

Aus der Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Der Einfluss einer *Helicobacter pylori* Infektion  
auf eine Minimal Hepatische Enzephalopathie  
bei Patienten mit Leberzirrhose

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität

vorgelegt von

Julia Voß

aus

Witzenhausen

Magdeburg

2023

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung:

Voß, Julia:

Der Einfluss einer *Helicobacter pylori* Infektion auf eine Minimal Hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose. – 2023 - 85Bl., 12 Abb., 15 Tab.

### Kurzreferat:

In dieser Arbeit wird der Einfluss einer Infektion mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) auf die Minimal Hepatische Enzephalopathie (MHE) als Komplikation einer Leberzirrhose untersucht. In dem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2014 wurden 84 Patienten mit Leberzirrhose auf die Existenz einer MHE und einer *H. pylori* – Infektion untersucht. Die MHE wurde mit Hilfe von psychometrischen und neurophysiologischen Testverfahren diagnostiziert. Mittels serologischer Untersuchungen auf Anti-*H. pylori* IgG wurde eine *H. pylori* – Infektion diagnostiziert.

Die Pathogenese der Hepatischen Enzephalopathie (HE) ist bis heute nur inkomplett verstanden, jedoch scheint Ammoniak eine Schlüsselrolle einzunehmen. Das Bakterium *H. pylori* hat einen hohen Anteil an zytoplasmatischer Urease - einem Enzym, welches Harnstoff zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid spaltet und dadurch ein neutralisiertes Milieu bildet, wodurch *H. pylori* im humanen Magen als ökologische Nische überleben kann. Es stellt sich die Frage, ob eine Infektion mit *H. pylori* zu einer Erhöhung des Serumammoniakspiegels beiträgt und somit Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer MHE hat. Es zeigt sich, dass 17 % der *H. pylori* positiv getesteten Patienten eine MHE aufwiesen. Des Weiteren zeigten 67 % der *H. pylori* positiv getesteten Patienten normale Serumammoniakspiegel. Hieraus kann man ableiten, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer *H. pylori*-Infektion und einer Serumammoniakserhöhung im Blut besteht. Eine Infektion mit *H. pylori* hat somit wenig Einfluss auf die Entstehung einer MHE bei Patienten mit Leberzirrhose.

### Schlüsselwörter:

Minimal Hepatische Enzephalopathie, *Helicobacter pylori*, Kritische Flimmerfrequenz, Zahlenverbindungstest, Leberzirrhose, Ammoniak.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DOKUMENTATIONSBLATT .....</b>	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>IX</b>
<b>FORMELVERZEICHNIS .....</b>	<b>X</b>
<b>1 EINFÜHRUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 LEBERZIRRHOSE.....	2
1.2 DIE HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE .....	3
1.2.1 Pathogenese .....	6
1.2.2 Diagnostik der Minimal hepatischen Enzephalopathie.....	10
1.2.3 Therapie der Minimal Hepatischen Enzephalopathie .....	14
1.3 H. PYLORI.....	17
1.3.1 Klinisches Management einer H. pylori Infektion .....	19
1.3.2 H. pylori und der Ammoniakstoffwechsel.....	21
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>23</b>
2.1 KOHORTE .....	23
2.2 STUDIENABLAUF .....	23
2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN .....	24
2.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	24
2.5 DEMOGRAPHISCHE UND BIOMETRISCHE DATEN.....	24
2.6 UNTERSUCHUNGSMETHODEN .....	25
2.6.1 H. pylori – Serologie.....	25
2.6.2 Ammoniak.....	26
2.6.3 Psychometrische und neurophysiologische Testverfahren .....	26
2.6.4 Statistische Analyse .....	29
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>30</b>
3.1 KLASSIFIKATION UND ÄTIOLOGIE DER LEBERZIRRHOSE .....	30
3.2 H. PYLORI.....	35
3.3 PSYCHOMETRISCHE UND NEUROPHYSIOLOGISCHE TESTERGEBNISSE.....	36
3.3.1 Ergebnisse des Number Connection Test.....	37
3.3.2 Testergebnisse der neurophysiologischen Untersuchung.....	38
3.4 MINIMAL HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE .....	39

