

**Vergleich verschiedener Testverfahren zur
Identifikation von Patienten mit covert
hepatischer Enzephalopathie unter Berücksichtigung
klinisch relevanter Endpunkte**

Dissertation

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

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

von Anne Griesbach

Betreuer:

Prof. Dr. Jonas Rosendahl

Dr. Robin Greinert

Gutachter:

Prof. Dr. Matthias Girndt, Halle (Saale)

Prof. Dr. Jochen Weigt, Magdeburg

Datum der Verteidigung: 20.11.2023

Disclaimer

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Referat

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose. Die covert Form (CHE) präsentiert sich mit subklinischen Alterationen und geht mit zahlreichen negativen Auswirkungen einher. Routinemäßige Testungen der CHE werden bislang unzureichend durchgeführt. Hauptursache hierfür ist ein fehlender etablierter Diagnosestandard. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, etablierte Kognitionstests auf ihre Vorhersagekraft bezüglich klinisch relevanter Endpunkte (Tod / Lebertransplantation [LTX], overt HE [OHE], Stürze) zu untersuchen. Hierfür absolvierten Patienten mit Leberzirrhose, ohne Anzeichen einer OHE und ohne konkurrierende kognitive Erkrankungen, eine CHE-Testbatterie (kritische Flimmerfrequenz [CFF], Psychometric Hepatic Encephalopathy Score [PHES], simplified Animal-Naming-Test [S-ANT1], EncephalApp-Stroop-Test [EncephalApp]). Insgesamt wurden $N=118$ Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von einem Jahr nachbeobachtet. Die CHE-Prävalenz variierte je nach Testverfahren (CFF $n=23$ [20 %]; PHES und EncephalApp jeweils $n=52$ [44 %]; S-ANT1 $n=37$ [31 %]). 30,2 % der Patienten erlitten den Endpunkt Tod / LTX im Follow-Up (FU). Hierbei wurde die Diagnosestellung einer CHE mittels EncephalApp (HR 2,48 [95 % KI 1,21 - 5,07]) als unabhängiger Prädiktor identifiziert. Während des FU entwickelten 24,2 % der Patienten eine OHE. Hierbei konnten PHES (HR 3,49 [95 % KI 1,11 - 10,90]) und EncephalApp (HR 2,50 [95 % KI 0,85 - 7,29]) als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden. 35,6 % der Patienten erlitten ein Sturzereignis im FU, allerdings ohne signifikante Assoziation zu den CHE-Testungen. Insgesamt waren PHES (OHE) und EncephalApp (Tod / LTX, OHE) von den etablierten CHE-Tests mit dem Auftreten relevanter Endpunkte assoziiert und können somit geeignete Testverfahren zur Diagnosestellung der CHE darstellen.

Griesbach, Anne: Vergleich verschiedener Testverfahren zur Identifikation von Patienten mit covert hepatischer Enzephalopathie unter Berücksichtigung klinisch relevanter Endpunkte, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2023

Inhaltsverzeichnis

Disclaimer

Referat

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Leberzirrhose	1
1.2	Komplikationen.....	2
1.3	Dekompensation und Prognose.....	3
1.4	Scores zur Prognoseabschätzung.....	5
1.4.1	Child-Pugh-Score	6
1.4.2	MELD-Score	6
1.5	Hepatische Enzephalopathie	7
1.5.1	Definition und Epidemiologie.....	7
1.5.2	Pathogenese	7
1.5.3	Klassifikation und Stadieneinteilung	11
1.6	Covert hepatische Enzephalopathie.....	12
1.6.1	Definition	12
1.6.2	Einfluss auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patienten	13
1.6.3	Diagnostik.....	14
1.6.4	Problematik der Diagnosestellung im klinischen Alltag	15
2	Fragestellung und Zielsetzung.....	17
3	Patienten, Material und Methoden	18
3.1	Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
3.2	Geräte	19
3.3	Spezifische Anamnese und klinische Untersuchungsparameter.....	19
3.4	Laborparameter	19
3.5	Kognitionstestung.....	20
3.5.1	Kritische Flimmerfrequenz	20
3.5.2	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score	21

3.5.3	Simplified Animal-Naming-Test	25
3.5.4	EncephalApp-Stroop-Test	25
3.6	Mobilitätstestung und Handkraftmessung	27
3.6.1	Timed-Up-and-Go-Test	27
3.6.2	Chair-Rising-Test	27
3.6.3.	Handkraftmessung	28
3.7	Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	28
3.8	Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie	29
3.9	Statistik.....	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Deskriptive Statistik	30
4.1.1	Einschlussgrafik und Patientencharakteristika	30
4.1.2	Genese und Status der Leberzirrhose	31
4.1.3	Weitere Merkmale des Patientenkollektivs	33
4.1.4	Laborparameter.....	34
4.1.5	Child-Pugh und MELD-Score	34
4.1.6	Kognitionstestung	35
4.1.7	Mobilitätstestung und Handkraftmessung.....	36
4.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	38
4.1.9	Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie.....	39
4.1.10	Anzahl pathologischer Testergebnisse	39
4.1.11	Follow-Up.....	40
4.2	Inferenzstatistik.....	40
4.2.1	Zusammenhang der einzelnen Testergebnisse mit den Baseline- Charakteristika.....	41
4.2.2	Zusammenhang der einzelnen Testergebnisse mit den entsprechenden Endpunkten im Follow-Up.....	44
4.2.3	Entwicklung eines Punktesystems	51
5	Diskussion	52
5.1	Ziele der Dissertation	52
5.2	Patientenkollektiv und Baseline-Patientencharakteristika	52
5.3	Endpunkte im Follow-Up.....	56

5.4	Entwicklung eines Punktesystems.....	58
5.5	Ausblick.....	59
5.6	Limitationen	59
6	Zusammenfassung.....	62
7	Literaturverzeichnis.....	65
8	Thesen	76
Anhang		
Anhang 1: Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)		
Anhang 2: Referenzwerte der Handkraftmessung (HGS)		
Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche		
Danksagung		

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AIH	Autoimmunhepatitis
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CFF	Kritische Flimmerfrequenz
CHE	Covert hepatische Enzephalopathie
CPS	Child-Pugh-Score
CRP	C-reaktives Protein
EASL	European Association for the Study of the Liver
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGTP	γ -Glutamyltransferase
HE	Hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
HZ	Hertz
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
KI	Konfidenzintervall
KPT	Kreise-Punktieren-Test
LB	Libra (Pounds, Pfund)
LNFT	Liniennachfahrtstest
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MHE	Minimal hepatische Enzephalopathie
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
OHE	Overt hepatische Enzephalopathie
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
S-ANT1	Simplified Animal-Naming-Test
SF-36	Short-Form-36-Fragebogen
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNF	Tumornekrosefaktor
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZST	Zahlensymboltest
ZVT-A/B	Zahlenverbindungstest A/B

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium einer chronischen Leberschädigung, der eine Vielzahl von möglichen Ursachen zugrunde liegen können.

Die Vorstufe der Zirrhose stellt die Fibrose dar, bei der bereits eine Bindegewebsvermehrung bei noch erhaltener Läppchenstruktur vorliegt. Mit Fortschreiten der schädigenden Einflüsse jedweder Genese resultiert eine voranschreitende Zerstörung dieser Strukturen, sowie eine Degeneration der Hepatozyten und Induktion von Leberzellnekrosen mit konsekutivem Fortschreiten der Fibrosierung, sodass sich aus der anfänglichen Fibrose eine nachfolgende Zirrhose entwickelt [1].

Eine Reihe von endogenen und exogenen Faktoren kann die Entstehung einer Zirrhose bedingen. Hierunter fallen exogen-toxische, infektiöse, immunpathologische, vaskuläre, cholestatische oder endogen-metabolische und hereditäre Prozesse. Leberzirrhosen, bei denen keine eindeutige Ursache gefunden werden kann, klassifiziert man als kryptogen [2].

Die Genese variiert je nach geografischer Lage. In den westlichen Industrienationen stellen exogen-toxische, infektiöse sowie endogen-metabolische Vorgänge die häufigsten Ursachen dar. Hierzulande federführend sind demzufolge der chronische Alkoholabusus und die nichtalkoholische Steatohepatitis, gefolgt von der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion [2].

Die häufigsten Ursachen sind in der nachfolgenden Abbildung 1 (modifiziert nach Wiegand, Berg, 2013) gezeigt [2].

Ursachen für eine Leberzirrhose

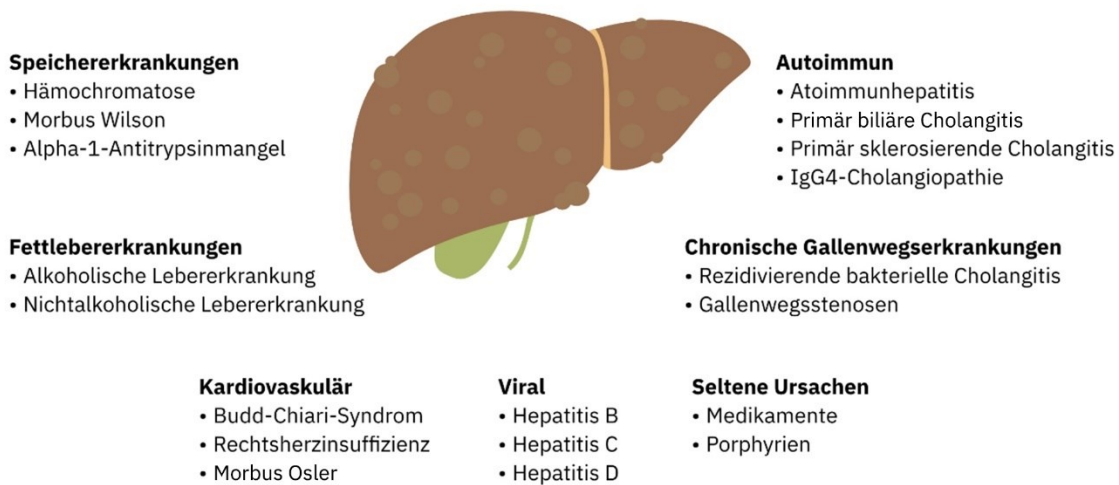


Abbildung 1 Ursachen für eine Leberzirrhose

1.2 Komplikationen

Der zunehmende bindegewebige Umbau des funktionellen Leberparenchyms, ausgelöst durch eine pathologische Zellaktivierung und einer Infiltration von Entzündungszellen, bedingt durch die Nekrose der Hepatozyten, führt zu Einschränkungen in den Bereichen der Zirkulation (portale Hypertension), der Syntheseleistung und der Entgiftung (Leberinsuffizienz). Diese genannten Veränderungen sind die Mechanismen, welche die Entstehung von Komplikationen im Endstadium der Leberzirrhose bedingen.

Leberinsuffizienz: Der Funktionsverlust des Organs führt zu einer verringerten Synthesefunktion, beispielsweise von Gerinnungsfaktoren, und einer eingeschränkten Entgiftungsfunktion von Toxinen, welche die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie mitbedingen können [3].

Portale Hypertension: Die zunehmende Fibrosierung und die damit einhergehende Destruktion der Gefäßstrombahnen bewirken zusätzlich eine Erhöhung des

Drucks in der Pfortader. Der portale Hypertonus wird zudem durch die Ausschüttung vasokonstriktiver Substanzen und der konsekutiven Dilatation des Splanchnikus-Gebietes erhöht [4]. Der normale portale Druck liegt bei 1 bis 5 mmHg. Bei einem pathologischen Druckgradienten ≥ 10 mmHg können sich Kollateralkreisläufe im Sinne portosystemischer Shunts entwickeln, welche häufig Varizen entsprechen, die mit einem erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen. Im Rahmen der portalen Druckerhöhung kann es zur Entwicklung von Aszites oder zur Ausbildung eines hepatischen Hydrothorax kommen. Durch morphologische und funktionelle Veränderungen in extrahepatischen Bereichen und Organen resultieren weitere Komplikationen wie Thrombozytopenien, Elektrolytentgleisungen, die Entwicklung eines hepatorenen und -pulmonalen Syndroms sowie die elevierte Gefahr für spontan-bakterielle Peritonitis durch bakterielle Translokation [5]. Die portokavalen Umgehungskreisläufe führen im Umkehrschluss dazu, dass das Blut an der Leber vorbei in den systemischen Kreislauf geleitet wird, es somit einer potenziellen hepatischen Restfunktion der Entgiftung entgeht, und dadurch die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie weiter vorangetrieben wird [6].

Patienten mit Leberzirrhose weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) auf. Eine Studie aus Taiwan von Tsung-Hsing Hung et al. (2017) konnte zeigen, dass das Risiko insbesondere dann erhöht ist, wenn bereits Komplikationen aufgetreten sind [7].

Die Leberzirrhose stellt schließlich durch die Entwicklung von Komplikationen eine Systemerkrankung dar, die mit einer erheblich verringerten Lebensqualität und einer Verschlechterung der Prognose einhergeht [4, 8].

1.3 Dekompensation und Prognose

Die Leberzirrhose lässt sich in ein kompensiertes und ein dekompenziertes Stadium einteilen.

Im kompensierten Stadium verläuft die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch und wird von vielen Betroffenen nicht bemerkt [9]. Die Dauer des kompensierten Stadiums ist abhängig von der zugrunde liegenden Ursache und Therapierbarkeit der Leberschädigung. Schreitet die Schädigung fort, nehmen die Fibrosierung und somit auch der portale Druck zumeist weiter zu. Das Risiko für die Entwicklung von relevanten Komplikationen steigt [4].

Eine Dekompensation geht in der Regel mit einer akuten Verschlechterung der Leberfunktion einher [8]. Auslöser hierfür sind ein steigender portaler Druck, bakterielle Translokationen, Infektionen, gastrointestinale Blutungen, ein hoher Alkoholkonsum oder eine alkoholbedingte Hepatitis [4, 10]. In circa der Hälfte der Fälle ist allerdings keine Ursache eruierbar [10].

Eine Dekompensation wird formal durch das Auftreten folgender Ereignisse definiert:

- Aszites
- Hepatische Enzephalopathie
- Varizenblutung
- Ikterus

Eine Dekompensation resultiert häufig aus den hämodynamischen Veränderungen der portalen Hypertension, da unterhalb der Schwelle des portalen Druckgradienten von 10 mmHg selten eine Dekompensation festzustellen ist [4]. Ein kompensiertes Stadium geht in 4 bis 12 % pro Jahr in ein dekompenziertes Stadium über, das Risiko hierfür ist bei Patienten mit bereits bestehenden Varizen erhöht [4].

Die erstmalige Dekompensation manifestiert sich am häufigsten in der Entwicklung von Aszites (18 – 27 %), gefolgt von dem Auftreten von Varizenblutungen (9,5 – 18 %), der Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie (2 – 7 %) oder der Ausbildung eines Ikterus (1,5 %). In 13 % der Fälle tritt mehr als

ein Dekompensationsereignis zeitgleich auf, in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um die Ausbildung von Aszites und einer Varizenblutung [4].

Eine fortgeschrittene Dekompensation resultiert schließlich in der Entwicklung eines therapierefraktären Aszites, einer erhöhten Infektionsrate, Nieren-, Kreislauf- und Atemstörungen, einer persistierenden Enzephalopathie und anderen weitreichenden Organstörungen [4].

Der Übergang in ein dekompensiertes Stadium geht mit einer wesentlichen Verschlechterung der Gesamtprognose einher. Ist die Mortalität im kompensierten Stadium noch sehr gering, so erhöht sich die 5-Jahres-Mortalität auf 55 bis 80 % nach der Entwicklung von Komplikationen. Die Ein-Jahres-Mortalität bei Dekompensation liegt zwischen 60 und 80 %. Liegt mehr als ein Dekompensationsereignis vor, verschlechtert sich die Prognose weiter. Bei der Kombination aus Ikterus und hepatischer Enzephalopathie, die sich oftmals erst bei einer stark fortgeschrittenen Leberzirrhose und eher selten bei Erstmanifestation von Komplikationen darstellt, erhöht sich die 5-Jahres-Mortalität auf bis zu 88 %. Insgesamt zeigen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ein medianes Überleben von 2 Jahren [4].

Der Therapieansatz der Erkrankung besteht in dem Verhindern des Übergangs von einem kompensierten in ein dekompensiertes Stadium. Ist bereits eine Dekompensation aufgetreten, gilt es die Ursache der Zirrhose zu beheben, das Wiederauftreten von Komplikationen zu verhindern, sowie als einzige kurative Option, eine Listung zur Lebertransplantation zu erwägen [11].

1.4 Scores zur Prognoseabschätzung

Zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Leberzirrhose haben sich im klinischen Alltag verschiedene Scores etabliert. Im Folgenden werden die beiden meist genutzten Scores näher erläutert.

1.4.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score (CPS), in den 1960er Jahren von Child und Turcotte [12] entwickelt und in den 1970er Jahren von Pugh et al. [13] modifiziert, stellte ursprünglich einen Score zur Vorhersage des Operationsrisikos bei Patienten mit Varizenblutungen dar, die sich einer portosystemischen Shunt-Operation unterzogen.

Der Score umfasst für die Leberfunktion relevante laborchemische und klinische Parameter anhand von fünf Variablen (Serum-Albumin, Serum-Bilirubin, INR, Aszites, hepatische Enzephalopathie). Für jede Variable werden 1 bis 3 Punkte vergeben, sodass der Gesamtpunktwert zwischen 5 und 15 variiert. Je höher die Punktzahl, desto fortgeschrittener ist die Leberzirrhose und desto schlechter ist in der Regel die Prognose. Die erreichte Punktzahl teilt die Patienten in drei Schweregrade ein: A (5 – 6 Punkte), B (7 – 9 Punkte) und C (10 – 15 Punkte).

Der Child-Pugh-Score ist heute ein gängiges Instrument in der klinischen Praxis zur Beurteilung des Schweregrads einer Leberfunktionsstörung und zur Abschätzung der Langzeitprognose. Eine Limitation des Scores ist der Einfluss subjektiver Parameter, wie die Einschätzung der Aszitesmenge und des Grades der hepatischen Enzephalopathie.

1.4.2 MELD-Score

Der Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score ist ein weiterer validierter Score zur Prognoseabschätzung, initial entwickelt zur Risikostratifizierung der 3-Monats-Mortalität nach TIPS-Implantation [14]. Er setzt sich aus den untersucherunabhängigen Parametern (Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin, INR) sowie deren spezifische Gewichtung zusammen und berechnet sich wie folgt (modifiziert nach Kamath und Kim, 2007 [15]):

$$10 * [0,957 * \log (\text{Kreatinin mg/dl}) + 0,378 * \log (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,12 * \log (\text{INR})]$$

Ein höherer MELD-Score ist mit einer zunehmenden Organdysfunktion sowie einer erhöhten 90-Tage-Mortalität assoziiert [16]. Derzeit wird er zur Einstufung der Priorität von Lebertransplantationskandidaten verwendet.

1.5 Hepatische Enzephalopathie

1.5.1 Definition und Epidemiologie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) stellt eine Komplikation akuter und chronischer Lebererkrankungen dar und beschreibt eine stoffwechselbedingte Funktionsstörung des Zentralnervensystems (ZNS).

