROLITER, PR=PROZENTRANG, PTT=PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT, U=UNIT	24
TABELLE 4: PRÄVALENZ DER MHE IN PROZENT NACH PHES, CFF UND IHRER KOMBINATION. N=ANZAHL	25
TABELLE 5: ÜBERSICHT ÜBER ERGEBNISSE DES χ^2 -TESTS ZUR PRÜFUNG VON ZUSAMMENHÄNGEN ZWISCHEN TESTERGEBNISSEN DES CFF UND PHES.	25
TABELLE 6: DESKRIPTIVE STATISTIK DER CFF. IQR=INTERQUARTILE RANGE, MAX=MAXIMUM, MIN=MINIMUM, N=ANZAHL.....	26
TABELLE 7: DESKRIPTIVE STATISTIK DER LABORWERTE. IQR=INTERQUARTILE RANGE, MAX=MAXIMUM, μ L=MIKROLITER, MIN=MINIMUM, N=ANZAHL, S=SEKUNDEN, U=UNIT	27
TABELLE 8: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER KORRELATION VON CFF UND DER LABORWERTE. μ L=MIKROLITER, N=ANZAHL, S=SEKUNDEN	28
TABELLE 9: DESKRIPTIVE STATISTIK DES MELD-SCORES. IQR=INTERQUARTILE RANGE, MAX=MAXIMUM, MIN=MINIMUM, N=ANZAHL.....	28
TABELLE 10: ÜBERSICHT ÜBER ERGEBNISSE DES FISHER`S-EXACT-TESTS ZUR PRÜFUNG VON ZUSAMMENHÄNGEN ZWISCHEN TESTERGEBNISSEN DES CFF UND CHILD-PUGH-SCORE.	30
TABELLE 11: DESKRIPTIVE STATISTIK DES BDI. IQR=INTERQUARTILE RANGE, MAX=MAXIMUM, MIN=MINIMUM, N=ANZAHL.....	30
TABELLE 12: DESKRIPTIVE STATISTIK DES SF-36. IQR=INTERQUARTILE RANGE, MAX=MAXIMUM, MIN=MINIMUM, N=ANZAHL.....	32
TABELLE 13: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER KORRELATION VON CFF MIT SF-36. N=ANZAHL.....	33
TABELLE 14: DESKRIPTIVE STATISTIK DES PHES. IQR=INTERQUARTILE RANGE, MAX=MAXIMUM, MIN=MINIMUM, N=ANZAHL.....	33
TABELLE 15: DESKRIPTIVE STATISTIK DER TAP ALERTNESS. IQR=INTERQUARTILE RANGE, MAX=MAXIMUM, MIN=MINIMUM, N=ANZAHL, PR=PROZENTRANG.....	34
TABELLE 16: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER KORRELATION VON CFF UND TAP ALERTNESS. N=ANZAHL, PR=PROZENTRANG	36
TABELLE 17: ÜBERBLICK ÜBER DIE ERGEBNISSE ALLER KORRELATIONEN NACH SPEARMAN. μ L=MIKROLITER, PR=PROZENTRANG, S=SEKUNDEN, U=UNIT	36

IV Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem verstorbenen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges für die Aufnahme ins Team, die Vergabe des interessanten Themas und die Unterstützung während der Datengenerierung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Daniel Zeller, der die AG freundlicherweise von Herrn Müllges übernommen hat und mir während der Datenauswertung und Schreibphase mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Weiterhin danke ich Frau Moser, Frau Böhm, Frau Menzel und den MFAs der neurologischen Poliklinik für die Hilfe bei Organisation und Durchführung der Untersuchungen.

Vielen Dank an alle Doktoranden/Doktorandinnen der AG für die gute Zusammenarbeit und die zur Verfügung gestellten Daten.

Außerdem geht ein herzlicher Dank an die Probanden/Probandinnen, die sich für die Studie zur Verfügung gestellt haben.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie für ihre bedingungslose Unterstützung in allen Lebenssituationen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Jakob Fleckenstein für seine liebevolle praktische und moralische Unterstützung in allen Bereichen danken.