3.4.1	<i>MHE und Ammoniak</i> .....	40
3.4.2	<i>MHE und H. pylori</i> .....	41
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>57</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>XI</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>XXV</b>
	<b>EHRENERKLÄRUNG</b> .....	<b>XXVI</b>
	<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>XXVII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> (dt.: Amerikanische Gesellschaft für Erkrankungen der Leber)
AIH	<i>Autoimmunhepatitis</i>
ASH	<i>Alkoholische Fettleberhepatitis</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
BCAA	<i>Branched – Chain Amino Acids</i> (dt.: Verzweigt-kettige Aminosäuren)
Bzgl.	<i>Bezüglich</i>
Bzw.	<i>beziehungsweise</i>
ca.	<i>circa</i> (dt.: ungefähr)
CFF	<i>Critical Flimmer Frequency</i> (dt.: Kritische Flimmer Frequenz)
cHE	<i>covert Hepatic Encephalopathy</i> (dt.: verdeckte Hepatische Enzephalopathie)
DGBZL	<i>Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom</i>
DGVS	<i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</i>
dt.	<i>Deutsch</i>
DST	<i>Digit Symbol Test</i> (dt.: Zahlen-Symbol-Test)
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i> (dt.: Europäische Gesellschaft für Erkrankungen der Leber)
EEG	<i>Elektroenzephalogramm</i>
ELISA	<i>Enzyme – linked Immunosorbent Assay</i> (dt.: Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
Etc.	<i>et cetera</i> (dt.: und so weiter)
GABA	<i>Gamma - Aminobuttersäure</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> (dt.: klinischer Standard)
GI-Blutung	<i>Gastrointestinale Blutung</i>
GLT – 1	<i>Glutamat Transporter - 1</i>

H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i>
HBV	<i>Hepatitis-B-Virus</i>
HCV	<i>Hepatitis-C- Virus</i>
HE	<i>Hepatische Enzephalopathie</i>
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
IgG	<i>Immunglobulin G</i>
ISHEN	<i>International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism</i> (dt.: <i>Internationale Gesellschaft für Hepatische Enzephalopathie und den Stickstoff Metabolismus</i> )
ITP	<i>Idiopathisch Thrombozytopenische Purpura</i>
LED	<i>Light-emitting Diodes (dt.: Leuchtdiode)</i>
LOLA	<i>L-Ornithin-L-Aspartat</i>
LTT	<i>Line Tracing Test (dt.: Liniennachfahrttest)</i>
MALT	<i>Mucosa associated lymphoid Tissue</i> (dt.: <i>Mucosa-assoziiertes Lymphgewebe</i> )
MHE	<i>Minimal hepatische Enzephalopathie</i>
Min.	<i>Mindestens</i>
NASH	<i>Nicht – alkoholische Fettleberhepatitis</i>
NOAK	<i>Nicht-Orale-Antikoagulanzen</i>
NSAR	<i>Nicht steroidale Antirheumatika</i>
oHE	<i>overt Hepatic Encephalopathy (dt.: offene Hepatische Enzephalopathie)</i>
OR	<i>Odds Ratio (dt.: Chancenverhältnis)</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction (dt.: Polymerasekettenreaktion)</i>
pH	<i>potentia Hydrogenii</i>
PHES	<i>Psychometric hepatic encephalopathy score</i> (dt.: <i>psychometrischer Hepatischer Enzephalopathie-Score</i> )
PPI	<i>Protonenpumpeninhibitor</i>
SBP	<i>Spontan bakterielle Peritonitis</i>