Als neuropsychiatrisches Syndrom umfasst es verschiedene Symptome, die von subklinischen Veränderungen bis hin zum hepatischen Koma reichen können. Bei akutem Leberversagen verläuft die HE häufig abrupt und schnell progredient, während bei chronischen Lebererkrankungen zu Beginn oft Wesensveränderungen oder psychische Symptome im Vordergrund stehen [17]. Der häufigste Risikofaktor für die Entstehung einer HE stellt die Leberzirrhose dar [18], die nach Auftreten dieser Komplikation in ein dekompensiertes Stadium übergeht.

Laut einer Studie zur Epidemiologie der HE, welche Daten aus 15 internistischen Kliniken mit gastroenterologischem Schwerpunkt auswerteten, waren im stationären Bereich über 80 % der Patienten mit Leberzirrhose von kognitiven Einschränkungen betroffen, wobei 36 % eine manifeste und 48 % eine minimale HE aufwiesen [19].

Die HE wird insgesamt als potentiell reversibel betrachtet, obwohl nach aktueller Datenlage auch länger bestehende kognitive Störungen nicht ausgeschlossen werden können [20].

1.5.2 Pathogenese

Die Pathogenese der HE ist multidimensional und abschließend noch nicht vollständig erforscht.

Lange Zeit galt das Vorliegen erhöhter Toxinkonzentrationen im Zentralnervensystem, insbesondere des Ammoniaks, als Hauptursache für die Genese der HE. Aktuelle Studien legen jedoch nahe, dass Ammoniak nur ein Faktor unter zahlreichen weiteren Veränderungen darstellt und der pathophysiologische Ansatz weiter zu greifen ist. Hierbei sollten die natürlichen Entgiftungs- und Synthesorte des Neurotoxins nicht nur in der Leber, sondern auch im Darm, im Muskel, in den Nieren und den Astrozyten berücksichtigt werden. Weiterhin gilt es, die pathophysiologischen Vorgänge, die nicht in direkter Verbindung mit Ammoniak stehen, in die Pathogenese der HE miteinzubeziehen [21].

Von herausragender Bedeutung sind neben der reduzierten Entgiftung von Neurotoxinen und der damit einhergehenden Akkumulation, Störungen der Blut-Liquor-Schranke, der Astrozyten sowie der Neurotransmittersysteme [22].

Die Entgiftung des Ammoniaks wird in der Leber durch die Harnstoff- und Glutaminsynthese realisiert. Bei einer Lebererkrankung kann diese Entgiftungsfunktion zum einen durch eine verringerte Aktivität der Enzyme der Harnstoff- und Glutaminsynthese und zum anderen durch das Vorhandensein von portosystemischen Anastomosen eingeschränkt sein, wobei letztere das Ammoniak an der Leber vorbei in die systemische Zirkulation leiten. Beide Prozesse bedingen eine Hyperammonämie, welche eine Störung des Energiestoffwechsels, eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke sowie eine Änderung der Neurotransmitter und ihrer Rezeptoren nach sich zieht. Auch andere Neurotoxine tragen zur Entstehung einer HE bei, hier sind vor allem die Merkaptane, Phenole und kurz- bis mittelkettige Fettsäuren zu nennen, die synergistisch wirken können [17].

Einen wesentlichen Anteil zur Entstehung der HE trägt auch der Darm. Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte ein verändertes intestinales Mikrobiom festgestellt werden, welches sowohl in seiner Zusammensetzung als auch in seiner Funktionalität gestört ist [23]. Dadurch werden vermehrt Toxine produziert, welche wiederum durch eine erhöhte Permeabilität der Darmwand vermehrt ins Blut

gelangen. Hierbei scheint es einen Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung zu geben, da sich die Dysbiose bei Dekompensation der Leberzirrhose vergrößert [24, 25].

Auch renale Mechanismen sind für die Pathogenese der HE relevant. In den proximalen Tubuluszellen wird, abhängig vom Säure-Basen-Status und dem Kaliumhaushalt, Ammoniak produziert. Da bei der Synthese von Ammoniak aus Glutamin als Nebenprodukt Bikarbonat entsteht, sind die Nieren somit in der Lage eine metabolische Azidose teilweise zu kompensieren. Da Patienten mit Leberzirrhose häufig begleitend unter einer Hypokaliämie leiden wird über diesen Mechanismus zudem im Sinne einer Rückgewinnung von Kalium die renale Ammoniakproduktion gesteigert. Bei Vorliegen einer Hypovolämie in Zusammenhang mit gastrointestinalen Blutungen oder der Einnahme von Diuretika wird die renale Ammoniakgenese, vermittelt über Angiotensin II, weiterhin gesteigert und dadurch eine erhöhte Menge des Neurotoxins im arteriellen System erreicht [26].

Der Muskel wiederum kann in geringem Umfang Ammoniak metabolisieren. Da bei Vorliegen einer Leberzirrhose jedoch nicht selten eine Unterernährung und somit ein Verlust an Muskelmasse vorliegt, steigt die Ammoniakkonzentration an, gleichwohl bei Vorliegen eines Katabolismus ohnehin ein Überschuss an Glutamin im Kreislauf herrscht, der wiederum zu einer erhöhten intestinalen und renalen Produktion von Ammoniak führt.

Störungen der Blut-Hirn-Schranke bedingen durch die Zunahme der Permeabilität für Wasser und Neurotoxine, die im physiologischen Zustand am Passieren gehindert werden, die Entstehung von Hirnödemen. Die proinflammatorischen Moleküle und das Ammoniak, die so die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, fördern diese Entwicklung zusätzlich.

Es resultiert eine Aktivierung der Mikroglia, den Abwehrzellen des ZNS, die vermehrt Zytokine, Tumornekrosefaktor (TNF) sowie Interleukin-1 und -6

produzieren, welche wiederum ihre proinflammatorische Wirkung entfalten und so die Ödembildung weiter vorantreiben. Die Blut-Liquor-Schranke wird durch TNF und Interleukin-1 weiter geschädigt [21].

Die Astrozyten sind dazu fähig, das Ammoniak zu entgiften, indem sie das Neurotoxin über Glutamat zu Glutamin metabolisieren. Unter hyperammonämischen Bedingungen unterliegen somit vor allem die Astrozyten morphologischen Veränderungen und sind damit anfällig für funktionale Störungen. Bei dieser sogenannten Ammoniumhypothese wird Ammonium durch die astrozytären Funktionsdefizite vermindert verstoffwechselt, was einen direkten Effekt auf die inhibitorische und exzitatorische Neurotransmission ausübt, den Energiestoffwechsel in späteren Stadien der HE beeinträchtigt und zu einer Schwellung der Astroglia führt [22]. Die Störung des Energiestoffwechsels führt zu einem Anstieg von Laktat, welcher mit dem steigenden Ammoniakspiegel korreliert. Das Laktat wiederum führt zur Aktivierung von Mikroglia [21].

Erhöhte Manganspiegel stellen zusammen mit oxidativem Stress die Hauptursache für das Absterben der zerebralen dopaminergen Zellen dar, die zu dem klinischen Bild des Parkinsonismus führen. Mangan sammelt sich in den Basalganglien vermehrt an, da es zum einen vermindert über die Gallenwege ausgeschieden wird und zum anderen durch die portale Hypertension über Kollateralkreisläufe und aufgrund der Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke vermehrt ins ZNS gelangt [21].

Zur Pathogenese der HE trägt ebenfalls eine Störung der Neurotransmittersysteme bei. Es resultiert eine Schädigung des Gleichgewichts der exzitatorischen und inhibitorischen Transmitter und ihrer Rezeptoren [22].

Zu den pathophysiologischen Vorgängen, die nicht in direkter Verbindung mit Ammoniak stehen, aber auch zur Entwicklung der HE beitragen, zählen strukturelle Gefäßschäden und der Verlust der Autoregulation des zerebralen Blutflusses [27]. Weiterhin ist eine Hyponatriämie von Bedeutung. Patienten mit

Leberzirrhose weisen durch die vermehrte Freisetzung des antidiuretischen Hormons oftmals niedrige Natriumspiegel auf. Bei einer Chronifizierung der Hyponatriämie nimmt die intrazelluläre Konzentration von organischen Osmolyten in den Astrozyten ab. Physiologisch sorgen diese für eine Regulation des Wasserhaushaltes und wirken der Entstehung von Ödemen entgegen, indem sie schnell angereichert oder abgegeben werden können. Bei einer chronischen Hyponatriämie kann es so zu einer astrozytären Schwellung kommen, was zu deren Dysfunktion beiträgt und die Entstehung eines Hirnödems fördert [21].

1.5.3 Klassifikation und Stadieneinteilung

West-Haven-Kriterien

Die HE wird nach West-Haven in fünf verschiedene Stadien klassifiziert. Diese Stadieneinteilung umfasst die Bewusstseinslage, neuropsychiatrische sowie neurologische Symptome und ist in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt (modifiziert nach Zhan T et al., 2012 und Vilstrup H et al., 2014 [28, 29]).

		Bewusstseinslage	Neuropsychiatrische Symptome	Neurologische Symptome
Stadium 0	Covert	Normal	Defizite in Aufmerksamkeit, visuell-räumlicher Wahrnehmung, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	Keine
Stadium 1		Leichtgradige, mentale Verlangsamung, Müdigkeit	Eu-/Dysphorie, Reizbarkeit und Angst, reduzierte Aufmerksamkeit, Rechenschwäche	Gestörte Feinmotorik (beeinträchtigt Schreibvermögen, Fingertremor)
Stadium 2		Verstärkte Müdigkeit, Apathie, Lethargie	Leichte Persönlichkeitsstörung, minimale Desorientiertheit bzgl. Ort und Zeit, inadäquates Verhalten	Flapping Tremor/Asterixis, Ataxie, verwaschene Sprache
Stadium 3		Somnolenz	Aggressivität, ausgeprägte Desorientiertheit bzgl. Ort und Zeit, Verwirrtheit	Rigor, Krämpfe, Asterixis
Stadium 4		Overt	Koma	-

Abbildung 2 Klassifikation der HE nach den West-Haven-Kriterien

Die West-Haven-Kriterien beruhen vorwiegend auf der Evaluation klinischer Symptome, die häufig erst ab Stadium 2 in geeigneter Form in klinischen Untersuchungen zu eruieren sind.

Da bei Stadium 0 und 1 nur geringe bis keine Veränderungen der Bewusstseinslage bestehen und sich die neuropsychiatrischen und neurologischen Symptome überwiegend subklinisch präsentieren, besteht die Gefahr, dass diese Stadien im klinischen Alltag übersehen werden und der Erfahrung des Untersuchers und seiner subjektiven Einschätzung unterliegen [30].

Overte und coverte Form der hepatischen Enzephalopathie

In Ergänzung zur ersten international anerkannten Stadieneinteilung nach West-Haven, wurde eine neuere Methode zur Klassifikation der HE konzipiert. Die Einteilung in eine overte und coverte Form der HE hat zum Ziel, eine objektivere Einschätzung zu ermöglichen. Während die coverte Form die Stadien 0 und 1 nach West-Haven umfasst, die sich nur mit geringen bzw. keinen klinischen Symptomen präsentieren, beginnt die overte Form bei den klinisch leichter zu fassenden Symptomen wie Desorientierung und Flapping Tremor. Diese Klassifikation soll die Einteilung im klinischen Alltag erleichtern und die kategoriale Klassifikation anhand der West-Haven-Kriterien ergänzen, da eine klare klinische Abgrenzung zwischen den Stadien oftmals nur schwer zu realisieren ist [30].

1.6 Covert hepatische Enzephalopathie

1.6.1 Definition

Die coverte Form der HE (CHE) schließt die West-Haven-Stadien 0 und 1 ein. Patienten in den Stadien 2, 3 und 4 nach West-Haven werden als overte Form der HE (OHE) klassifiziert. Die Abgrenzung von OHE zu CHE erfolgt in der klinischen Präsentation vor allem durch das Vorhandensein von Asterixis (Flapping Tremor) und Orientierungslosigkeit ab Stadium 2 nach West-Haven. Die CHE stellt somit ein Oberbegriff für Patienten mit Leberzirrhose mit neuropsychometrischen Anomalien in Abwesenheit von klinisch sichtbaren Symptomen einer OHE dar. Da

eine Differenzierung zwischen Grad 0, gleichbedeutend mit dem Begriff der minimalen HE (MHE), und HE Grad 1 nicht zuverlässig ist, aber eine gute Reproduzierbarkeit in Abgrenzung zu Grad 2 verspricht, werden MHE und HE Grad 1 zu einer Gruppe, der CHE, zusammengefasst [30].

Studien zeigten auf, dass bei der CHE keine generalisierte Degeneration der zerebralen Leistungsfähigkeit vorliegt, sondern dass vielmehr einzelne Aspekte der kognitiven Funktionen beeinträchtigt sind [31]. Betroffene Patienten können bereits frühzeitig Symptome, wie eine Verlangsamung der kognitiven Prozesse, eine Verringerung der Aufmerksamkeitsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit sowie eine verminderte visuell-räumliche Perzeption und ein reduziertes Arbeitsgedächtnis, aufweisen oder aber über einen längeren Krankheitsverlauf kaum auffällig werden [32].

1.6.2 Einfluss auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patienten

Trotz der subtilen Veränderungen bei der CHE zeigen sich bereits Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Mithilfe von Selbsteinschätzungsfragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die im Rahmen einer Studie von 2017 zur Auswirkung einer CHE auf die emotionale Befindlichkeit evaluiert wurden, konnte festgestellt werden, dass die Patienten die negativen Veränderungen des Gemütszustandes bei sich selbst wahrnahmen, auch wenn sie sonst keine Einsicht in ihre Erkrankung zeigten. Sie gaben an, sich in ihrer aktiven Teilhabe am Leben eingeschränkt zu fühlen, an einer verringerten geistigen Aktivität zu leiden und zeigten häufiger Anzeichen von Lethargie und Depressionen [32].

In wissenschaftlichen Untersuchungen konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei Vorliegen einer CHE die Sturz- und Unfallwahrscheinlichkeit zunimmt und die Arbeitsfähigkeit sinkt [33–35]. Es ergab sich außerdem, dass die Patienten prädisponiert sind, im Verlauf eine OHE mit einer deutlich reduzierten Prognose zu entwickeln [36].

In Anbetracht der kritischen Flimmerfrequenz und des Psychometric Hepatic Enzephalopathy Scores (PHES), die zur Untersuchung der Alterationen auf die emotionale Befindlichkeit herangezogen wurden, konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit ein und zwei pathologischen Testergebnissen eruiert werden. Hierbei wiesen Patienten mit zwei pathologischen Testergebnissen stärkere negative Veränderungen des emotionalen Gemütszustandes auf [32].

Um weitere Auswirkungen auf andere Aspekte des alltäglichen Lebens zu prüfen, inklusive der klassischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie Hinweise auf eine erhöhte Sturzwahrscheinlichkeit weiter zu erhärten, sind diagnostisch feinere und spezifischere Untersuchungen oder die Evaluation möglicher Kombinationen bereits etablierter Tests notwendig.

1.6.3 Diagnostik

In den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) vom April 2019 zu den Komplikationen der Leberzirrhose, besteht allgemeiner Konsens zur Durchführung neurophysiologischer und psychometrischer Tests zur Diagnostik der MHE. Da sich die HE Grad 1 anhand der West-Haven-Kriterien formal klinisch diagnostizieren lässt, sind die Testungen hierfür bisher nicht validiert [31].

Es existiert eine Vielzahl an verfügbaren Testverfahren, bei denen sich die einzelnen Tests jedoch zum Teil nur mäßig überschneiden.

Für die Basisdiagnostik der MHE in der klinischen Routine etablierte sich in vielen Zentren die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz und / oder die Erhebung des PHES, wobei diese bezüglich ihrer Durchführung und Interpretation im nachfolgenden Abschnitt, der Methodik, näher erläutert werden.

Beide Verfahren ergeben in Summa den bisherigen besten klinischen Standard in der Diagnostik der MHE und werden von den aktuellen Leitlinien empfohlen [31].

1.6.4 Problematik der Diagnosestellung im klinischen Alltag

Eine wissenschaftliche Untersuchung aus dem Jahr 2020, die sich mit dem Management der HE unter Gastroenterologen und Allgemeinmedizinern in Deutschland beschäftigte, identifizierte anhand eines elektronischen Fragebogens ein divergentes Vorgehen sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie der HE. Die Studie zeigte auf, dass das Management trotz 2014 herausgebrachter internationaler Leitlinie uneinheitlich ist und nicht standardisiert erfolgt. Zudem ergab die Untersuchung, dass ein Drittel der befragten Ärzte nie auf eine MHE testen würden und 54 % der Hausärzte nicht mit dem Krankheitsbild der MHE vertraut seien [37].

Obwohl vielfältige Einschränkungen vor allem bezüglich der Lebensqualität, des Sturzrisikos und der Alltagsbewältigung für Patienten mit MHE / CHE beschrieben sind, werden Risikopatienten routinemäßig dahingehend zu wenig untersucht.

Gründe hierfür sind zum einen die häufig zeitaufwendigen Untersuchungen, die nicht universell verfügbar sind und nicht oder nicht angemessen erstattet werden [37], zum anderen wirkt die Heterogenität der vorhandenen Testverfahren und deren oftmals nur mäßige Überschneidungen in den Testergebnissen, Unklarheiten bei der Diagnosestellung auf. Laut den aktuellen AASLD-Leitlinien (American Association for the Study of Liver Diseases) ist die Durchführung von zwei verschiedenen Testverfahren zumindest in Multicenter-Studien empfohlen. Der Diagnosestandard bleibt aber weiterhin unklar, weil das weitere Procedere bei Vorliegen von uneinheitlichen Resultaten nicht weiter spezifiziert wird und letztlich die Frage offen bleibt, ob ein pathologisches Testergebnis ausreicht oder zwei pathologische Ergebnisse erforderlich sind und wie die Interpretation bei Vorliegen von divergenten Testergebnissen erfolgen soll [29].

Ferner findet sich häufig keine Korrelation der Tests oder der Testkombinationen mit harten Endpunkten wie der Entwicklung einer OHE mit nachfolgend schlechter Prognose, Sturzhäufigkeiten, Einschränkungen in der Lebensqualität und letztlich

auch dem Eintritt des Todes. Des Weiteren ist unklar, welches Testverfahren oder welche Testkombination am besten mit den oben beschriebenen Einschränkungen sowie den harten Endpunkten korreliert und somit die entsprechenden Risikopatienten am besten identifiziert.

Das Wissen um die Problematik der Diagnosestellung zeigt auf, wie relevant ein einfaches, schnelles, kostengünstiges und vor allem standardisiertes Vorgehen im klinischen Alltag benötigt wird, um die CHE mithilfe eines Diagnosealgorithmus frühzeitig entdecken und therapieren zu können.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, im Rahmen einer unizentrischen, nicht-interventionellen prospektiven Beobachtungsstudie, den optimalen Test zu evaluieren, welcher im 12-monatigen Follow-Up die Mortalität, die Entwicklung einer OHE sowie das Auftreten von Stürzen am besten voraussagt. Weiterhin soll untersucht werden, ob signifikante Differenzen zwischen den pathologischen Testergebnissen bestehen, vor allem in Bezug auf die Assoziation zur Reduktion der Mobilität und Kraft sowie zur Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Zusammenfassend wird ein Punktesystem entwickelt, um die Eignung der Tests für die Diagnosestellung der CHE zu vergleichen und zu prüfen, welcher Test am besten die aktuellen (Ammoniak, Mobilität / Kraft, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und zukünftigen (Tod / LTX, OHE, Stürze) krankheitstypischen Veränderungen erfasst.