SDT	<i>Symbol dotting Test (dt.: Symbol-Punkt Test)</i>
SIBO	<i>small intestine bacterial overgrowth (dt.: Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms)</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences (dt.: Softwareprogramm für Sozialwissenschaften)</i>
SSRI	<i>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme Inhibitoren</i>
Tgl.	<i>Täglich</i>
TLR 1	<i>Toll – Like – Rezeptor 1</i>
u.a.	<i>unter anderem</i>
VKA	<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>
VEP	<i>Visuell evozierte Potentiale</i>
vs.	<i>versus</i>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Hepatischen Enzephalopathie.....	5
Abbildung 2: Diagnostik der HE .....	12
Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Ansicht des <i>H. pylori</i> .....	22
Abbildung 4: Zahlenverbindungstest, Number Connection Test .....	27
Abbildung 5: Kopfbandbrille und Auslöser des HEPAtonorm™ Analyzer .....	28
Abbildung 6: Verteilung der Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose .....	31
Abbildung 7: Ätiologie der Leberzirrhose aller eingeschlossenen Studienpatienten .	32
Abbildung 8: Serumammoniakerhöhungen in den einzelnen Child Klassen.....	33
Abbildung 9: Ergebnisse der NCT in den einzelnen Child Klassen.....	37
Abbildung 10: Ergebnisse der CFF in den einzelnen Child-Klassen .....	38
Abbildung 11: Beziehung zwischen MHE und Serumammoniak .....	40
Abbildung 12: Anteil der <i>H. pylori</i> Patienten mit MHE .....	42



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child – Pugh – Kriterien.....	2
Tabelle 2: West-Haven-Kriterien .....	4
Tabelle 3: Psychometrische Tests zur Ermittlung einer MHE .....	11
Tabelle 4: Präzipitierende Faktoren einer HE .....	13
Tabelle 5: Güte der Testkriterien für <i>H. pylori</i> .....	20
Tabelle 6: Therapiealgorithmus zur <i>H. pylori</i> Eradikation.....	21
Tabelle 7: Epidemiologische und klinisch erhobene Daten .....	25
Tabelle 8: Grundlegende Patientencharakteristika .....	34
Tabelle 9: <i>H. pylori</i> in Bezug zu Serumammoniakwerten im Blut.....	35
Tabelle 10: <i>H. pylori</i> in Bezug zu den Ergebnissen der Kritischen Flimmerfrequenz	36
Tabelle 11: <i>H. pylori</i> in Bezug zu den Ergebnissen des Number Connection Test...	36
Tabelle 12: Ergebnisse der CFF und der NCT .....	39
Tabelle 13: Beziehung von CFF mit NCT und Serumammoniak .....	41
Tabelle 14: Korrelation von NH <sub>4</sub> , CFF und NCT in Bezug zu <i>H. pylori</i> .....	43

## Formelverzeichnis

Formel 1: Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid .....	7
Formel 2: Glutamat-Dehydrogenase Reaktion von Ammonium zu Glutamat .....	8
Formel 3: Glutamat-Synthetase Reaktion: Glutamat und Ammonium zu Glutamin ....	8

# 1 Einführung

Die Minimal Hepatische Enzephalopathie (nachfolgend als MHE bezeichnet) ist die subklinische Form der Hepatischen Enzephalopathie (HE), welche eine Komplikation der Leberzirrhose darstellt. Aufgrund der fortschreitenden Detoxifikationsinsuffizienz bei einer Leberzirrhose steigt die serologische Konzentration von Schadstoffen, unter anderem auch von Ammoniak. Obwohl die exakte Pathogenese der HE nicht vollständig verstanden wird, besteht die Annahme, dass eine erhöhte serologische Konzentration von Ammoniak an der Entstehung der HE beteiligt ist.

Demgegenüber steht das obligate Pathogen *Helicobacter pylori*, nachfolgend als *H. pylori* bezeichnet. Es infiziert weltweit ca. 50 % der Menschen. In Mitteldeutschland wird eine Prävalenz von 35 - 40 % angenommen (Franck et al., 2017). Während ca. 80 % aller Infizierten asymptomatisch bleiben, entwickeln sich bei einigen infizierten Menschen Komplikationen wie die peptische Ulkuskrankheit, das mukosaassoziierte Lymphom des Magens (MALT) oder ein Magenkarzinom. Um im sauren Milieu des Magens überleben zu können, bedient sich das mikroaerophile gramnegative spiralförmige Bakterium evolutionär angelegter Mechanismen. Durch die hohe Konzentration von zytoplasmatischer Urease kann das Bakterium Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid spalten und sich im feindlichen Mikromilieu des Magens eine neutralisierte ökologische Nische zum Überleben schaffen (Yang et al., 2013). Ob die infolge einer *H. pylori* Infektion vermehrte Ammoniakproduktion einen messbaren Einfluss auf die systemische Ammoniakkonzentration und die Entstehung einer HE hat, ist bisher unbekannt.

Diese Arbeit untersucht, ob die Infektion mit *H. pylori* bei Patienten mit Leberzirrhose einen signifikanten Einfluss auf die Pathogenese der MHE nimmt.

## 1.1 Leberzirrhose

Die Morbidität und Mortalität der chronischen Lebererkrankungen ist erheblich. Allein in Deutschland starben laut den Erhebungen des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2015 annäherungsweise 15.200 Menschen an einer Erkrankung der Leber (Statistisches Bundesamt, 2017). Die Prävalenz der Leberzirrhose beträgt in Europa schätzungsweise 1-2 % (Blachier et al., 2013). Sie bildet die Endstrecke verschiedenster Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, wie beispielsweise des chronischen Alkoholkonsums, der viralen Hepatitiden, des Metabolischen Syndroms oder auch von Autoimmun- und Speichererkrankungen (Sivanathan et al., 2014). Die hierbei kontinuierlichen oder schubweise auftretenden Entzündungsprozesse führen zu anhaltenden Schäden und letztendlich einer Fibrosierung des Lebergewebes (Schuchmann et al., 2014; Schuppan & Afdhal, 2008). Sofern die Ursache der Fibrogenese nicht behoben wird, entwickelt sich auf ihrer Grundlage eine irreversible Leberzirrhose. Für eine Prognoseabschätzung der Leberzirrhose dient die klinische Schweregradeinteilung anhand der Child-Pugh-Kriterien. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Child – Pugh – Kriterien (Child & Turcotte, 1964; Gerbes et al., 2019)

Parameter	Stadium		
	A	B	C
<b>Bilirubin (mg/ dl)</b>	< 2	2 – 3	> 3
<b>Albumin (g/ dl)</b>	> 3,5	3 – 3,5	< 3
<b>Aszites</b>	Nicht vorhanden	leicht	Schwer therapierbar
<b>Enzephalopathie</b>	Nicht vorhanden	Grad I und II	Grad III und IV
<b>Quick – Wert (%)</b>	> 70	40 – 70	< 40
<b>Punkte</b>	1	2	3
<b>Punktsumme</b>	5 – 7	8 – 9	> 10

Hierbei werden definierten Parametern (Bilirubin, Albumin, Aszites, Enzephalopathie und Quick-Wert), anhand der Schwere der Abweichung vom Normalwert, verschiedene Punkte zugeordnet. Die Addition der Punkte ergibt einen Wert zwischen 5 und 15, anhand dessen man den Schweregrad der Leberzirrhose klassifizieren kann, siehe Tabelle 1 (Gerbes et al., 2019). Die fortschreitende Synthese- und Detoxifikationsinsuffizienz und die infolge der Steifigkeitszunahme des Organs entstehende portale Hypertension verursachen die zahlreichen Komplikationen der Leberzirrhose. Hierbei sind neben Ösophagusvarizenblutungen und der spontan-bakteriellen Peritonitis das hepatozelluläre Karzinom und die hepatische Dekompensation die wichtigsten Komplikationen. Die hepatische Dekompensation ist dabei durch drei Symptome gekennzeichnet, welche die letalen Folgeerkrankungen bedingen:

- Aszites,
- Blutungskomplikationen und
- die Entwicklung einer Enzephalopathie (Göke et al., 1999).

Eine Restitution der Leberfunktion ist hierbei nur selten realisierbar. Die etablierten Therapien fokussieren sich auf die Vermeidung der auslösenden Faktoren und die medikamentöse Kontrolle sowie Reduktion der Komplikationen. Bei einer Subgruppe von Patienten ist die Heilung einer Leberzirrhose nur durch eine Organtransplantation realisierbar.