Ziele:

1. Evaluation des Tests, welcher die Mortalität, die Entwicklung der klinisch manifesten Form der hepatischen Enzephalopathie sowie die Sturzwahrscheinlichkeit am besten voraussagt.
2. Untersuchung des Einflusses von pathologischen Testergebnissen auf die Mobilität / Kraft sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
3. Entwicklung eines zusammenfassenden Punktesystems.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit klinisch und paraklinisch gesicherter Leberzirrhose, die sowohl stationär als auch ambulant im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in der Abteilung für Innere Medizin I im Zeitraum von Januar 2019 bis August 2020 behandelt wurden und in die Studienteilnahme einwilligten.

Ausschlusskriterien waren Einschränkungen der Kognition aufgrund einer neurologischen Erkrankung oder einer anderen, nicht hepatischen Enzephalopathie. Patienten, bei denen in der klinischen Untersuchung eine OHE (West-Haven-Stadium ≥ 2) diagnostiziert werden konnte, die eine Cirrhosis cardiaque oder ein HCC mit erfüllten Milan-Out-Kriterien aufwiesen, wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Nicht in die Studie aufgenommen wurden weiterhin Patienten mit starken Visuseinschränkungen oder Störungen des Farbsehens, sowie mit einer psychiatrischen Medikation, die sich auf die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung auswirkt (beispielsweise Benzodiazepine, Antidepressiva und Neuroleptika).

Die Erhebung der Follow-Up-Daten (FU) erfolgte in der Regel im Rahmen der Routinebetreuung und Nachsorge bei Leberzirrhose in der hepatologischen Ambulanz oder im Rahmen stationärer Aufenthalte nach 12 Monaten im Zeitraum von Januar 2020 bis August 2021. Dabei wurden auch externe Befunde und Arztbriefe gesichtet. Sofern die Patienten die Ambulanztermine nicht wahrnahmen, beziehungsweise nicht erneut intern behandelt wurden, erfolgte die ergänzende Datenerhebung auf Grundlage einer telefonischen Rücksprache mit den Patienten und / oder dem Hausarzt.

Die Auflagen der Ethikkommission wurden erfüllt und das Ethikvotum vor Studienbeginn im Januar 2019 schriftlich bestätigt.

3.2 Geräte

An Geräten wurden die Flimmerfrequenzbrille (HEPAtonorm™-Analyzer 2.0, Seriennummer: HE500139, nuevoLAB GmbH. Version A1 vom 27.08.2013), das Ipad Model A1490 (Modell: ME824FDIA, Seriennummer: DLXLWF05FLMM, Version: 10.3.2 14F89) sowie der Hand-Grip-Strength-Messer, ein hydraulisches Hand-Dynamometer (Saehan, SH5001) verwendet.

3.3 Spezifische Anamnese und klinische Untersuchungsparameter

In der Anamnese wurden Alter, Geschlecht sowie Anzahl der absolvierten Schuljahre erhoben. Es wurde die Ätiologie, das Stadium der Leberzirrhose und vorherige Dekompensationen erfasst. Berücksichtigt wurden weiterhin das Vorliegen von Aszites und seiner Ausprägung (therapieresponsiv oder therapierefraktär), sowie das Bestehen einer HE und die dazugehörige Stadieneinteilung. Ferner wurden Episoden einer HE in der Vorgeschichte erfasst. Bei der Medikamentenanamnese erfolgte die gezielte Fragestellung nach leberspezifischen Therapien, wie zum Beispiel der prophylaktischen Therapie der HE mit Laktulose, Chinolonen oder Rifaximin sowie einer bestehenden Therapie mit Betablockern. Abschließend wurde gezielt nach Ausschlusskriterien gefragt (bestehende neurologische oder ophthalmologische Erkrankungen, psychiatrische Medikation, andersartige nicht-hepatische Enzephalopathien).

3.4 Laborparameter

Die Blutabnahme erfolgte aus den peripheren Venen. Folgende Parameter wurden bestimmt: Blutbild, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, GFR, Harnstoff, Gesamtbilirubin, ASAT, ALAT, GGPT, AP, CRP, Albumin, Gesamteiweiß, INR, Quick, PTT und Ammoniak. Für die Bestimmung des Ammoniaks wurde ein separates Röhrchen abgenommen, welches direkt nach Entnahme sachgerecht gekühlt und so schnell wie möglich ins Labor transferiert wurde. Wenn ein sofortiger Transport nicht gewährleistet werden konnte, wurde die Probe verworfen.

Die Blutentnahme erfolgte zeitnah der HE-Testung, in der Regel am selben Tag oder bis zu drei Tage vor oder nach der Untersuchung. Als maximale Frist wurde eine Zeitspanne von 14 Tagen bestimmt.

3.5 Kognitionstestung

Die Kognitionstestungen erfolgten in der hepatologischen Funktionsabteilung. Die Untersuchungen fanden einzeln, im dafür vorgesehenen Untersuchungsraum, in immer gleicher Reihenfolge statt. Begonnen wurde mit der Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz, gefolgt von der Erhebung des PHES, dem Absolvieren des simplified Animal-Naming-Tests sowie des EncephalApp-Stroop-Tests, welche im Nachfolgenden näher erläutert werden.

3.5.1 Kritische Flimmerfrequenz

Die Ermittlung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) erfolgt mithilfe eines Flimmerfrequenzanalysators. Es werden Lichtimpulse generiert, die über eine spezielle Brille die Netzhaut des Patienten erreichen. Hierzu wird mit einer Frequenz von 60 Hz begonnen, bei der durch die hohen Frequenzen ein Gleichlicht entsteht. Schließlich wird sukzessive die Frequenz um 0,1 Hz reduziert, bis der Patient durch Druck auf eine Taste angibt, Flimmerlicht wahrzunehmen. Der Patient durchläuft zunächst drei Probetestungen. Anschließend wird aus acht Messungen ein Mittelwert gebildet, der als durchschnittliche kritische Flimmerfrequenz verwendet wird. Um mögliche Streuungen um den Mittelwert zu berücksichtigen, wird auch die Standardabweichung ermittelt.

Ausgehend davon, dass bei Vorliegen einer HE die Gliazellen in der Retina dieselben funktionellen Defizite aufweisen, wie die Astrozyten im Gehirn [38, 39], entwickelte man dieses Testverfahren, um mit Hilfe der ermittelten Flimmerfrequenz eine HE diagnostizieren bzw. ausschließen zu können. Hierbei wurde unter Nutzung eines Cut-Off-Wertes von 39 Hz eine 100%ige Trennung von Patienten mit manifester HE, einer MHE sowie einer gesunden Kontrollgruppe erreicht [38, 40].

3.5.2 Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

Der PHES wird aus den Ergebnissen von fünf verschiedenen psychometrischen Tests ermittelt, die dazu dienen, kognitive Einschränkungen der Patienten aufzuzeigen. Die Kombination dieser Tests erlaubt einen Rückschluss auf die verschiedenen Bereiche, die vorrangig und nachweislich bei der HE betroffen sind: die Aufmerksamkeitspanne, die Verarbeitungs- und Reaktionszeit, die feinmotorischen Fähigkeiten sowie die räumlich-visuelle Wahrnehmung der Patienten [41, 42].

Pro Test werden Punkte von 1 bis -3 vergeben, die addiert werden und so den PHES ergeben, der letztlich zwischen 6 und -18 Punkten liegen kann. Aus den Prüfungsergebnissen von Patienten mit OHE, einer gesunden Kontrollgruppe sowie einer Kontrollgruppe von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde ein Cut-Off-Wert von -4 aus der Summe der einzelnen Testergebnisse ermittelt [41].


Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, bei einem Patienten mit Leberzirrhose eine MHE zu diagnostizieren, wenn der PHES < -4 Punkten liegt, ohne dass sich klinische Zeichen einer HE präsentieren.

In gleicher Reihenfolge absolvierten die Patienten nacheinander den Zahlensymboltest, die Zahlenverbindungstests A und B, den Kreise-Punktieren-Test und den Liniennachfahrttest. Im Folgenden werden die einzelnen Testbestandteile in ihrer Durchführung und Auswertung näher erläutert.

Im Zahlensymboltest (Abbildung 3) wird der Patient aufgefordert, die Zahlen 1 bis 9 mit den vorgegebenen Symbolen zu kodieren. Jede Zahl entspricht hierbei einem bestimmten Symbol. Nach einer Übungszeile beginnt die Testung. Der Patient bekommt 90 Sekunden Zeit, die vorliegenden Zahlenreihen mit den Bildzeichen zu versehen. Für die Punktevergabe erfolgt schließlich die Auszählung der korrekten Zuordnungen.

Mithilfe dieses Tests lassen sich die Psychomotorik sowie die visuell-motorischen Fähigkeiten der Patienten evaluieren.

Universitätsklinikum Halle (Saale)
 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
 Direktor: Prof. Dr. med. Patrick Michl
 Gastroenterologisch-hepatologisches Funktionslabor
ZST (1)

 **UKH**
 Universitätsklinikum
 Halle (Saale)

Uhrzeit: : :
 Datum: / /
 Geburtsdatum: / /
 Symbolpunkte: (Anzahl) (Bitte Altersnormen beachten!)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	□	△	Λ	X	∩	⊞	∩	∩

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
□	V	△	V	Λ															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	□	△	Λ	X	∩	⊞	∩	∩

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

Abbildung 3 Zahlensymboltest (ZST)

Im Zahlenverbindungstest A (Abbildung 4) verbindet der Patient die Zahlen 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge. Nach einem Übungsblatt erfolgt die Erhebung der Zeit, die der Patient hierfür benötigt. Er ist dazu angehalten, den Stift nicht abzusetzen.

Im Zahlenverbindungstest B (Abbildung 5) verknüpft der Patient abwechselnd Zahlen und Buchstaben (1-A-2-B, usw.) ohne den Stift abzusetzen. Entsprechend Test A wird die Zeit gestoppt, die der Patient zur Erfüllung der Aufgabe braucht.

Beide Zahlenverbindungstests dienen der Überprüfung der Verarbeitungsgeschwindigkeit.



Abbildung 4 Zahlenverbindungstest A (ZVT-A)

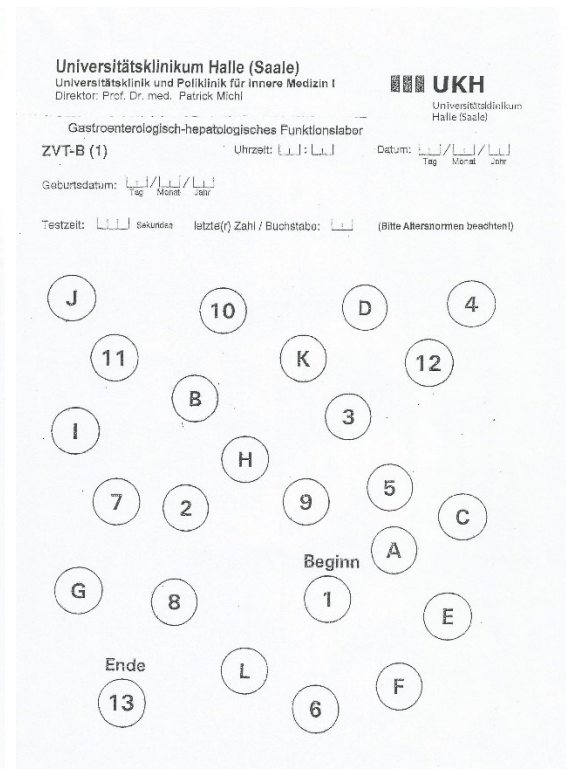


Abbildung 5 Zahlenverbindungstest B (ZVT-B)

Beim Kreise-Punktieren-Test (Abbildung 6) setzt der Patient, so schnell wie es ihm möglich ist, einen Punkt in die Mitte eines jeden vorgezeichneten Kreises. Nach zwei Übungsreihen wird die Zeit gestoppt, bis der letzte Kreis mit einem Punkt versehen wurde.

Dieser Test ermittelt die Schnelligkeit der psychomotorischen Umsetzung.

Universitätsklinikum Halle (Saale)
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Prof. Dr. med. Patrick Michl
Gastroenterologisch-hepatologische Funktionslabor
Ernst-Grube-Str. 40, D-06120 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 557-2672 oder -2673

UKH
Universitätsklinikum
Halle (Saale)

Geburtsdatum: / / Tag Monat Jahr Testzeit: : Sekunden (Bitte Altersnormen beachten!)

Das Formular enthält eine 10x10-Matrix von Kreisen, die für den Test verwendet werden.

Abbildung 6 Kreise-Punktieren-Test (KPT)

Im letzten Abschnitt des PHES, dem Liniennachfahrttest (Abbildung 7), wird der Patient gebeten, eine Linie innerhalb des vorgeschriebenen Weges aus zwei Banden fortzuführen, wobei die Banden nicht berührt oder überschritten werden sollen. Der Patient sollte das Blatt während des Nachfahrens der Linie nicht drehen oder den Stift absetzen. Bei der Bewertung des Tests kommt es nicht nur auf die Schnelligkeit der Ausführung, sondern auch auf deren Fehlerfreiheit an. Fehlerfrei bedeutet hierbei, das Nicht-Berühren der vorgegebenen Strukturen. Der Gesamtwert berechnet sich aus der Zeit in Sekunden, die der Patient zum Durchziehen der Linie benötigt und aus der Anzahl an Fehlern, die dabei begangen werden.

Der Liniennachfahrttest misst sowohl die visuell-motorische Fähigkeit, als auch die räumliche Wahrnehmung.

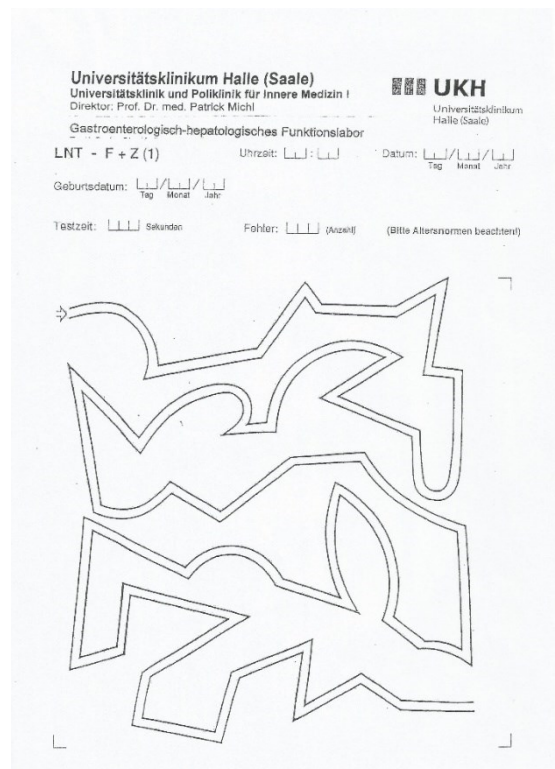


Abbildung 7 Liniennachfahrttest (LNFT)

3.5.3 Simplified Animal-Naming-Test

Beim simplified Animal-Naming-Test (S-ANT1) wird der Patient aufgefordert innerhalb von 60 Sekunden so viele Tiere wie möglich zu nennen. Die Anzahl der verschieden genannten Tiere wird gezählt und anschließend alters- und bildungsadjustiert ausgewertet. Der S-ANT1 wurde für Deutschland mit einem Cut-Off-Wert von 20 validiert [43], der auch in dieser Arbeit angewandt wird.

3.5.4 EncephalApp-Stroop-Test

Beim EncephalApp-Stroop-Test (EncephalApp) handelt es sich um eine seit 2013 existierende Applikation, die auf Smartphones und Tablets heruntergeladen werden kann. Es werden hierbei die Reaktionsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit und die Konzentration über einen längeren Zeitraum getestet. Dem Patienten werden in der ersten Runde Rauten in den Farben grün, blau oder

rot auf dem Bildschirm angezeigt. Der Patient soll die Farbe so schnell wie möglich durch das Tippen auf die richtige Farbbezeichnung angeben. Nach zwei Übungsrunden folgen fünf Testungen. Neben der benötigten Zeit fließt auch die Fehlerfreiheit in die Bewertung ein. Wird ein Fehler begangen, erhöht sich die Zahl der Durchführungen und demzufolge wird eine höhere Anzahl an Testungen erreicht.

In der zweiten Runde werden dem Patienten die Farbwörter grün, blau oder rot, jeweils in einer anderen Farbe geschrieben, angezeigt. Der Patient wird nun aufgefordert, auf die Farbe, in der das Wort geschrieben ist, zu reagieren und nicht auf die Bedeutung des Wortes zu achten. Auch hier folgen auf zwei Übungsrunden fünf Messungen, die in die Wertung einfließen.

Analysiert werden am Ende die Off-Zeit, die On-Zeit, die On-Off-Zeit sowie die Anzahl der durchgeführten Versuche in Runde eins und zwei.

In einer wissenschaftlichen Untersuchung aus dem Jahr 2019 von Zeng, Zhang et al. konnte gezeigt werden, dass eine Kombination der Testergebnisse aus dem Zahlenverbindungstest B, dem Kreise-Punktieren-Test und dem EncephalApp-Stroop-Test die Patienten mit einer CHE am zuverlässigsten detektiert. Diese Kombination erwies sich als valide und effiziente Methode, um Patienten mit CHE frühzeitig zu erkennen. Vorteilhaft ist außerdem, dass diese Testkombination gemessen am Referenzstand des PHEs in kürzerer Zeit erfolgen kann und dass Alter, Bildungsniveau und Geschlecht keinen Einfluss zu haben scheinen [44]. Ein weiterer Vorteil ist, dass dieses Testverfahren vergleichsweise ressourcenschonend ist, da kein medizinisches Fachpersonal zur Durchführung nötig ist und der Patient diesen Test auch zu Hause oder in der Praxis auf seinem eigenen Smartphone durchführen kann.

Die addierte Zeit (On-Off-Zeit) zeigte die beste Trennschärfe, um zwischen Patienten mit und ohne CHE zu unterscheiden [45].

Aktuell liegen zwei verschiedene Cut-Off-Werte der On-Off-Zeit vor. Zum einen existiert der altersadaptierte Cut-Off-Wert von Bajaj et al. (2015) von > 145 Sekunden für Patienten unter 45 Jahren und > 190 Sekunden bei den über 45-Jährigen [46]. Zum anderen wird der Cut-Off-Wert der deutschen Validierung von Kircheis et al. (2019) von > 224 Sekunden verwendet [47].

In vorliegender Arbeit wird der letztgenannte, für Deutschland validierte, Cut-Off-Wert angewandt.