## **1.2 Die Hepatische Enzephalopathie**

Die HE ist die Summe aller Funktionsstörungen des Zentralnervensystems basierend auf einer hepatischen Detoxifikationsinsuffizienz bei akuten oder chronischen Lebererkrankungen und/ oder eines porto-systemischen Shunts mit multiplen neurologischen Defiziten (Córdoba, 2011; Ferenci et al., 2002; Vilstrup et al., 2014).

Die HE lässt sich auf unterschiedliche Weise klassifizieren. Die übliche Einteilung erfolgt durch die West-Haven-Kriterien, siehe Tabelle 2. Diese sind in vier Schweregrade entsprechend ihrer symptomatischen Ausprägung unterteilt, wobei die MHE durch ihre subklinische Symptomatik keine Erwähnung findet.

Tabelle 2: West-Haven-Kriterien (Vilstrup et al., 2014)

<b>Grad I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringe Bewusstseinsbeeinträchtigung</li> <li>- Euphorie oder Angst</li> <li>- Verkürzte Aufmerksamkeitsspanne</li> <li>- Müdigkeit</li> <li>- Rechenschwäche (Addition)</li> </ul>
<b>Grad II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lethargie oder Apathie</li> <li>- Minimale zeitliche oder örtliche Desorientiertheit</li> <li>- Geringfügige Persönlichkeitsveränderungen</li> <li>- Inadäquates Benehmen</li> <li>- Rechenschwäche (Subtraktion)</li> </ul>
<b>Grad III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somnolenz bis Semistupor mit Antwort auf verbale Stimuli</li> <li>- Verwirrtheit</li> <li>- Rechenschwäche (Subtraktion)</li> <li>- Starke Desorientiertheit</li> </ul>
<b>Grad IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Koma (keine Reaktion auf verbale Stimuli oder Schmerz)</li> </ul>

Im Unterschied zu den anderen Graden ist die MHE nur mittels psychometrischen und neurophysiologischen Testverfahren diagnostizierbar, welche beispielsweise bereits geringe Aufmerksamkeitsdefizite, Konzentrationsstörungen und feinmotorische Veränderungen sensitiv zeigen. Neben der Gradeinteilung durch die West-Haven-Kriterien werden von der International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) in den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften EASL und AASLD die MHE und die HE 1°es zusammen als „verdeckte HE“ (covert HE, cHE) und die HE 2-4°es als „offene HE“ (overt HE, oHE) bezeichnet (Koff & Mullen, 1994; Vilstrup et al., 2014). Des Weiteren haben sich die amerikanische und europäische Leitlinie auf eine Klassifikationseinteilung der manifesten HE und der MHE entsprechend ihrer zu Grunde liegenden Erkrankung, dem Schweregrad der Störung, dem klinischen Verlauf und dem Vorliegen bzw. Fehlen präzipitierender Faktoren geeinigt (Vilstrup et al., 2014). Eine anschauliche Darstellung bietet Abbildung 1.

Hepatische Enzephalopathie		
Typ A	Enzephalopathie bei akutem Leberversagen	
Typ B	Enzephalopathie bei portosystemischem Bypass ohne Leberversagen	
Typ C	Enzephalopathie bei Zirrhose und <ul style="list-style-type: none"> <li>• portaler Hypertension oder</li> <li>• portosystemischem Shunt</li> </ul>	
Episodische HE	Persistierende HE	Minimale HE
Episodisch auftretende Phasen von Bewusstseinsstörungen und kognitiven Einschränkungen mit symptomlosen Intervallen	Dauerhaft bestehende Bewusstseinsstörung oder kognitive Einschränkung	Keine offensichtlichen Bewusstseinsstörungen, jedoch kognitive Auffälligkeiten in neuropsychometrischen und neurophysiologischen Tests
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit präzipitierenden Faktoren (insb. GI-Blutungen, Infektionen, Eiweißexzess, Medikament, Elektrolytentgleisung)</li> <li>• spontan (ohne präzipitierende Faktoren)</li> <li>• rekurrent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mild</li> <li>• schwer</li> <li>• behandlungsbedürftig</li> </ul>	

Abbildung 1: Einteilung der Hepatischen Enzephalopathie (Koff & Mullen, 1994; Vilstrup et al., 2014)

Schon Groeneweg et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 1998 zeigen, dass die Existenz einer MHE maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität der erkrankten Personen nimmt. Durch eine geminderte Aufmerksamkeit, Veränderungen in sozialen Interaktionen, Emotionalität, Mobilität, Schlafstörungen, Selbstmanagement und Persönlichkeitsveränderungen zeigten sie, dass eine MHE den Alltag der Patienten beeinträchtigt (Groeneweg et al., 1998).

Des Weiteren wiesen Patienten mit einer MHE bei Untersuchungen ihrer Fahrtauglichkeit in Bereichen wie beispielsweise Befolgen der Straßenschilder, Aufmerksamkeit gegenüber Fahrradfahrern und Fußgängern und Beachten des Rückspiegels, signifikante Unterschiede zu gesunden Probanden auf (Srivastava et al., 1994; Wein et al., 2004). In einer weiteren retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer MHE signifikant mehr Autounfälle verursachen, als Patienten ohne MHE (Bajaj et al., 2009). Román et al. beschrieben in ihrer Studie 2011, dass Patienten mit einer MHE wesentlich häufiger stürzen im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose, welche nicht an einer MHE erkrankt sind, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Klinikaufenthaltes erhöht ist (Román et al., 2011).

Die MHE ist eine grundsätzlich reversible Erkrankung und kann mit geeigneten Therapiemaßnahmen geheilt werden. Allerdings erschweren fehlende klinische Symptome und uneinheitliche Diagnosekriterien die Detektion vieler Patienten mit subklinischer Verlaufsform einer HE. Aufgrund dessen werden Patienten häufig erst in den klinisch manifesten (höhergradigen) Stadien der HE auffällig und einer Therapie unterzogen. Durch die verspätete Einleitung einer Therapie kann sich die HE verschlechtern und höhergradige Stadien erreichen. Hierbei verschlechtern sich die Symptome über beispielsweise Persönlichkeitsstörungen, Gedächtnisverlust, Tremor, Somnolenz bis hin zum irreversiblen Leberkoma (siehe Tabelle 2).

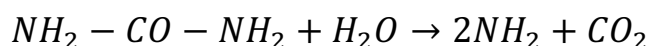
### **1.2.1 Pathogenese**

Die Pathophysiologie der HE ist bis heute nur teilweise verstanden. Obwohl man mittlerweile von einer multifaktoriellen Genese ausgeht, gibt es viele unbeantwortete Fragen. Eine Hyperammoniämie verschiedener Ursachen scheint eine Hauptrolle in der Pathophysiologie einzunehmen. Ammoniak wird hauptsächlich in drei Organsystemen gebildet: dem Darm, der Niere und der Skelettmuskulatur. Des Weiteren ist es ein Metabolit vieler Bakterien des intestinalen Mikrobioms.

Im Darm wird auf zwei unterschiedlichen Wegen Ammoniak produziert. Zunächst nehmen die Zellen des Darmwandgewebes Glutamin aus dem Blut auf und bauen es mit Hilfe der Glutaminase zu Ammoniak und Glutamat ab. Das produzierte Ammoniak wird in das venöse Blut ausgeschleust und zur Entgiftung der Leber zugeführt, während das anfallende Glutamat für den Eigenbedarf verwendet wird. Des Weiteren



produzieren Darmbakterien während ihres Metabolismus Ammoniak mittels Amidasen. Dies sind ammoniakbildende Enzyme, welche die Spaltung der Amidbindungen zur Energiefreisetzung katalysieren. Beispielsweise die Ceramidasen, Histon-Deacetylasen oder auch die Urease. *H. pylori* enthält eine sehr hohe Konzentration an zytoplasmatischer Urease. Es spaltet Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid, wodurch es eine basische Ammoniakwolke bildet, die es vor der lebensfeindlichen Umgebung des sauren Magenmilieus schützt. Die jeweilige Gleichung ist mit der Formel 1 exemplarisch dargestellt.