3.6 Mobilitätstestung und Handkraftmessung

3.6.1 Timed-Up-and-Go-Test

Der Timed-Up-and-Go-Test dient der Einschätzung der Mobilität, Kraft und Balance sowie des Sturzrisikos der Patienten [48]. Er findet heutzutage breite Anwendung in der geriatrischen Basisdiagnostik.

In diesem klinischen Test wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zügig zu gehen, sich umzudrehen, zurückzukehren und sich wieder hinzusetzen. Hilfsmittel wie Rollator oder Gehstöcke sind dabei zulässig.

Die Bewertung erfolgt anschließend in Sekunden, hierbei lassen sich folgende Gruppen definieren:

- unter 10 Sekunden: völlig uneingeschränkt
- 11 – 19 Sekunden: weniger mobil, aber noch uneingeschränkt
- 20 – 29 Sekunden: eingeschränkte Mobilität
- über 30 Sekunden: ausgeprägte Mobilitätseinschränkung

3.6.2 Chair-Rising-Test

Der Chair-Rising-Test dient sowohl der Erhebung der Sturzwahrscheinlichkeit als auch der Prüfung der Muskelkraft [49, 50]. Dieser Test wird ebenfalls in der geriatrischen Basisdiagnostik angewandt.

Hierbei steht der Patient, so schnell wie es ihm möglich ist, von einem Stuhl auf, ohne die Arme zu Hilfe zu nehmen. Diese werden dabei vor der Brust verschränkt. Es wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, fünfmal hintereinander aufzustehen und sich wieder hinzusetzen. Schafft der Patient die fünf Durchgänge nicht, wird die Anzahl der erreichten Durchführungen notiert.

Eine Zeit ab 11 Sekunden weist auf eine vorwiegend kraftbedingte Gangunsicherheit hin.

3.6.3. Handkraftmessung

Mithilfe eines hydraulischen Hand-Dynamometers wird die maximale Kraft, aufgrund der in Englisch vorliegenden Normwerte, in Pfund (lb) bestimmt, die der Patient mit seiner nicht dominanten Hand durch das Zusammendrücken des Messgeräts erreichen kann. Die Messung kann bis zu dreimal wiederholt werden, um die stärkste Kraft zu ermitteln. Die maximal erreichte Kraft wird schließlich standardisiert nach Alter und Geschlecht ausgewertet (Referenzwerte von Mahiowetz et al., 1985) [51].

3.7 Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt durch den Short-Form-36-Fragebogen (SF-36). Hierbei handelt es sich um ein international häufig genutztes Tool zur Erfassung des selbst wahrgenommenen Gesundheitszustandes.

Der Patient beantwortet dabei standardisierte Fragen zu krankheitsspezifischen Auswirkungen auf die körperliche, psychische und soziale Domäne (siehe Anhang 1). Die Auswertung der 36 Punkte (Items) erfolgt durch Generierung von Skalen, welche die acht Dimensionen der Gesundheit abbilden: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden [52]. Durch Umkodierungen, Umpolungen sowie Rekalibrierungen entsprechend der Handanweisung von Bullinger und Kirchberger (1998) [53] ergeben sich durch Transformation der

erfassten Skalen Werte zwischen 0 und 100. Höhere Werte repräsentieren dabei eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die oben genannten Gruppen lassen sich dann durch eine gewichtete Aufsummierung der Originalskalen zu zwei Hauptkomponenten zusammenfassen: die standardisierte körperliche und psychische Summenskala [54].

3.8 Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie

Die Diagnosestellung der CHE erfolgte bei einem pathologischem Testergebnis nach entsprechendem Cut-Off-Wert nach initialem Ausschluss von Symptomen einer OHE.

3.9 Statistik

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistics Version 21 ausgewertet. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeits- und Kreuztabellen angewandt. Bei nominalen Variablen wurden die Daten als absolute Zahl mit Prozentangabe und bei metrischen Variablen als Median mit Interquartilsbereich (IQR) beschrieben.

Bei der Inferenzstatistik wurden entsprechend der Variablen der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Ferner erfolgte in Bezug auf die Follow-Up-Daten eine Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression. Nach der univariaten Analyse erfolgte im nächsten Schritt die logistische multivariate Regressionsanalyse.

Welches statistische Verfahren bei der Inferenzstatistik jeweils zum Einsatz kam, ist bei den entsprechenden Ergebnissen vermerkt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Im folgenden Abschnitt der Arbeit wird die deskriptive Statistik beschrieben.

4.1.1 Einschlussgrafik und Patientencharakteristika

Mittels Screening erfolgte die Auswahl von $N = 150$ Patienten. Nach eingehender Prüfung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien resultierte ein Drop-Out von $n = 32$ Patienten (21,3 %). In der nachfolgenden Einschlussgrafik (Abbildung 8) sind die Gründe dargestellt.

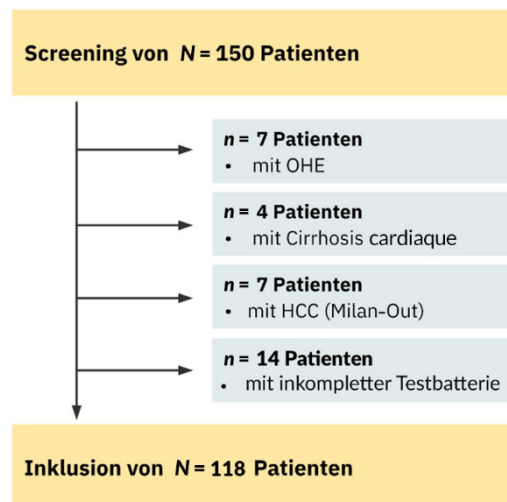


Abbildung 8 Einschlussgrafik

Nach Ausschluss umfasst die vorliegende Studie eine Gesamtstichprobe von $N = 118$ Patienten.

Das Alter betrug im Median 63 Jahre bei einer Spannweite von 30 bis 85 Jahren (IQR 53 – 66). Hierbei wurden $n = 34$ Frauen (28,8 %) und $n = 84$ Männer (71,2 %) in die Studienpopulation aufgenommen. Es wurden überwiegend Patienten aus dem stationären Bereich (86,4 %) rekrutiert. Die Geschlechts- und Altersverteilung der Stichprobe ist in Abbildung 9 dargestellt.

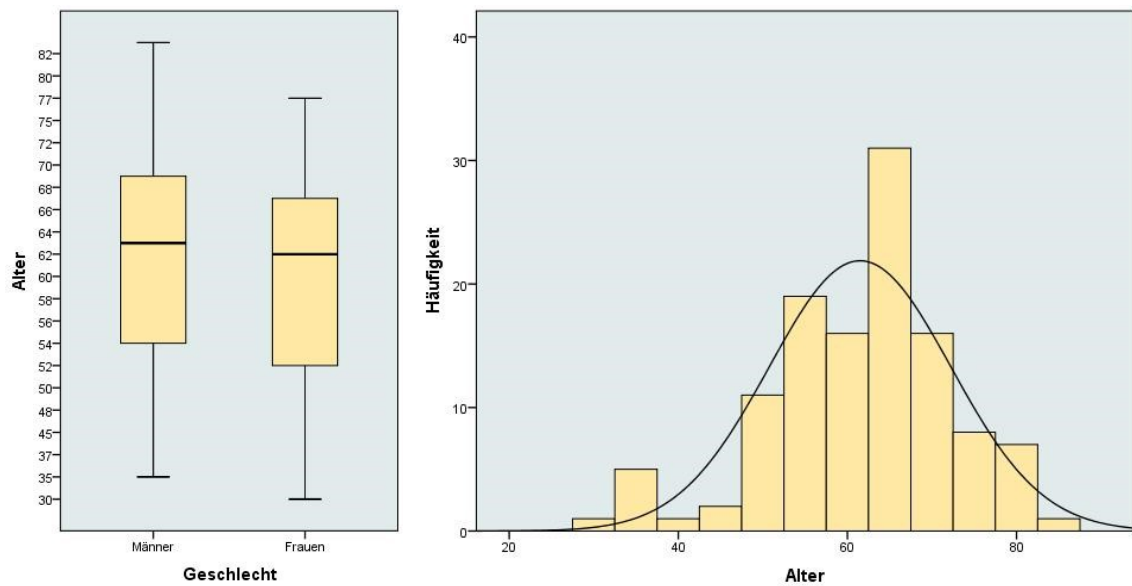


Abbildung 9 Geschlechts- und Altersverteilung in der Studienpopulation

Befragt nach der Anzahl der absolvierten Schuljahre, gab die Mehrheit der Patienten ($n = 74$) einen Schulabschluss der zehnten Klasse an. Circa ein Viertel der Teilnehmenden ($n = 29$) berichteten von acht geleisteten Schuljahren. Ein Schulabschluss mit Abitur war deutlich seltener zu verzeichnen ($n = 8$). Vereinzelt wurde die Schule nach sieben ($n = 1$), neun ($n = 1$) oder elf ($n = 4$) Jahren verlassen. $N = 1$ Patient traf hierzu keine Angabe.

4.1.2 Genese und Status der Leberzirrhose

Die Mehrheit, der in die Studienpopulation aufgenommenen Patienten, wies eine alkoholtoxische Genese der Leberzirrhose auf (65,3 %). Bei circa einem Drittel der Patienten lag der Leberzirrhose eine andere Ätiologie zugrunde. Bei 14,4 % konnte keine eindeutige Genese identifiziert werden, sodass sie unter dem Begriff kryptogen summiert wurden. Das folgende Diagramm (Abbildung 10) stellt die verschiedenen Häufigkeiten dar.

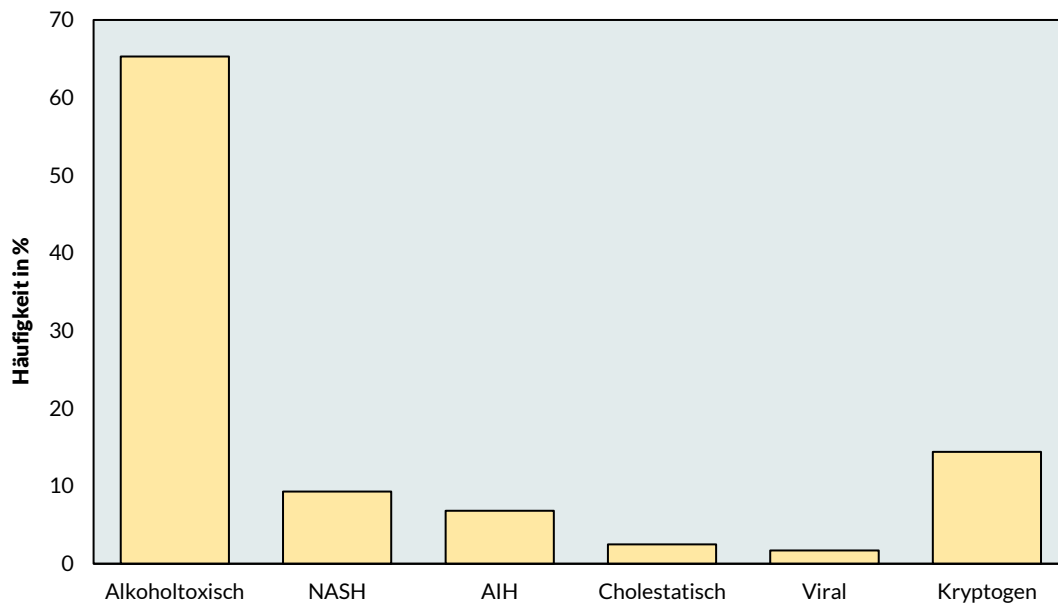


Abbildung 10 Genese der Leberzirrhose in der Studienpopulation

Bei Studieneinschluss wiesen bereits 86,4 % der Patienten ein dekompensiertes Stadium der Erkrankung auf, lediglich jeder Siebente befand sich in einem kompensierten Stadium der Leberzirrhose (13,6 %).

Bei den Patienten im dekompensierten Stadium konnte zu 93,1 % Aszites nachgewiesen werden, bei etwas weniger als der Hälfte war dieser bereits von therapieresponsiv (50,5 %) zu therapierefraktär (49,5 %) übergegangen.

Von insgesamt $n = 102$ Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose lag nur bei einem Prozentsatz von 6,9 % kein Aszites vor. Hier ließen sich andere Ereignisse der Dekompensation ermitteln.

In Summa zeigte sich eine HE Grad 1 bei $n = 9$ Patienten (7,6 %) und eine aktuelle Varizenblutung bei $n = 8$ Patienten (6,8 %).

Die Vorgeschichte analysierend, wies jeder fünfte Patient (22,9 %) der gesamten Studienpopulation eine stattgehabte Varizenblutung auf, wohingegen ein Zustand nach OHE etwas seltener bei jedem sechsten Patienten (16,1 %) zu eruieren war. Bei $n = 2$ Patienten konnte aufgrund von Unsicherheiten der korrekten Angaben keine Daten zu einer stattgehabten OHE und Varizenblutung erhoben werden.

4.1.3 Weitere Merkmale des Patientenkollektivs

Circa dreiviertel der Patienten wies bei Studieneinschluss Varizen auf, bei $n = 4$ Patienten wurde der Varizenstatus aufgrund nicht erfolgter Ösophago-Gastro-Duodenoskopie nicht erhoben.

78,8 % aller Studienteilnehmenden erhielten eine Therapie mittels Betablocker, wobei der Wirkstoff Carvedilol die größte Gruppe darstellte, dicht gefolgt von Propranolol. Eine genauere Differenzierung ist in folgendem Diagramm (Abbildung 11) dargestellt.

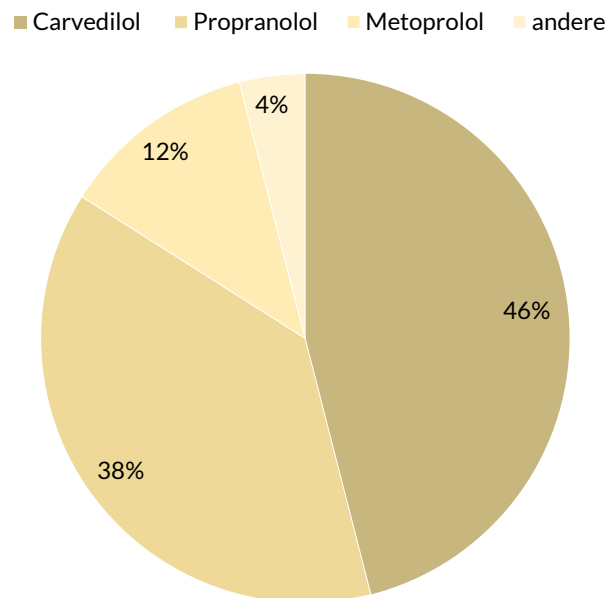


Abbildung 11 Wirkstoffe der Betablocker-Therapie in der Studienpopulation

Eine akute Infektion und entsprechende Antibiotikatherapie lagen bei 11,9 % vor. Eine prophylaktische Antibiose erhielten 8,4 %, davon zu gleichen Teilen prophylaktische Chinolone und Rifaximin (je 4,2 %).

Eine aktuelle Laktulosetherapie war bei 37,3 % zu eruieren.

5,1 % der Studienteilnehmenden hatten sich bereits im Vorfeld einer Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) unterzogen.

4.1.4 Laborparameter

In der folgenden Tabelle 1 sind die für die Studie relevanten Laborparameter mit Median und IQR dargestellt.

Tabelle 1 Laborwerte in der Studienpopulation

		Hämoglobin mmol/l	Thrombozyten Gpt/l	Gesamteiweiß g/l	Albumin g/l	INR µkat/l	ASAT µkat/l
N	Gültig	117	117	90	116	117	117
	Fehlend	1	1	28	2	1	1
Median (IQR)		6,80 (5,6-7,9)	110,00 (85,0-207,0)	67,50 (64,0-73,3)	33,75 (29,1-39,5)	1,31 (1,2-1,5)	0,74 (0,5-1,3)

		ALAT µkat/l	GGTP µkat/l	Bilirubin µmol/l	Kreatinin µmol/l	Natrium mmol/l	Ammoniak µmol/l
N	Gültig	116	117	118	117	115	71
	Fehlend	2	1	0	1	3	47
Median (IQR)		0,45 (0,3-0,7)	2,06 (1,1-4,4)	21,05 (13,5-40,0)	84,00 (67,0-125,0)	139,00 (136,0-141,0)	41,70 (30,9-62,7)

4.1.5 Child-Pugh und MELD-Score

Wird die Child-Pugh-Klassifikation herangezogen, so zeigt sich, dass bei Studieneinschluss jedes Stadium der Leberzirrhose in der Studienpopulation repräsentiert war. 62,1 % der Patienten ließen sich dem Stadium B zuordnen, wohingegen sich nur jeder Fünfte im Stadium A oder C befand. Hierbei war das Stadium C (19,8 %) gegenüber Stadium A (18,1 %) geringfügig häufiger vertreten. N= 2 Patienten ließen sich aufgrund inkompletter Werte keinem Stadium zuordnen.

Im Median wiesen die Patienten einen MELD-Score von 12 auf, bei einem IQR von 10 bis 17 Punkten. Bei einem Patienten ließ sich wegen fehlendem INR-Wert kein MELD-Score erheben.

4.1.6 Kognitionstestung

Kritische Flimmerfrequenz

Die ermittelte CFF unter den Studienteilnehmern betrug im Median 48,3 Hz bei einem IQR von 39,7 bis 55,1 Hz. 19,5 % der Patienten ($n = 23$) zeigten einen pathologischen Wert bei einem Trennwert von 39 Hz.

Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

Der PHES erreichte im Median einen Wert von -4 Punkten bei einem IQR von -8 bis -1. 44,1 % der Probanden ($n = 52$) erzielten einen pathologischen Score bei einem definierten Cut-Off-Wert von -4. Die folgende Tabelle 2 stellt die medianen Resultate der jeweiligen Einzeltests mit IQR dar.

Tabelle 2 Ergebnisse des PHES mit den Resultaten der jeweiligen Einzeltests im Gesamtkollektiv

	ZST	ZVT-A	ZVT-B	KPT	LNFT Zeit	LNFT Fehler	Gesamtpunktzahl
Median (IQR)	-1 ((-3) - 0)	0 (0)	0 ((-1) - 0)	-1 ((-2) - 0)	-1 ((-2) - 0)	0 ((-2) - 0)	-4 ((-8) - (-1))

Simplified Animal-Naming-Test

Beim simplified Animal-Naming-Test wurden im Median 22 Tiere aufgezählt bei einem IQR von 18 bis 27. Nach Bildungs- und Altersadjustierung wurde ein pathologisches Testergebnis (< 20 Punkte) von 31,4 % der Patienten ($n = 37$) erzielt.

EncephalApp-Stroop-Test

Der EncephalApp-Stroop-Test wurde von $n = 116$ Patienten vollständig absolviert. $N = 2$ Probanden waren unfähig, den Test zu komplettieren, sodass hier das Testergebnis als pathologisch gewertet wurde.

Im Median erreichten die Patienten eine Off-Zeit von 94,9 (IQR 83,9 – 114,7) sowie eine On-Zeit von 112,6 (IQR 94,2 – 139,6) und eine On-Off-Zeit von 210,0 (IQR 178,0 – 254,0) Sekunden. Mehr als die Hälfte der Probanden (Stroop-Off: 55,2 %,

Stroop-On: 59,2 %) benötigten mehr als fünf Versuche bei beiden Testungen. Beim Stroop-Off waren hierfür sechs (33,1 %), sieben (8,5 %), acht (5,1 %), neun (2,5 %), oder mehr Durchführungen (10 – 14; 3,2 %) von Nöten. Die Anzahl der benötigten Versuche beim Stroop-On belief sich auf sechs (22,0 %), sieben (13,6 %), acht (9,3 %), neun (4,2 %), zehn (2,5 %), elf (1,7 %) oder mehr Ausführungen (12, 13, 15, 23 oder 30 je 0,8 %).

Nutzt man den altersadaptierten Cut-Off-Wert von Bajaj et al. (2015) von > 145 Sekunden für Patienten unter 45 Jahren und > 190 Sekunden bei den über 45-Jährigen [46], so wurde bei 67,8 % ($n = 80$) ein pathologisches On-Off-Testergebnis erzielt. Wird der Cut-Off-Wert der deutschen Validierung von Kircheis et al. (2019) von > 224 Sekunden [47] verwendet, so wiesen 44,1 % ($n = 52$) ein pathologisches Ergebnis im On-Off-Test auf. Wie bereits in der Methodik beschrieben, wird sich im Verlauf dieser Arbeit auf den Cut-Off-Wert der deutschen Validierung bezogen.

4.1.7 Mobilitätstestung und Handkraftmessung

An den Untersuchungen der Beweglichkeit nahmen insgesamt $n = 92$ Patienten teil. $N = 26$ Patienten konnten wegen diverser Gründe nicht partizipieren, welche nachfolgend gelistet sind:

- Eingeschränkte Mobilität ($n = 13$)
- Reduzierter Allgemeinzustand, Verminderung der Kraft ($n = 10$)
- Ablehnung durch den Patienten ($n = 2$)
- Schmerzen ($n = 1$)

$N = 10$ Patienten führten ausschließlich den Timed-Up-and-Go-Test durch. Der Grund für die Abbrüche war die fehlende Durchführbarkeit durch den Patienten (Kraftlosigkeit $n = 7$, orthopädische Erkrankungen $n = 2$, fehlendes Zutrauen in die eigenen Fähigkeiten $n = 1$).

$N = 2$ Patienten absolvierten lediglich den Chair-Rising-Test, bedingt durch eine eingeschränkte Mobilität bei Perfusoranschluss ($n = 1$) sowie Angabe von Schwindel ($n = 1$).

$N = 90$ Patienten nahmen am Timed-Up-and-Go-Test teil. Im Mittel benötigten die Patienten 9,82 Sekunden zur Absolvierung der vorgegebenen Gehstrecke bei einer Standardabweichung von 4,62. Die mediane Zeit betrug 9 Sekunden.

Das folgende Diagramm (Abbildung 12) stellt die Einteilung in die verschiedenen Gruppen dar. Einen pathologischen Timed-Up-and-Go-Test (definiert ab Gruppe 2) erzielten demnach $n = 33$ Patienten (36,6 %).

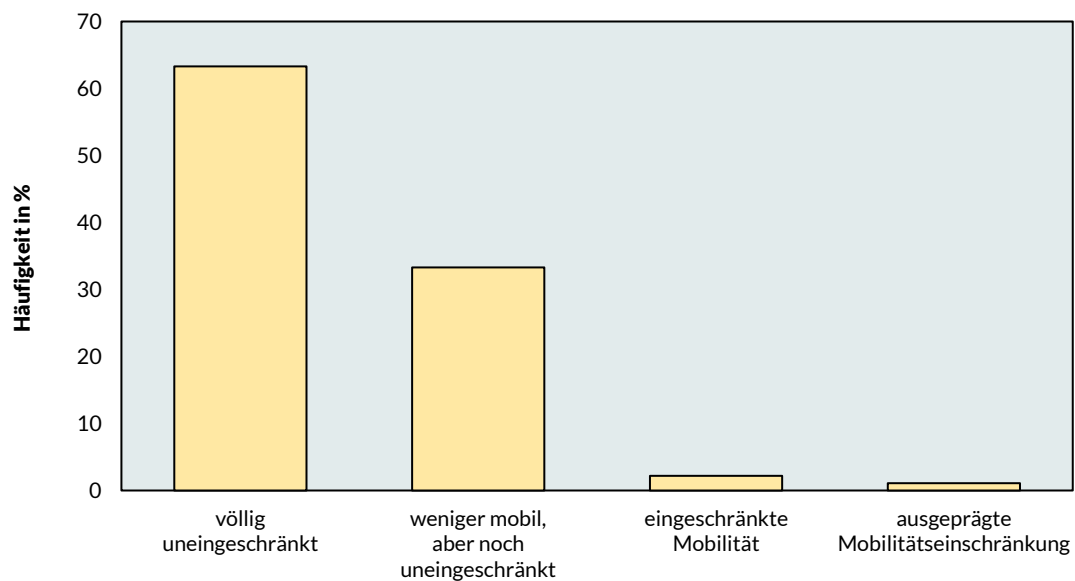


Abbildung 12 Ergebnisse des Timed-Up-and-Go-Tests im Gesamtkollektiv mit Gruppenzuordnung im Bereich der Mobilität

Den Chair-Rising-Test absolvierten $n = 83$ Patienten. $N = 81$ Patienten leisteten die geforderten fünf Durchführungen. $N = 2$ Patienten brachen wegen einsetzendem Schwindel nach ein ($n = 1$) oder drei ($n = 1$) Durchführungen vorzeitig ab.

Lässt man die vorzeitigen Abbrüche außer Acht, so ergaben sich im Mittel 14,53 Sekunden für die Umsetzung des Chair-Rising-Tests bei einer Standardabweichung von 7,09. Die mediane Zeit betrug 13 Sekunden.

$N = 22$ Patienten (27,2 %) konnten den Test innerhalb von 11 Sekunden durchführen. Ein pathologisches Testergebnis von mehr als 11 Sekunden erzielten $n = 59$ Probanden (72,8 %).

Bei der Handkraftmessung nahm $n = 1$ Patient nicht teil. Die nachfolgende Tabelle 3 stellt die Mittelwerte der Griffkraft in lb für die verschiedenen Altersgruppen nach Geschlechtern getrennt dar.

Tabelle 3 Ergebnisse der Handkraftmessung im Gesamtkollektiv

	Männlich			Weiblich		
Alter	Mittelwert (in lb)	Standardabweichung	N	Mittelwert (in lb)	Standardabweichung	N
30-34	-	-	0	53,50	16,26	2
35-39	76,00	62,23	2	50,00	21,21	2
40-44	80,00	-	1	-	-	0
45-49	57,33	23,69	3	42,50	10,61	2
50-54	66,50	15,81	16	42,50	2,89	4
55-59	66,27	22,37	11	40,75	4,35	4
60-64	66,21	18,49	14	42,00	13,06	8
65-69	73,67	16,14	18	45,88	10,96	8
70-74	65,00	12,05	6	32,50	3,54	2
75-79	61,00	16,18	8	30,00	-	1
80-84	52,75	6,34	4	-	-	0
85-90	36,00	-	1	-	-	0

Verglichen mit den Referenzwerten von Mahiowetz, V. et al. aus dem Jahr 1985 (siehe Anhang 2) [51], fällt die durchschnittliche Leistung der Griffkraft der Studienteilnehmenden für die verschiedenen Altersgruppen der beiden Geschlechter im unterdurchschnittlichen Bereich aus.

4.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

$N = 116$ von $N = 118$ Patienten (98,3 %) beantworteten den SF-36-Fragebogen. Aufgrund unvollständig ausgefüllter Fragebögen konnten jedoch nur $n = 111$ Probanden in die Analyse einbezogen werden. In der körperlichen Summenskala

ergab sich im Median ein Wert von 31,83 (IQR 27,57 – 42,75). In der psychischen Summenskala fiel der Median mit 46,01 (IQR 35,54 – 53,62) etwas höher aus.

4.1.9 Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie

Die Diagnosestellung der CHE erfolgte bei einem pathologischem Testergebnis nach entsprechendem Cut-Off-Wert. Definiert durch die entsprechenden kognitiven Tests, fasst die folgende Tabelle 4 noch einmal den Anteil der Patienten mit CHE zusammen.

Tabelle 4 Patienten mit CHE, definiert durch die entsprechenden Tests

Test	Patienten mit CHE
CFF	23 (20 %)
PHES	52 (44 %)
S-ANT1	37 (31 %)
EncephalApp	52 (44 %)

4.1.10 Anzahl pathologischer Testergebnisse

64,3 % der Probanden ($n = 76$) wiesen Pathologien in den Resultaten der einzelnen Testungen auf. Die Anzahl der pathologischen Testergebnisse variierte. Hierbei erlangten 34,2 % ein, 26,3 % zwei, 28,9 % drei und 10,5 % vier pathologische Testergebnisse.

4.1.11 Follow-Up

Für die Erhebung der Follow-Up-Daten (FU) konnten $n = 116$ Patienten berücksichtigt werden. $N = 2$ Patienten konnten direkt nach Studieneinschluss und im Verlauf nicht mehr nachverfolgt werden und bleiben somit in der Auswertung des FU unberücksichtigt.

Mortalität und Lebertransplantation

$N = 33$ Studienteilnehmende verstarben innerhalb von 12 Monaten. $N = 2$ Personen haben im Rahmen einer Transplantation eine neue Leber erhalten. 30,2 % ($n = 35/116$) erlitten somit den Endpunkt Tod / LTX. $N = 81$ Patienten (69,8 %) wiesen ein transplantatfreies Überleben auf.

Overt hepatische Enzephalopathie

$N = 24$ Patienten erlitten binnen des zurückliegenden Jahres Episoden einer OHE. Bei $n = 15$ Personen konnte aufgrund mangelnder Informationen keine Aussage bezüglich der Entwicklung einer OHE getroffen werden. Ohne Berücksichtigung der fehlenden Angaben entwickelten 24,2 % ($n = 24/101$) eine OHE im FU.

Sturzanamnese

$N = 32$ Teilnehmende gaben an, innerhalb des zurückliegenden Jahrs mindestens einmal gestürzt zu sein. Bei $n = 26$ Probanden fehlen dahingehende Aussagen. Lässt man die fehlenden Angaben außer Acht, so ergibt sich ein Prozentsatz von 35,6 % ($n = 32/90$) für Patienten mit Sturzereignis im FU.

Im Mittel stürzten die Patienten 2,77-mal bei einer Standardabweichung von 2,46. Eine Angabe zur Sturzhäufigkeit fehlt.

4.2 Inferenzstatistik

In vorliegendem Abschnitt der Arbeit schließt sich die statistische Auswertung der Ergebnisse an. Zugrunde liegende statistische Berechnungen sind die Cox-Regression bei den Endpunkten transplantatfreies Überleben, OHE und Stürze sowie der Chi-Quadrat-Test bei der Mobilität und der Mann-Whitney-U-Test bei

der Leberfunktion, der Handkraftmessung sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 gesetzt. Signifikante Werte sind in den Tabellen durch stärkere Schriftstärke hervorgehoben.

Definiert durch die entsprechenden Cut-Off-Werte der kognitiven Tests (CFF, PHES, S-ANT1, EncephalApp) bei Studieneinschluss lassen sich zwei Subgruppen „non-impaired“ (= keine CHE) und „impaired“ (= CHE) bilden, auf die sich in den folgenden Abschnitten bezogen wird.

4.2.1 Zusammenhang der einzelnen Testergebnisse mit den Baseline-Charakteristika

Zusammenhang der Testergebnisse mit der Leberfunktion

Die folgende Tabelle 5 stellt den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer CHE und der Leberfunktion, gemessen am MELD-Score, am Child-Pugh-Score (CPS) sowie an der Höhe des Ammoniaks, her (Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 5 Zusammenhang der Testergebnisse mit der Leberfunktion

	CFF			PHES		
	Keine CHE	CHE	p-Wert	Keine CHE	CHE	p-Wert
MELD (IQR)	12 (10-17)	12 (10-16)	0,845	11 (10-16)	14 (10-18)	0,150
CPS (IQR)	8 (7-9)	8 (7-10)	0,075	8 (7-9)	8 (7-10)	0,030
Ammoniak in µmol/l (IQR)	39,8 (29,5-57,2)	62,0 (40,1-76,3)	0,037	35,7 (28,9-42,7)	60,1 (43,2-79,2)	<0,001

	S-ANT1			EncephalApp		
	Keine CHE	CHE	p-Wert	Keine CHE	CHE	p-Wert
MELD (IQR)	12 (10-16)	12 (9-17)	0,853	11 (10-15)	14 (10-19)	0,015
CPS (IQR)	8 (7-9)	8 (7-9)	0,580	8 (7-9)	8 (7-9)	0,347
Ammoniak in µmol/l (IQR)	39,2 (28,4-48,9)	58,8 (41,1-78,9)	0,002	37,0 (26,4-49,7)	54,4 (37,3-74,6)	0,002

Alle pathologischen Werte der kognitiven Tests sind signifikant mit der Höhe des Ammoniaks assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Tests bei Studienbeginn und der Leberfunktion kann darüber hinaus beim PHES (Child-Pugh-Score mit $p = 0,030$) und der EncephalApp (MELD-Score mit $p = 0,015$) festgestellt werden.

Zusammenhang der Testergebnisse mit der Mobilität und der Kraft

Die untenstehende Tabelle 6 vergleicht die durch die entsprechenden Tests definierten Leistungen in den Bereichen Mobilität und Kraft bei Patienten mit und ohne CHE bei Studieneinschluss.

Tabelle 6 Zusammenhang der Testergebnisse mit der Mobilität und Kraft

	N	CFF			PHES		
		Keine CHE	CHE	p-Wert	Keine CHE	CHE	p-Wert
Timed-Up-and-Go-Test (pathologisch)	90	27/75 (36 %)	6/15 (40 %)	0,769	13/54 (24 %)	20/36 (56 %)	0,002
Chair-Raising-Test (pathologisch)	81	45/67 (67 %)	14/14 (100 %)	0,012	36/50 (72 %)	23/31 (74 %)	0,829
Handkraftmessung in lb (IQR)	117	60 (43-78)	60 (40-70)	0,267	60 (44-79)	60 (40-70)	0,348

	N	S-ANT1			EncephalApp		
		Keine CHE	CHE	p-Wert	Keine CHE	CHE	p-Wert
Timed-Up-and-Go-Test (pathologisch)	90	20/67 (30 %)	13/23 (57 %)	0,022	14/57 (25 %)	19/33 (58 %)	0,002
Chair-Raising-Test (pathologisch)	81	43/62 (69 %)	16/19 (84 %)	0,203	34/49 (69 %)	25/32 (78 %)	0,387
Handkraftmessung in lb (IQR)	117	60 (45-77)	60 (38-70)	0,204	65 (42-79)	59 (42-70)	0,262

Patienten mit CHE wiesen eine geringere Leistung in allen Mobilitätstests auf, wobei sich signifikante Zusammenhänge in mindestens einem der beiden Tests zur Mobilität zeigten (Chi-Quadrat-Test).

Patienten mit CHE, identifiziert durch PHEs, EncephalApp und S-ANT1, verzeichneten Einschränkungen im Timed-Up-and-Go-Test (PHEs 56 % vs. 24 %, $p = 0,002$; EncephalApp 58 % vs. 25 %, $p = 0,002$ und S-ANT1 57 % vs. 30 %, $p = 0,022$). Patienten mit einer durch CFF definierten CHE schnitten im Chair-Raising-Test schlechter ab (100 % vs. 67 %, $p = 0,012$).

Es ließen sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bei der Handkraftmessung eruieren (Mann-Whitney-U-Test).

Zusammenhang der Testergebnisse mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die nachstehende Tabelle 7 zeigt die durch den SF-36-Fragebogen gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Vergleich der Subgruppen „non-impaired“ (= keine CHE) und „impaired“ (= CHE) der Einzeltestungen bei Studieneinschluss (Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 7 Zusammenhang der Testergebnisse mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SF 36	CFF			PHES		
	Keine CHE	CHE	p-Wert	Keine CHE	CHE	p-Wert
Körperliche Summenskala (IQR)	34 (29-45)	26 (23-35)	0,007	32 (26-46)	32 (28-39)	0,831
Psychische Summenskala (IQR)	46 (35-54)	46 (39-52)	0,892	49 (40-55)	44 (34-51)	0,026

SF 36	S-ANT1			EncephalApp		
	Keine CHE	CHE	p-Wert	Keine CHE	CHE	p-Wert
Körperliche Summenskala (IQR)	30 (27-42)	34 (28-44)	0,740	33 (27-45)	31 (28-40)	0,452
Psychische Summenskala (IQR)	48 (38-54)	46 (34-51)	0,132	49 (37-55)	44 (35-50)	0,044

Alle CHE-Patienten wiesen eine signifikant reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf, mit Ausnahme derjenigen, die mittels S-ANT1 identifiziert wurden (körperliche Summenskala 34 [IQR 28 – 44] vs. 30 [IQR 27 – 42], $p = 0,740$ und psychische Summenskala 46 [IQR 34 – 51] vs. 48 [IQR 38 – 54], $p = 0,132$). PHES und EncephalApp waren mit einer niedrigeren Punktzahl in der psychischen Dimension (PHES mit $p = 0,026$ und EncephalApp mit $p = 0,044$), sowie CFF in der körperlichen Dimension (CFF mit $p = 0,007$) verbunden.

4.2.2 Zusammenhang der einzelnen Testergebnisse mit den entsprechenden Endpunkten im Follow-Up

Der folgende Passus ermittelt den Zusammenhang zwischen den Subgruppen „non-impaired“ (= keine CHE) und „impaired“ (= CHE) bei Studieneinschluss und den entsprechenden Endpunkten (transplantatfreies Überleben, OHE, Stürze) im 12-monatigen Follow-Up.

Zusammenhang der Testergebnisse mit dem Endpunkt transplantatfreies Überleben

Von $n = 116$ im Follow-Up eingeschlossenen Patienten, zeigten $n = 81$ ein transplantatfreies Überleben. 35 Teilnehmer (30,2 %) verstarben ($n = 33$) oder erhielten eine Lebertransplantation ($n = 2$) innerhalb von 12 Monaten.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt die Inzidenzen und die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse bezüglich der Mortalität / Lebertransplantation im 1-Jahres-Follow-Up mit Vergleich zwischen den Subgruppen.

Tabelle 8 Zusammenhang der Testergebnisse mit dem transplantatfreien Überleben

Tod / LTX ($n = 35/116$)	Keine CHE	CHE	p-Wert	HR mit 95 % KI
CFF	25/93 (27 %)	10/23 (44 %)	0,362	1,43 (0,66-3,09)
PHES	15/65 (23 %)	20/51 (39 %)	0,166	1,62 (0,82-3,19)
S-ANT1	22/79 (28 %)	13/37 (35 %)	0,345	1,4 (0,7-2,82)
EncephalApp	12/64 (19 %)	23/52 (44 %)	0,008	2,59 (1,28-5,24)

Somit zeigt sich bei der Auswertung der verschiedenen kognitiven Tests nur bei CHE-Patienten, definiert durch EncephalApp, ein signifikanter Zusammenhang mit Tod / LTX (HR 2,59 [95 % KI 1,28 – 5,24], $p = 0,008$).

Weitere Faktoren, die mit der Entwicklung von Tod / LTX assoziiert waren, sind der Child-Pugh-Score (HR 1,23 [95 % KI 1,03 – 1,46], $p = 0,020$) und der MELD-Score (HR 1,09 [95 % KI 1,03 – 1,16], $p = 0,002$). Eine beispielhafte Auswahl der untersuchten Faktoren ist in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Untersuchung anderer Faktoren, die mit dem transplantatfreien Überleben in Verbindung stehen

	HR mit 95 % KI	p-Wert
Alter	1,03 (0,10-1,06)	0,094
Schwere der Lebererkrankung		
Child-Pugh-Score	1,23 (1,03-1,46)	0,020
MELD-Score	1,09 (1,03-1,16)	0,002
Vorangegangene Dekompensation		
OHE in Vorgeschichte	0,93 (0,37-2,31)	0,868
Frühere Varizenblutung	1,01 (0,43-2,34)	0,988

Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für das transplantationsfreie Überleben wurden die detektierten Faktoren aus der univariaten Analyse in eine schrittweise multivariate Cox-Regressionsanalyse eingefügt. Im endgültigen Modell waren CHE definiert durch EncephalApp (HR 2,48 [95 % KI 1,21 – 5,07], $p = 0,013$) und der Child-Pugh-Score (HR 1,24 [95 % KI 1,03 – 1,48], $p = 0,021$) die einzigen unabhängigen Prädiktoren für Tod / LTX.

Zusammenhang der Testergebnisse mit dem Endpunkt OHE

Lässt man die fehlenden Angaben bezüglich der Entwicklung einer OHE außer Acht, so erlitten 24,2 % der Patienten ($n = 24/101$) eine OHE im 12-monatigen Follow-Up.

Die folgende Tabelle 10 zeigt die Inzidenzen und die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit Vergleich zwischen den Subgruppen.

Tabelle 10 Zusammenhang der Testergebnisse mit der Entwicklung einer OHE

OHE (n = 24/101)	Keine CHE	CHE	p-Wert	HR mit 95 % KI
CFF	19/82 (23 %)	5/19 (26 %)	0,721	1,20 (0,44-3,26)
PHES	6/60 (10 %)	18/41 (44 %)	0,001	4,82 (1,91-12,16)
S-ANT1	13/73 (18 %)	11/28 (39 %)	0,085	2,03 (0,91-4,55)
EncephalApp	7/58 (12 %)	17/43 (40 %)	0,002	4,16 (1,72-10,05)

Nur CHE-Patienten, diagnostiziert durch PHES (HR 4,82 [95 % KI 1,91 – 12,16], $p = 0,001$) und EncephalApp (HR 4,16 [95 % KI 1,72 – 10,05], $p = 0,002$) wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer OHE im FU auf. Der S-ANT1 zeigte eine Tendenz, die jedoch nicht signifikant ausfiel (HR 2,03 [95 % KI 0,91 – 4,55], $p = 0,085$).

Weitere Faktoren, die mit der Entwicklung einer OHE assoziiert waren, sind der MELD-Score (HR 1,08 [95 % KI 1,01 – 1,16], $p = 0,030$), die Laktulose-Medikation bei Studienbeginn (HR 2,54 [95 % KI 1,11 – 5,79], $p = 0,027$) und eine frühere OHE (HR 2,43 [95 % KI 1,00 – 5,91], $p = 0,050$). Eine beispielhafte Auswahl der untersuchten Faktoren ist in der folgenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 Untersuchung anderer Faktoren, die mit der Entwicklung einer OHE in Verbindung stehen

	HR mit 95 % KI	p-Wert
Schwere der Lebererkrankung		
Child-Pugh-Score	1,20 (0,97-1,48)	0,087
MELD-Score	1,08 (1,01-1,16)	0,030
Ammoniak	1,01 (0,99-1,02)	0,605
Medikation bei Studieneinschluss		
Laktulose	2,54 (1,11-5,79)	0,027
Rifaximin oder Chinolone	1,28 (0,58-2,80)	0,538
Vorangegangene Dekompensation		
OHE in Vorgeschichte	2,43 (1,00-5,91)	0,050

Die identifizierten Faktoren aus der univariaten Analyse wurden in eine schrittweise multivariate Cox-Regressionsanalyse eingefügt, um unabhängige Prädiktoren für eine OHE im FU zu identifizieren. Im endgültigen Modell waren CHE, definiert durch PHES (HR 3,49 [95 % KI 1,11 – 10,90], $p = 0,032$) und EncephalApp (HR 2,50 [95 % KI 0,85 – 7,29], $p = 0,095$), die einzigen unabhängigen Prädiktoren.

Zusammenhang der Testergebnisse mit dem Endpunkt Stürze

Bleiben die fehlenden Angaben unberücksichtigt, so berichteten 35,6 % der Patienten ($n = 32/90$) von mindestens einem Sturzereignis im 1-Jahres-Follow-Up.

Die sich anschließende Tabelle 12 stellt die Inzidenzen und die univariate Cox-Regressionsanalyse mit Vergleich zwischen den Subgruppen dar.

Tabelle 12 Zusammenhang der Testergebnisse mit Stürzen

Stürze (n = 32/90)	Keine CHE	CHE	p-Wert	HR mit 95%-KI
CFF	26/74 (35 %)	6/16 (38 %)	0,930	1,04 (0,43-2,53)
PHES	15/52 (29 %)	17/38 (45 %)	0,065	1,92 (0,96-3,86)
S-ANT1	20/65 (31 %)	12/25 (48 %)	0,293	1,47 (0,72-3,00)
EncephalApp	17/53 (32 %)	15/37 (41 %)	0,123	1,73 (0,86-3,47)

Patienten mit CHE, definiert durch die entsprechenden Tests, zeigten eine höhere Tendenz zu Stürzen, aber ohne signifikanten Zusammenhang. Nur der PHES zeigte einen p -Wert $< 0,1$ (HR 1,92 [95 % KI 0,96 – 3,86], $p = 0,065$).

Andere Faktoren, die mit Stürzen in der Nachbeobachtungsphase assoziiert waren, sind der Child-Pugh-Score (HR 1,25 [95 % KI 1,06 – 1,49], $p = 0,010$), eine vorangegangene OHE (HR 2,19 [95 % KI 1,01 – 4,73], $p = 0,046$) und ein pathologisches Testergebnis im Timed-Up-and-Go-Test (HR 4,14 [95 % KI 1,73 – 9,87], $p = 0,001$). Eine beispielhafte Auswahl weiterer untersuchter Faktoren ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 Untersuchung anderer Faktoren, die mit Stürzen in Verbindung stehen

	HR mit 95 % KI	p-Wert
Alter	1,02 (0,99-1,05)	0,217
Schwere der Lebererkrankung		
Child-Pugh-Score	1,25 (1,06-1,49)	0,010
MELD-Score	1,04 (0,98-1,11)	0,229
Ammoniak	1,00 (0,99-1,02)	0,638
Vorangegangene Dekompensation und Medikation bei Studieneinschluss		
OHE in Vorgeschichte	2,19 (1,01-4,73)	0,046
Aszites	2,60 (0,79-8,54)	0,115
Laktulose	1,56 (0,78-3,13)	0,207
Mobilität und Kraft		
Timed-Up-and-Go-Test (pathologisch)	4,14 (1,73-9,87)	0,001
Chair-Rising-Test (pathologisch)	1,66 (0,47-5,89)	0,432
Handkraftmessung	0,99 (0,97-1,00)	0,108

Die identifizierten Faktoren aus der univariaten Analyse wurden in eine schrittweise multivariate Cox-Regressionsanalyse eingefügt, um unabhängige Prädiktoren für Stürze während der Nachbeobachtungszeit zu identifizieren. Im endgültigen Modell konnten der Child-Pugh-Score (HR 1,23 [95 % KI 1,02 – 1,48], $p = 0,030$) und insbesondere der zeitlich festgelegte Timed-Up-and-Go-Test (HR 3,78 [95 % KI 1,57 – 9,09], $p = 0,003$) als unabhängige Prädiktoren für Stürze identifiziert werden.

4.2.3 Entwicklung eines Punktesystems

Zur Erfassung klassischer Veränderungen der CHE bei Studienbeginn und zur Bestimmung des Wertes der verschiedenen Kognitionstests als unabhängige Prädiktoren für schwere Endpunkte in der Nachbeobachtung wurde ein Punktesystem mit sechs Kategorien (siehe Tabelle 14) erstellt.

Die sechs Kategorien umfassen folgende Punkte: 1. Übereinstimmung mit dem pathophysiologischen Mechanismus der HE (Ammoniak); 2. Einschränkung der Mobilität und des Gleichgewichts, um das bekannte höhere Sturzrisiko zu demonstrieren; 3. Erfassung der CHE-begleitenden Einschränkungen der Lebensqualität; 4. die Vorhersage der Mortalität / Lebertransplantation; 5. die Entwicklung von OHE im Follow-Up und 6. die Vorhersage von Stürzen.

Tabelle 14 Zusammenfassendes Punktesystem

	Vergleich der Kognitionstests mit den Baseline-Charakteristika			Vergleich der Kognitionstests mit den Endpunkten			Gesamtpunktzahl
	Ammoniak	Mobilität	Lebensqualität	Tod / LTX	OHE	Stürze	
CFF	1	1	1	0	0	0	3
PHES	1	1	1	0	1	0	4
S-ANT1	1	1	0	0	0	0	2
EncephalApp	1	1	1	1	1	0	5

Nach diesem Punktesystem erhält die EncephalApp die besten Resultate (5 Punkte) gefolgt von dem PHES (4 Punkte), der CFF (3 Punkte) und schließlich dem S-ANT1 (2 Punkte).

5 Diskussion

5.1 Ziele der Dissertation

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation des CHE-Tests, welcher im 12-monatigen Follow-Up die Mortalität, die Entwicklung der klinisch manifesten Form der HE sowie die Sturzwahrscheinlichkeit am besten voraussagt. Ferner soll der Einfluss von pathologischen Testergebnissen auf die Mobilität und Kraft sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ermittelt werden.

Zusammenfassend wird ein Punktesystem entwickelt, um die Eignung der Tests für die Diagnosestellung der CHE zu vergleichen und zu prüfen, welcher Test am besten die aktuellen (Ammoniak, Mobilität / Kraft, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und zukünftigen (Tod / LTX, OHE, Stürze) krankheitstypischen Veränderungen erfasst.

5.2 Patientenkollektiv und Baseline-Patientencharakteristika

Demographisch zeigt sich im Patientenkollektiv ein mittleres Alter von 62 Jahren sowie eine Dominanz des männlichen Geschlechts (71,2 %). Einem Großteil der Patienten in der vorliegenden Studie (65,3 %) liegt eine äthyltoxische Genese der Leberzirrhose zugrunde, gefolgt von der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung. Dies entspricht annähernd der in dieser Population zu erwartender Verteilung [55]. Insbesondere Männer im höheren Lebensalter haben eine größere Wahrscheinlichkeit an Leberzirrhose zu erkranken, da vor allem in den Ländern des globalen Nordens der Alkoholabusus der größte Risikofaktor darstellt und schädlich riskanter Alkoholkonsum vermehrt bei Männern zu verzeichnen ist [56, 57].

Zum Erkrankungsalter bei Erstdiagnose einer CHE finden sich divergente Angaben in der Literatur. In einer deutschen Studie von Shah et al. (2003) wird das mittlere

Erkrankungsalter mit 46,8 Jahren beschrieben [58]. In einer Studie aus Japan von Miwa, Hanai et al. (2022) sind die Patienten mit einem mittleren Erkrankungsalter von 74 Jahren deutlich älter [59].

In Untersuchungen zur CHE divergieren die am Child-Pugh-Score gemessenen Schweregrade der Leberzirrhose. Ursächlich hierfür scheinen die verschiedenen Studienziele und -zentren, sowie die Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden.

Im Patientenkollektiv dieser Studie sind die meisten Patienten (62,1 %) dem Stadium B zuzuordnen. Die Stadien A (18,1 %) und C (19,8 %) sind deutlich seltener vertreten. Im Median weisen die Patienten aus dem Patientenkollektiv einen MELD-Score von 12 auf.

In oben genannter Studie aus Japan von Miwa, Hanai et al. aus dem Jahr 2022 ist das Stadium A mit 69 % am meisten vertreten, gefolgt von Stadium B (25 %) und C (6 %) [59]. Andere Studien legen nahe, dass ein höherer Schweregrad der Zirrhose, gemessen anhand des Child-Pugh-Scores, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CHE verbunden ist. Eine Studie aus dem Iran von Khodadoostan et al. aus dem Jahr 2018 zeigt beispielsweise, dass 100 % der Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium C eine MHE aufwiesen, während demgegenüber bei nur 64,9 % der Patienten im Stadium B und bei 3,8 % der Erkrankten im Stadium A eine MHE zu diagnostizieren war [60]. Andere Studien aus verschiedenen Ländern kommen auch zu dem Ergebnis, dass ein fortgeschrittenes Child-Pugh-Stadium mit einem höheren Anteil an Patienten mit MHE einhergeht [61, 62].

Oben aufgeführte Studie aus dem Iran von Kodadoostan et al. (2018) weist einen medianen MELD-Score von 21,8 bei Patienten mit MHE nach [60]. Die japanische Studie von Miwa, Hanai et al. (2022) zeigt einen niedrigeren MELD-Score von 9 bei Patienten mit MHE.

In Summa zeigt sich eine breite Divergenz bezüglich Alter bei Erstdiagnose sowie Schweregrad der Leberzirrhose, gemessen am Child-Pugh-Score sowie am MELD-

Score bei Vorliegen einer MHE. Die Patienten der vorliegenden Kohorte weisen Werte auf, die innerhalb der Referenzbereiche der oben genannten Studien liegen und somit eine gute Repräsentativität nahelegen.

In vorliegender Studie konnte schließlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Tests bei Studienbeginn und der Leberfunktion gezeigt werden (PHES und Child-Pugh-Score mit $p = 0,030$ sowie EncephalApp und MELD-Score mit $p = 0,015$).

Seit Jahrzehnten wird der Zusammenhang zwischen der Höhe des Ammoniakspiegels und dem Vorhandensein einer MHE untersucht. Diverse Studien belegen seitdem eine signifikante Korrelation. So zeigten exemplarisch Jain et al. (2012) eine signifikante Assoziation mit dem im Blut gemessenen Ammoniakspiegel und einer MHE, zusätzlich fand sich eine Korrelation mit dem Schweregrad der HE [63]. In der Literatur finden sich zahlreiche weitere Studien, die diesen Sachverhalt stützen [64–67]. Bragagnolo et al. (2009) konnten demgegenüber keine signifikante Korrelation zeigen [68], sodass auch hier die Datenlage uneinheitlich bleibt. Die EASL-AASLD-Leitlinien kommen zu dem Schluss, dass, aufgrund des bisher nicht abschließend bestätigten Zusammenhangs zwischen dem Ausmaß der Hyperammonämie und dem Schweregrad der HE, hohe Ammoniakwerte im Blut keinen diagnostischen oder prognostischen Wert besitzen [29]. Im Gegensatz dazu, schließen jedoch normale Ammoniakwerte die Diagnose einer HE nahezu aus, da der negativ prädiktive Wert hoch ist [69].

In vorliegender Studie sind alle kognitiven Tests signifikant mit der Höhe des Ammoniaks assoziiert (CFF $p = 0,037$; PHES $p < 0,001$; S-ANT1 $p = 0,002$; EncephalApp $p = 0,002$). Diese Ergebnisse verstärken oben genannte Annahme der Korrelation. Weitere Studien zur Validierung sind essenziell, um künftig in den EASL-AASLD-Leitlinien als Diagnosekriterium Berücksichtigung zu finden.

Diverse Studien zeigen bereits einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer MHE und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der subjektiv empfundenen Mobilitätseinschränkung [33, 70, 71]. Dennoch existieren bis dato nur wenige Studien, die die Einschränkungen der Mobilität klinisch untersuchten. Nardelli et. al aus dem Jahr 2022 wiesen erstmals eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer MHE und einer Einschränkung der Mobilität mittels Timed-Up-and-Go-Test nach [72].

Um eine breitere Einschätzung vornehmen zu können, wurde in vorliegender Studie die Mobilitätstestung um den Chair-Rising-Test erweitert. Es konnte bei den Patienten mit CHE eine geringere Leistung in beiden Mobilitätstests nachgewiesen werden, wobei sich signifikante Zusammenhänge in mindestens einem der beiden Tests zur Mobilität zeigten (Timed-Up-and-Go-Test: PHES $p = 0,002$; S-ANT1 $p = 0,022$; EncephalApp $p = 0,002$; Chair-Rising-Test: CFF $p = 0,012$).

Entgegen den bisher nachgewiesenen Zusammenhängen zwischen dem Vorliegen einer MHE und einer verminderten Handkraft [73, 74], ließ sich in vorliegender Studie kein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen bei der Handkraftmessung eruieren. Bei unzureichender Datenlage sind weitere Studien nötig, um einen potenziellen Zusammenhang zu prüfen.

Es existieren bereits zahlreiche Studien, die den Einfluss einer MHE auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchten und einen signifikanten Zusammenhang nachwiesen [32, 33, 75]. Den Sachverhalt stützend, konnte auch in vorliegender Studie eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den CHE-Patienten detektiert werden, mit Ausnahme derjenigen, die mittels S-ANT1 identifiziert wurden (körperliche Summenskala: CFF $p = 0,007$; psychische Summenskala: PHES $p = 0,026$; EncephalApp $p = 0,044$).

5.3 Endpunkte im Follow-Up

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2019 von Flud und Duarte-Rojo konsolidierte prospektive, groß angelegte Studien ($n > 100$) zur MHE / CHE-Längsschnittvalidierung [76]. In einer Auswahl von 11 Studien von 2010 bis 2017 wurde als primärer Endpunkt hauptsächlich die Entwicklung einer OHE untersucht, einige inkludierten ebenfalls den Endpunkt Mortalität. Unabhängig vom verwendeten diagnostischen Test wurden in allen Studien Episoden von OHE berichtet, die stark mit MHE / CHE korrelierten [77–87]. Im Jahr 2015 untersuchten Ampuero et al. das Überleben als primären Endpunkt, wobei sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen MHE / CHE und der Sterblichkeit zeigte [82]. Mehrere Autoren konnten diesen Zusammenhang bestätigen [77, 78, 81, 83, 84, 86]. MHE / CHE wurde in den meisten der genannten Studien mittels PHES und CFF diagnostiziert, einige wenige inkludierten zusätzlich den S-ANT1, die EncephalApp oder die Untersuchung mittels EEG.

Im Vergleich zu den oben genannten Studien wurde in vorliegender Arbeit eine größere Anzahl von Kognitionstests (CFF, PHES, S-ANT1, EncephalApp) zur Diagnose von CHE eingesetzt, um das Auftreten von harten Endpunkten im Follow-Up zu untersuchen. Zudem wurden mehr Endpunkte in die Untersuchung eingeschlossen.

In vorliegender Studie zeigt sich bei der Auswertung der verschiedenen Tests bei CHE-Patienten, diagnostiziert durch EncephalApp, ein signifikanter Zusammenhang mit dem transplantatfreien Überleben (EncephalApp $p = 0,008$). Durch multivariate Cox-Regressionsanalyse konnten als unabhängige Prädiktoren für Tod / LTX der Child-Pugh-Score (HR 1,24 [95 % KI 1,03 – 1,48], $p = 0,021$) und CHE, definiert durch EncephalApp (HR 2,48 [95 % KI 1,21 – 5,07], $p = 0,013$) identifiziert werden.

CHE-Patienten, definiert durch PHES und EncephalApp, zeigten zudem einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer OHE im FU (PHES

$p = 0,001$; EncephalApp $p = 0,002$). Mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse konnte CHE, definiert durch PHES (HR 3,49 [95 % KI 1,11 – 10,90], $p = 0,032$) und EncephalApp (HR 2,50 [95 % KI 0,85 – 7,29], $p = 0,095$) als einzige unabhängige Prädiktoren für den Endpunkt OHE identifiziert werden.

Es existieren aktuell nur wenige Studien, die den Endpunkt Stürze untersuchten. Eine Studie von Román, Córdoba et. al zeigte 2011 eine signifikante Korrelation zwischen MHE, definiert durch den PHES, und zurückliegenden Sturzereignissen [34]. Diese Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Analyse. Es bestätigte sich zwar eine erhöhte Sturzhäufigkeit bei MHE-Patienten, es wurde allerdings nicht untersucht, ob die Patienten vermehrt Stürze in der Nachbeobachtungszeit erlitten; de facto ob eine MHE für das Auftreten von Stürzen im Follow-Up prädisponiert. Urios et al. fanden 2017 in einer klinischen, prospektiven Studie heraus, dass Patienten mit MHE, definiert durch den PHES, von Gleichgewichtsstörungen betroffen sind, sowie Haltungs- und Stabilitätsdefizite aufweisen, die insgesamt zu einem erhöhten Sturzrisiko führen können [88]. Diesen Sachverhalt aufgreifend wurde in vorliegender Studie der Zusammenhang von CHE und Stürzen im 12-monatigen Follow-Up untersucht. Es zeigte sich insgesamt eine höhere Tendenz zu Stürzen bei Patienten mit CHE, jedoch ohne signifikanten Zusammenhang zu den CHE-Testungen. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde der Child-Pugh-Score (HR 1,23 [95 % KI 1,02 – 1,48], $p = 0,030$) und der Timed-Up-and-Go-Test (HR 3,78 [95 % KI 1,57 – 9,09], $p = 0,003$) als unabhängige Prädiktoren für Stürze identifiziert. Mögliche Gründe für einen fehlenden signifikanten Zusammenhang zwischen CHE und dem Endpunkt Stürze könnten sich aus der Anamnese und somit der Datenerhebung ergeben, da die Patienten dem Recall-Bias unterliegen, aus Schamgefühl eventuell nicht korrekt antworten oder durch unterschiedliche Wahrnehmung und Interpretation des Begriffs „Sturz“ zu ungenau berichten. Weitere Studien sind notwendig, um einen potenziellen Zusammenhang zu prüfen.

5.4 Entwicklung eines Punktesystems

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die sich mit der Diagnosestellung der MHE befassen. Die gemeinsame Leitlinie der AASLD und der EASL empfiehlt im Studiensetting aktuell das Durchführen von mindestens zwei Testverfahren, wobei der PHES, aufgrund zahlreicher Vorstudien und Erfahrungswerte, obligater Bestandteil sein soll [29, 31]. Dennoch fehlt ein Goldstandard in der Diagnostik und somit bleibt das Vorgehen weiterhin uneinheitlich und die Testung erfolgt deutschlandweit bis dato nicht standardisiert [37]. Gründe hierfür sind die häufig zeitaufwendigen Untersuchungen sowie die Heterogenität der vorhandenen Testverfahren und deren oftmals nur mäßige Überschneidungen in den Testergebnissen. Des Weiteren wird das Procedere bei Vorliegen von uneinheitlichen Resultaten nicht weiter spezifiziert und es bleibt unklar, wie divergente Testergebnisse interpretiert werden sollen [29].

Nach wie vor ist außerdem ungeklärt, welches Testverfahren am besten mit den harten Endpunkten wie der Entwicklung einer OHE, der Sturzhäufigkeit und der Mortalität korreliert.

Diese Problematik und Fragestellung aufgreifend wurde in vorliegender Studie ein Punktesystem mit sechs Kategorien zur Erfassung klassischer Veränderungen der CHE bei Studienbeginn bzw. dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses und zur Bestimmung des Wertes der verschiedenen Kognitionstests als unabhängige Prädiktoren für schwere Endpunkte in der Nachbeobachtung entwickelt (siehe Tabelle 14). Demnach erhielt die EncephalApp die besten Resultate (5 Punkte) gefolgt von dem PHES (4 Punkte), der CFF (3 Punkte) und schließlich dem S-ANT1 (2 Punkte).

Hieraus wird ersichtlich, dass alle Tests, mit Ausnahme des S-ANT1 bei der Lebensqualität, signifikant mit den Baseline-Charakteristika assoziiert sind. Vergleicht man die Kognitionstests bei den harten Endpunkten (Tod / LTX, OHE, Stürze) zeigen CFF und S-ANT1 keine signifikanten Zusammenhänge. Zur

Vorhersage klinischer Endpunkte eignen sich demnach der PHES (zur Vorhersage von OHE) sowie die EncephalApp (zur Vorhersage von Tod / LTX und OHE). Dies suggeriert eine Überlegenheit des PHES und der EncephalApp im Vergleich zu CFF und S-ANT1 bei der Vorhersage schwerer Endpunkte.

Insgesamt wurde in vorliegender Studie ein breiterer Ansatz gewählt als in früheren Untersuchungen. Es wurden mehr Kognitionstests zur Diagnose von CHE verwendet und zudem mehr schwere Endpunkte im Follow-Up berücksichtigt. Darüber hinaus wurden umfassendere Baseline-Daten erhoben, einschließlich der Leberfunktion, der Mobilität und Kraft sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

5.5 Ausblick

Abschließend bleibt zu sagen, dass die Studie einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung von geeigneten Kognitionstests für die Vorhersage schwerer Endpunkte bei Patienten mit CHE leistet. Die Studie kann dazu beitragen, standardisierte Testverfahren und Leitlinien für die Diagnosestellung von CHE-Patienten zu entwickeln, um eine einheitliche Vorgehensweise sicherzustellen.

Zukünftige Studien könnten sich darauf konzentrieren, die Validität und Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen und zu bestätigen. Darüber hinaus wäre es interessant zu untersuchen, ob eine Kombination der verschiedenen Kognitionstests, auch unter Verwendung weiterer etablierter Tests wie des Continuous-Reaction-Time-Tests, oder anderen diagnostischen Verfahren eine noch höhere Vorhersagekraft für die relevanten Endpunkte bietet.

5.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind.

Vorrangig in die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose, da diese häufiger aufgrund von Komplikationen stationär

aufgenommen oder in der Ambulanz zu Kontrolluntersuchungen vorstellig wurden. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sind somit in der Studienpopulation unterrepräsentiert. Aktuell ist noch nicht hinreichend bekannt, wie hoch die Prävalenz von CHE in den kompensierten Stadien der Erkrankung ist. Da die HE aber eher selten als primäres Dekompensationszeichen auftritt [4, 89], scheint der Einfluss auf die Studienergebnisse eher gering zu sein. In diesem Zusammenhang wäre eine zukünftige Forschung zur Prävalenz der CHE in kompensierten Krankheitsstadien erstrebenswert.

Ferner erfolgte nicht bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten eine laborchemische Ammoniakbestimmung. Die Bedingungen (gekühlter und sofortiger Transport ins Labor) waren im Klinikalltag nicht immer gegeben, sodass hier eine entsprechende Mindertestung zu verzeichnen ist. Infolgedessen ergibt sich für die statistische Berechnung eine kleinere Stichprobe. Ungeachtet dessen, erfolgte die Ammoniakbestimmung unabhängig bestimmter Patientenparameter, sodass eine repräsentative Abbildung des Patientenkollektivs gewährleistet bleibt.

Weitere Einschränkungen der Arbeit ergeben sich dadurch, dass einige Patienten aus diversen Gründen nicht an den Mobilitätstests partizipierten und somit in der Statistik unberücksichtigt bleiben.

Die Follow-Up-Daten wurden überwiegend im Rahmen einer erneuten ambulanten oder stationären Vorstellung im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erhoben. Da jedoch nicht alle Patienten nach Studieneinschluss erneut intern behandelt wurden, erfolgte die ergänzende Datenerhebung auf Grundlage einer telefonischen Rücksprache mit den Patienten und / oder dem Hausarzt. Die Durchführung der telefonischen Befragungen könnte möglicherweise ungenau sein, da das Auftreten des Endpunktes OHE durch die Patienten / den Hausarzt oftmals schwer zu beurteilen ist.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des FU bereits verstorben waren, war es oftmals nicht möglich, entsprechende Daten für die übrigen Endpunkte zu erheben, da sie

entweder zu Hause oder in einem externen Krankenhaus starben, ohne dass zuverlässige Daten übermittelt wurden. In diesen Fällen wurde sich somit auf die Erhebung des Endpunktes „Tod“ beschränkt und das genaue Datum erfragt.

Ansätze, diese beiden letztgenannten Limitationen in Zukunft zumindest teilweise zu begegnen, bestünden in einer engeren Zusammenarbeit mit den peripheren Krankenhäusern sowie engmaschigeren Datenerhebungen im Follow-Up.

6 Zusammenfassung

Die hepatische Enzephalopathie stellt als stoffwechselbedingte Funktionsstörung des ZNS eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose dar. Als neuropsychiatrisches Syndrom umfasst es verschiedene Symptome, die von subklinischen Veränderungen bis hin zum hepatischen Koma reichen können und anhand der Schwere nach West-Haven in fünf verschiedene Stadien klassifiziert werden. Die Stadien 0 und 1 präsentieren sich mit subklinischen Alterationen und werden zu einer Gruppe, der CHE, zusammengefasst. Trotz der subtilen Veränderungen bei der CHE zeigen sich bereits negative Auswirkungen auf das alltägliche Leben der Patienten. Aufgrund unzureichender routinemäßiger Testung besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Patienten nicht angemessen behandelt werden, obwohl effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Dies liegt hauptsächlich an der Vielzahl der verfügbaren Testverfahren und deren zeitaufwendiger Durchführung sowie einem fehlendem etabliertem Diagnosestandard. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, etablierte Kognitionstests auf ihre Vorhersagekraft bezüglich klinisch relevanter Endpunkte (Tod / LTX, OHE, Stürze) zu untersuchen und mittels eines zusammenfassenden Punktesystems die Eignung der Tests für die Diagnosestellung der CHE zu vergleichen. Hierbei wird neben den genannten Endpunkten auch der Einfluss von pathologischen Testergebnissen auf die Mobilität / Kraft, die Lebensqualität und die Ammoniakkonzentration zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses berücksichtigt.

In die unizentrische, nicht-interventionelle prospektive Beobachtungsstudie wurden volljährige Patienten mit klinisch und paraklinisch gesicherter Leberzirrhose eingeschlossen, die sowohl stationär als auch ambulant im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in der Abteilung für Innere Medizin I im Zeitraum von Januar 2019 bis August 2020 behandelt wurden und in die Studienteilnahme einwilligten. Ausschlusskriterien

waren konkurrierende kognitive Erkrankungen (neurologische Erkrankungen, andere nicht hepatische Enzephalopathien) und eine psychiatrische Medikation mit Auswirkung auf die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung, eine OHE (West-Haven-Stadium ≥ 2), Cirrhosis cardiaque, HCC mit erfüllten Milan-Out-Kriterien sowie ophthalmologische Erkrankungen (Visuseinschränkungen und Störungen des Farbsehens). Die Erhebung der Follow-Up-Daten erfolgte in der Regel im Rahmen der Routinebetreuung und Nachsorge bei Leberzirrhose in der hepatologischen Ambulanz oder im Rahmen stationärer Aufenthalte, beziehungsweise, wenn nicht anders möglich, telefonisch nach 12 Monaten im Zeitraum von Januar 2020 bis August 2021.

Die Patienten absolvierten bei Studieneinschluss eine CHE-Testbatterie (CFF, PHES, S-ANT1 und EncephalApp), sowie Tests im Bereich der Mobilität und Kraft (Timed-Up-and-Go-Test, Chair-Rising-Test und Handkraftmessung) und beantworteten Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36-Fragebogen). Zudem wurden Laborparameter bestimmt und eine spezifische Anamnese erhoben. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von einem Jahr nachbeobachtet und Tod/LTX, OHE sowie Stürze als Endpunkte erfasst. Die Diagnosestellung der CHE erfolgte bei einem pathologischem Testergebnis nach entsprechendem Cut-Off-Wert (CFF < 39 Hz, PHES < -4 Punkte, S-ANT1 < 20 Punkte, EncephalApp > 224 Sekunden) nach initialem Ausschluss von Symptomen einer OHE.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test (nicht-parametrische Testverfahren). Die Follow-Up-Daten wurden mittels Überlebenszeitanalyse (Cox-Regression, univariate Analyse und logistische multivariate Regressionsanalyse) berechnet. Anschließend wurden die verschiedenen Testverfahren bezüglich ihrer prädiktiven Wertigkeit verglichen.

Insgesamt wurden $n = 118$ Patienten in die Studie eingeschlossen (medianes Alter 63 Jahre [IQR 53 – 66]; 71,2 % männlich; 65,3 % alkoholtoxische Genese der Leberzirrhose; Child-Pugh-Stadium: A 18,1 %, B 62,1 %, C 19,8 %; medianer MELD-

Score 12 [IQR 10 – 17]). Die CHE-Prävalenz variierte je nach Testverfahren (CFF $n = 23$ [20 %]; PHES und EncephalApp jeweils $n = 52$ [44 %]; S-ANT1 $n = 37$ [31 %]). Alle Tests, mit Ausnahme des S-ANT1 bei der Lebensqualität, waren signifikant ($p < 0,05$) mit den Baseline-Charakteristika (Ammoniak, Mobilität, Lebensqualität) assoziiert. 30,2 % der Patienten verstarben während des Follow-Up (Tod / LTX). Hierbei wurde die EncephalApp (HR 2,48 [95 % KI 1,21 – 5,07], $p = 0,013$) als unabhängiger Prädiktor identifiziert. Während des Follow-Up entwickelten 24,2 % der Patienten eine OHE. In der multivariaten Analyse wurden PHES (HR 3,49 [95 % KI 1,11 – 10,90], $p = 0,032$) und EncephalApp (HR 2,50 [95 % KI 0,85 – 7,29], $p = 0,095$) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von OHE identifiziert. 35,6 % der Patienten erlitten ein Sturzereignis während des Follow-Up, allerdings ohne signifikante Assoziation zu den CHE-Testungen. Im entwickelten Punktesystem mit sechs Kategorien zur Erfassung klassischer Veränderungen der CHE bei Studienbeginn und zur Bestimmung der schweren Endpunkte in der Nachbeobachtung erhielt die EncephalApp die besten Resultate (5 Punkte), gefolgt von dem PHES (4 Punkte), der CFF (3 Punkte) und schließlich dem S-ANT1 (2 Punkte).

Insgesamt sind PHES (zur Vorhersage von OHE) und EncephalApp (zur Vorhersage von Tod / LTX und OHE) von den etablierten CHE-Testungen mit dem Auftreten relevanter Endpunkte assoziiert und können somit geeignete Testverfahren zur Diagnosestellung der CHE darstellen, um eine einheitliche Vorgehensweise und frühzeitige Identifikation von Risikopatienten sicherzustellen.

Zukünftige Studien könnten untersuchen, ob eine Kombination der verschiedenen Kognitionstests, auch unter Verwendung weiterer etablierter Tests wie des Continuous-Reaction-Time-Tests, oder anderen diagnostischen Verfahren eine noch höhere Vorhersagekraft für die relevanten Endpunkte bietet.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23): 7312–24
[<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>][PMID: 24966602]
- [2] Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(6): 85–91
[<https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0085>][PMID: 23451000]
- [3] Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(8): 126–32, I
[<https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0126>][PMID: 23505400]
- [4] D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology* 2018; 68(3): 563–76
[<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>][PMID: 29111320]
- [5] Sturm L, Rössle M, Schultheiß M. Komplikationen der Leberzirrhose – medikamentöse versus interventionelle Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144(18): 1259–66
[<https://doi.org/10.1055/a-0753-6051>][PMID: 31514216]
- [6] Riggio O, Efrati C, Catalano C, *et al.* High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005; 42(5): 1158–65
[<https://doi.org/10.1002/hep.20905>][PMID: 16250033]
- [7] Hung T-H, Liang C-M, Hsu C-N, *et al.* Association between complicated liver cirrhosis and the risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *PLoS ONE* 2017; 12(7): e0181858
[<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181858>][PMID: 28742130]
- [8] Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. *Clin Med (Lond)* 2018; 18(Suppl 2): s60–5
[<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2s-s60>][PMID: 29700095]

- [9] Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100(12): 759–70
[PMID: 31845776]
- [10] Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1426-37, 1437.e1-9
[<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>][PMID: 23474284]
- [11] Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(5): 925–37
[<https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1021905>][PMID: 25697811]
- [12] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1–85
[PMID: 4950264]
- [13] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8): 646–9
[<https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>][PMID: 4541913]
- [14] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC *et al.* A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4): 864–71
[<https://doi.org/10.1053/he.2000.5852>][PMID: 10733541]
- [15] Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45(3): 797–805
[<https://doi.org/10.1002/hep.21563>][PMID: 17326206]
- [16] Freeman RB, Wiesner RH, Harper A, *et al.* The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8(9): 851–8
[<https://doi.org/10.1053/jlts.2002.35927>][PMID: 12200791]
- [17] Groß R, Schölmerich P, Altwein JE, editors. *Die Innere Medizin*. 8., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 1994.
- [18] Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24(2): 157–74
[<https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.001>][PMID: 32245524]

- [19]Labenz J. Epidemiologie und Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie (EpHE Studie). *Z Gastroenterol* 2014; 52(08)
[<https://doi.org/10.1055/s-0034-1386138>]
- [20]Umapathy S, Dhiman RK, Grover S, Duseja A, Chawla YK. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7): 1011–9
[<https://doi.org/10.1038/ajg.2014.107>][PMID: 24777152]
- [21]González-Regueiro JA, La Tijera MH, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)* 2019; 84(2): 195–203
[<https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2019.05.001>]
- [22]18 Hepatische Enzephalopathie. In: Hoffmann GF, Grau AJ, editors. *Stoffwechselerkrankungen in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2004.
- [23]Stadlbauer V. Mikrobiom bei Leberzirrhose: Pathophysiologie und therapeutische Interventionen. *Gastroenterologe* 2019; 14(3): 196–200
[<https://doi.org/10.1007/s11377-019-0346-1>]
- [24]Bajaj JS, Khoruts A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2020; 72(5): 1003–27
[<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.017>][PMID: 32004593]
- [25]Wei X, Jiang S, Chen Y, *et al.* Cirrhosis related functionality characteristic of the fecal microbiota as revealed by a metaproteomic approach. *BMC Gastroenterol* 2016; 16(1): 121
[<https://doi.org/10.1186/s12876-016-0534-0>][PMID: 27716148]
- [26]Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24(2): 175–88
[<https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.002>][PMID: 32245525]
- [27]Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Cantú-Brito C, *et al.* Cerebral haemodynamics in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2015; 35(2): 344–52
[<https://doi.org/10.1111/liv.12557>][PMID: 24690075]

- [28]Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(10): 180–7
[<https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0180>][PMID: 22470407]
- [29]Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60(2): 715–35
[<https://doi.org/10.1002/hep.27210>][PMID: 25042402]
- [30]Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, *et al.* Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(7): 739–47
[<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x>][PMID: 21306407]
- [31]Alexander L. Gerbes, Joachim Labenz, Beate Appenrodt, Matthias Dollinger, Felix Gundling, Veit. S2k Leitlinie – Komplikationen der Leberzirrhose: Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“; 2018. Available from: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0171_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf
- [32]Greinert R, Ripoll C, Zipprich A. Die covert hepatische Enzephalopathie führt zu negativen Alterationen der emotionalen Befindlichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose, unabhängig vom MELD-Score. *Z Gastroenterol* 2018; 56(5): 461–8
[<https://doi.org/10.1055/s-0043-123766>][PMID: 29341039]
- [33]Groeneweg M, Quero JC, Bruijn I de, *et al.* Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28(1): 45–9
[<https://doi.org/10.1002/hep.510280108>][PMID: 9657095]
- [34]Román E, Córdoba J, Torrens M, *et al.* Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3): 476–82
[<https://doi.org/10.1038/ajg.2010.413>][PMID: 20978484]

- [35]Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, *et al.* Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50(4): 1175–83
[<https://doi.org/10.1002/hep.23128>][PMID: 19670416]
- [36]Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2718–23
[<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x>][PMID: 11569701]
- [37]Labenz C, Adarkwah CC, Wörns M-A, *et al.* Management der hepatischen Enzephalopathie in Deutschland: eine Umfrage unter Gastroenterologen und Allgemeinmedizinern. *Z Gastroenterol* 2020; 58(1): 49–56
[<https://doi.org/10.1055/a-1010-6974>][PMID: 31931540]
- [38]Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35(2): 357–66
[<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30957>][PMID: 11826409]
- [39]Dieter Haussinger, Gerald Kircheis, Richard Fischer, Freimut Schliess and Stephan vom Dahl. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema?: Review. *Journal of Hepatology* 2000; (32): 1035–8.
- [40]Metwally MA, Biomy HA, Omar MZ, Sakr AI. Critical flickering frequency test: a diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31(8): 1030–4
[<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001375>][PMID: 31274595]
- [41]Karin Weissenborn, Jochen C. Ennen, Hans Schomerus, Norbert Rückert, Hartmut Hecker. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy: Review. *Journal of Hepatology* 2001; (34): 768–73.
- [42]Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13(4): 361–77
[<https://doi.org/10.1023/a:1020645110880>][PMID: 10206827]

- [43]Labenz C, Beul L, Toenges G, *et al.* Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med* 2019; 60: 96–100
[<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.008>][PMID: 30131209]
- [44]Zeng X, Zhang L-Y, Liu Q, *et al.* Combined Scores from the EncephalApp Stroop Test, Number Connection Test B, and Serial Dotting Test Accurately Identify Patients With Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019
[<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.018>][PMID: 31712074]
- [45]Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, *et al.* The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58(3): 1122–32
[<https://doi.org/10.1002/hep.26309>][PMID: 23389962]
- [46]Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, *et al.* Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(10): 1828-1835.e1
[<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.011>][PMID: 24846278]
- [47]Neye RM, Kircheis G, Hilger N, Lüth S. P: 8 Assessment of Cirrhotic Patients With Covert Hepatic Encephalopathy (HE) Through the EncephalApp (Stroop-Test) Based on Critical Flicker Frequency and PHES-Test. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(1): S4-S4
[<https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000582008.20916.95>]
- [48]Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 1991; 39(2): 142–8
[<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>][PMID: 1991946]
- [49]Roongbenjawan N, Siriphorn A. Accuracy of modified 30-s chair-stand test for predicting falls in older adults. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2020; 63(4): 309–15
[<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.08.003>][PMID: 31520784]

- [50]Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *The New England journal of medicine* 1995; 332(9): 556–61
[<https://doi.org/10.1056/NEJM199503023320902>][PMID: 7838189]
- [51]Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1985; 66(2): 69–74
[PMID: 3970660]
- [52]Ware JE. SF-36 health survey: Manual and interpretation guide. Boston, Mass.: The Health Inst. New England Med. Center 1993.
- [53]Bullinger M, Kirchberger I. SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, Verl. für Psychologie 1998.
- [54]Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995; 33(4 Suppl): AS264-79
[PMID: 7723455]
- [55]Allescher H-D, Lohse AW, Schramm C. Referenz Gastroenterologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 2019.
- [56]Kraus L, Pabst A. Studiendesign und Methodik des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009. *SUCHT* 2010; 56(5): 315–26
[<https://doi.org/10.1024/0939-5911/a000043>]
- [57]Delker E, Brown Q, Hasin DS. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations: An Epidemiologic Overview. *Alcohol Res* 2016; 38(1): 7–15
[PMID: 27159807]
- [58]Shah NJ, Neeb H, Zaitsev M, *et al.* Quantitative T1 mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2003; 38(5): 1219–26
[<https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50477>][PMID: 14578860]

- [59]Miwa T, Hanai T, Nishimura K, *et al.* A simple covert hepatic encephalopathy screening model based on blood biochemical parameters in patients with cirrhosis. PLoS ONE 2022; 17(11): e0277829
[<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277829>][PMID: 36449492]
- [60]Khodadoostan M, Sadeghian S, Safaei A, *et al.* Detection of Minimal Hepatic Encephalopathy in Iranian Patients with Cirrhosis. Middle East J Dig Dis 2018; 10(4): 230–5
[<https://doi.org/10.15171/mejdd.2018.115>][PMID: 31049170]
- [61]Li S-W, Wang K, Yu Y-Q, Wang H-B, Li Y-H, Xu J-M. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. World J Gastroenterol 2013; 19(46): 8745–51
[<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8745>][PMID: 24379595]
- [62]Jesús Maldonado-Garza H, Vázquez-Elizondo G, Obed Gaytán-Torres J, Ricardo Flores-Rendón Á, Graciela Cárdenas-Sandoval M, Javier Bosques-Padilla F. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. Annals of Hepatology 2011; 10: S40-S44
[[https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31605-9](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31605-9)]
- [63]Jain L, Sharma BC, Sharma P, Srivastava S, Agrawal A, Sarin SK. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Dig Liver Dis 2012; 44(12): 1027–31
[<https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.07.002>][PMID: 22883217]
- [64]Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. J Coll Physicians Surg Pak 2014; 24(3): 160–3
[PMID: 24613109]
- [65]Elgohary MN, Amer K, Bassiony MAA. Prevalence and Risk Factors of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Compensated Liver Cirrhosis. The Egyptian Journal of Hospital Medicine 2020; 80(2): 871–5
[<https://doi.org/10.21608/ejhm.2020.100204>]
- [66]Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, *et al.* Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34(10): 1809–16
[<https://doi.org/10.1111/jgh.14635>][PMID: 30779213]

- [67] Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, *et al.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114(3): 188–93
[[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01477-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01477-8)][PMID: 12637132]
- [68] Bragagnolo MA, Teodoro V, Lucchesi LM, Da Ribeiro TCR, Tufik S, Kondo M. Detecção de encefalopatia hepática mínima através de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos e o papel da amônia no seu diagnóstico. *Arq Gastroenterol* 2009; 46(1): 43–9
[<https://doi.org/10.1590/s0004-28032009000100013>][PMID: 19466309]
- [69] Drolz A, Jäger B, Wewalka M, *et al.* Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med* 2013; 39(7): 1227–37
[<https://doi.org/10.1007/s00134-013-2926-8>][PMID: 23636826]
- [70] Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Minimal Hepatic Encephalopathy Affects Daily Life of Cirrhotic Patients: A Viewpoint on Clinical Consequences and Therapeutic Opportunities. *J Clin Med* 2022; 11(23)
[<https://doi.org/10.3390/jcm11237246>][PMID: 36498820]
- [71] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2000; 32(5): 748–53
[[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80243-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80243-3)][PMID: 10845661]
- [72] Nardelli S, Gioia S, Ridola L, *et al.* Risk of falls in patients with cirrhosis evaluated by timed up and go test: Does muscle or brain matter more? *Dig Liver Dis* 2022; 54(3): 371–7
[<https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.019>][PMID: 34233863]
- [73] Miwa T, Hanai T, Nishimura K, *et al.* Handgrip strength stratifies the risk of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022; 46(4): 858–66
[<https://doi.org/10.1002/jpen.2222>][PMID: 34287991]
- [74] Augusti L, Franzoni LC, Santos LAA, *et al.* Lower values of handgrip strength and adductor pollicis muscle thickness are associated with hepatic encephalopathy manifestations in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis* 2016; 31(4): 909–15
[<https://doi.org/10.1007/s11011-016-9828-8>][PMID: 27131802]

- [75]Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, *et al.* Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2019; 70: 54–9
[<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.09.004>][PMID: 31530418]
- [76]Flud CR, Duarte-Rojo A. Prognostic Implications of Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy: Large-scale Validation Cohort Studies. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9(1): 112–6
[<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.009>]
- [77]Taneja S, Dhiman RK, Khatri A, *et al.* Inhibitory control test for the detection of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2(4): 306–14
[<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.07.001>][PMID: 25755452]
- [78]Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, *et al.* Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55(8): 2381–90
[<https://doi.org/10.1007/s10620-010-1249-7>][PMID: 20508990]
- [79]Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, *et al.* Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15756–62
[<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15756>][PMID: 25400460]
- [80]Riggio O, Amodio P, Farcomeni A, *et al.* A Model for Predicting Development of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(7): 1346–52
[<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.12.025>][PMID: 25572976]
- [81]Lauridsen MM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Vilstrup H. Minimal hepatic encephalopathy characterized by parallel use of the continuous reaction time and portosystemic encephalopathy tests. *Metab Brain Dis* 2015; 30(5): 1187–92
[<https://doi.org/10.1007/s11011-015-9688-7>][PMID: 26016624]
- [82]Ampuero J, Simón M, Montoliú C, *et al.* Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1483–9
[<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.067>][PMID: 26299413]

- [83]Gupta D, Ingle M, Shah K, Phadke A, Sawant P. Prospective comparative study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent. *J Dig Dis* 2015; 16(7): 400–7
[<https://doi.org/10.1111/1751-2980.12248>][PMID: 25858627]
- [84]Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and Pathophysiological Characteristics of Cirrhotic Patients with Grade 1 and Minimal Hepatic Encephalopathy. *PLoS ONE* 2016; 11(1): e0146076
[<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146076>][PMID: 26745876]
- [85]Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, *et al.* Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(1): 78–86
[<https://doi.org/10.1038/ajg.2015.377>][PMID: 26644276]
- [86]Campagna F, Montagnese S, Ridola L, *et al.* The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017; 66(1): 198–208
[<https://doi.org/10.1002/hep.29146>][PMID: 28271528]
- [87]Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, *et al.* Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(3): 718–25
[<https://doi.org/10.1111/jgh.13917>][PMID: 28768371]
- [88]Urios A, Mangas-Losada A, Gimenez-Garzó C, *et al.* Altered postural control and stability in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy correlate with cognitive deficits. *Liver Int* 2017; 37(7): 1013–22
[<https://doi.org/10.1111/liv.13345>][PMID: 27988985]
- [89]Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51(5): 1675–82
[<https://doi.org/10.1002/hep.23500>][PMID: 20186844]

8 Thesen

1. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Tests bei Studienbeginn und der Leberfunktion, gemessen am Child-Pugh-Score (PHES) und am MELD-Score (EncephalApp).
2. Alle kognitiven Tests (CFF, PHES, S-ANT1, EncephalApp) sind signifikant mit der Höhe des Ammoniaks bei Studieneinschluss assoziiert.
3. Patienten mit CHE weisen eine geringere Leistung in den Mobilitätstests auf (Timed-Up-and-Go-Test: PHES, S-ANT1, EncephalApp; Chair-Rising-Test: CFF).
4. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer CHE und einer verminderten Handkraft.
5. CHE-Patienten, definiert durch CFF, PHES und EncephalApp, weisen eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.
6. Von den etablierten CHE-Tests sind der PHES (OHE) und die EncephalApp (Tod / LTX, OHE) mit dem Auftreten relevanter Endpunkte assoziiert und können somit geeignete Testverfahren zur Diagnosestellung darstellen.
7. Alle untersuchten Kognitionstests haben keinen Einfluss auf das Auftreten von Stürzen im Follow-Up.

Anhang

Anhang 1: Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

36-78-350 Universitätsklinikum Halle (Saale)
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 1
Gastroenterologisch-
Hepatologisches Labor
Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle
Tel.: 0345 557-2672

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet..... 1
Sehr gut..... 2
Gut..... 3
Weniger gut..... 4
Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr..... 2
Etwa so wie vor einem Jahr..... 3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Etwas..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
 Sehr leicht 2
 Leicht..... 3
 Mäßig..... 4
 Stark..... 5
 Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Ein bißchen..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-Mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ...glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1
 Meistens..... 2
 Manchmal..... 3
 Selten..... 4
 Nie..... 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

12. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

sehr gut gut mittelmäßig schlecht sehr schlecht

13. Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte Kreuzen (X) Sie in jeder Reihe an, ob diese für Sie zutrifft oder nicht.

	JA	NEIN
Ich bin andauernd müde.....	0	0
Ich habe nachts Schmerzen.....	0	0
Ich fühle mich niedergeschlagen.....	0	0
Ich habe unerträgliche Schmerzen.....	0	0
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.....	0	0
Ich habe vergessen, wie es ist Freude zu empfinden.....	0	0
Ich fühle mich gereizt.....	0	0
Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu verändern.....	0	0
Ich fühle mich einsam	0	0
Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen.....	0	0
Es fällt mir schwer mich zu bücken	0	0
Alles strengt mich an.....	0	0
Ich wache in den frühen Morgenstunden auf.....	0	0
Ich kann überhaupt nicht gehen	0	0
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....	0	0
Die Tage ziehen sich.....	0	0
Ich habe Schwierigkeiten Treppen hinauf- und hinunterzugehen.....	0	0
Es fällt mir schwer nach Gegenständen zu greifen.....	0	0
Ich habe Schmerzen beim Gehen.....	0	0
Mir reißt derzeit oft der Geduldtsfaden.....	0	0
Ich fühle, daß ich niemanden nahestehe.....	0	0
Ich liege nachts die meiste Zeit wach.....	0	0
Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe	0	0
Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen.....	0	0
Meine Energie läßt schnell nach.....	0	0
Es fällt mir schwer lange zu stehen (z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)	0	0
Ich habe andauernd Schmerzen.....	0	0
Ich brauche lange zum Einschlafen.....	0	0
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein.....	0	0
Sorgen halten mich nachts wach.....	0	0
Ich fühle, daß das Leben nicht lebenswert ist.....	0	0
Ich schlafe nachts schlecht.....	0	0
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen.....	0	0
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will (Stock oder jemand, der mich stützt).....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen hinauf- und hinuntergehe.....	0	0
Ich wache deprimiert auf.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze.....	0	0

Anhang 2: Referenzwerte der Handkraftmessung (HGS)

Durchschnittliche Leistung (in lb) im Bereich der Griffstärke ⁴:

Alter	Hand	Männlich					Weiblich				
		Ø-Wert	Std.-Abw.	Std.-Fehler	Niedrig	Hoch	Ø-Wert	Std.-Abw.	Std.-Fehler	Niedrig	Hoch
20 - 24	R	121,0	20,6	3,8	91	167	70,4	14,5	2,8	46	95
	L	104,5	21,8	4,0	71	150	61,0	13,1	2,6	33	88
25 - 29	R	120,8	23,0	4,4	78	158	74,5	13,9	2,7	48	97
	L	110,5	16,2	4,4	77	139	63,5	12,2	2,4	48	97
30 - 34	R	121,8	22,4	4,3	70	170	78,7	19,2	3,8	46	137
	L	110,4	21,7	4,2	64	145	68,0	17,7	3,5	36	115
35 - 39	R	119,7	24,0	4,8	76	176	74,1	10,8	2,2	50	99
	L	112,9	21,7	4,2	73	157	66,3	11,7	2,3	49	91
40 - 44	R	116,8	20,7	4,1	84	165	70,4	13,5	2,4	38	103
	L	112,8	18,7	3,7	73	157	62,3	13,8	2,5	35	94
45 - 49	R	109,9	23,0	4,3	65	155	62,2	15,1	3,0	39	100
	L	100,8	22,8	4,3	58	160	56,0	12,7	2,5	37	83
50 - 54	R	113,6	18,1	3,6	79	151	65,8	11,6	2,3	38	87
	L	101,9	17,0	3,4	70	143	57,3	10,7	2,1	35	76
55 - 59	R	101,1	26,7	5,8	59	154	57,3	12,5	2,5	33	86
	L	83,2	23,4	5,1	43	128	47,3	11,9	2,4	31	76
60 - 64	R	89,7	20,4	4,2	51	137	55,1	10,1	2,0	37	77
	L	76,8	20,3	4,1	27	116	45,7	10,1	2,0	29	66
65 - 69	R	91,1	20,6	4,0	56	131	49,6	9,7	1,8	35	74
	L	76,8	19,8	3,8	43	117	41,0	8,2	1,5	29	63
70 - 74	R	75,3	21,5	4,2	32	108	49,6	11,7	2,2	33	78
	L	64,8	18,1	3,7	32	93	41,5	10,2	1,9	23	67
75 +	R	65,7	21,0	4,2	40	135	42,6	11,0	2,2	25	65
	L	55,0	17,0	3,4	31	119	37,6	8,9	1,7	24	61
Alle	R	104,3	28,3	1,6	32	176	62,8	17,0	0,96	25	137
	L	93,1	27,6	1,6	27	160	53,9	15,7	0,88	23	115

⁴ obige Normen nach Mahiowetz, V., Kasman, N., Volland, G., Weber, K., Dowe, M., Rogers, S.

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle (Saale), den 24.11.2023

Danksagung

Allen voran danke ich Herrn Prof. Dr. Jonas Rosendahl für die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung für Innere Medizin I an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Robin Greinert für die wertvolle Unterstützung, herausragende Betreuung und fachliche Kompetenz, die ich während meiner wissenschaftlichen Arbeit erhalten habe. Seine wertvollen Ratschläge und sein Engagement haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Ferne danke ich Alexander Börner für die Gestaltung und Hannah Sellen für ihr sorgfältiges Korrekturlesen.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie sowie meinen Freunden, die mich während der ganzen Arbeit geduldig begleitet und mich stets ermutigt haben.