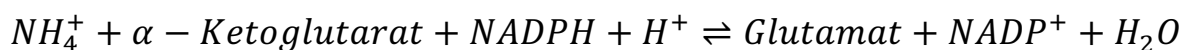


*Formel 1: Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid*

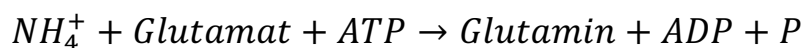
Auch in der Niere kommt es durch den Abbau von Glutamin durch die Glutaminase in geringen Mengen zu einer Produktion von Ammoniak und Glutamat. Das hierbei anfallende Ammoniak dient hauptsächlich der Neutralisation von Säuren im Urin und das Glutamat wird zu einem Metaboliten des Citratzyklus abgebaut. Die Ammoniakproduktion in der Skelettmuskulatur erfolgt durch die Desaminierung von Adenosinmonophosphat zu Inosinmonophosphat. Bei einem gesunden Menschen findet die Entgiftung des anfallenden Ammoniaks in der Leber und teilweise im Gehirn statt. Während das Ammoniak in der Leber durch den Harnstoffzyklus metabolisiert wird, wird das Ammoniak im Gehirn zu Glutamin umgebaut, von den umgebenden Neuronen aufgenommen und zu den Neurotransmittern GABA und Glutamat weiterverarbeitet. Untersuchungen zeigten, dass dieser Vorgang hauptsächlich in den Astrozyten stattfindet (Norenberg & Martinez-Hernandez, 1979). Sie bilden den Hauptbestandteil der (Neuro-) Glia und haben sowohl eine Stütz-, als auch eine Phagozytosenfunktion. Unter der Annahme, dass Ammoniak die Hauptrolle in der Pathogenese der HE spielt, gelten vor allem drei sich bedingende biochemische Prozesse als Versuch der neuropathologischen Erklärung:

- die Astrozytenschwellung, bzw. die mitochondriale Dysfunktion bei einem Überangebot von Ammoniak,
- die Permeabilitätsveränderung der Blut-Hirn-Schranke und
- die Veränderung der Neurotransmission (Butterworth, 2000; Ferenci et al., 2002; Tapper et al., 2015).

Bei einer Leberfunktionsstörung fällt vermehrt Ammoniak im Blut an, sodass die Entgiftungsfunktion der Neuroglia an Bedeutung zunimmt. Im Zytosol der Astrozyten entsteht Glutamat-Dehydrogenase vermittelt aus einem Ammonium Ion und  $\alpha$ -Ketoglutarat Glutamat. Mit Hilfe des gebildeten Glutamats wird ein weiteres Ammonium Ion durch die Glutamin-Synthetase zu Glutamin entgiftet (Hindfelt et al., 1977). Zur besseren Anschauung sind die Gleichungen mittels Formel 2 und Formel 3 untenstehend aufgeführt.



*Formel 2: Glutamat-Dehydrogenase Reaktion von Ammonium zu Glutamat*



*Formel 3: Glutamat-Synthetase Reaktion: Glutamat und Ammonium zu Glutamin*

Durch den Ausfall der Leber als primäres Entgiftungsorgan nimmt die Bedeutung des Gehirns in dieser Funktion zu. Durch die erhöhten Ammoniakkonzentrationen steigen dementsprechend die Glutamat- und Glutaminkonzentration. Dies konnten Yong et al. in ihrer Arbeit 2011 durch eine Akkumulation von Glutamin in den Kompartimenten der Astrozyten bei erhöhten Blutammoniakkonzentrationen nachweisen (Yong et al., 2011). Diese Anhäufung von Glutamin als osmotisch wirksames Molekül, lassen die Astrozyten allmählich anschwellen und somit nicht nur ein Hirnödem verursachen, sondern auch den zerebralen Blutfluss verändern (Albrecht & Dolińska, 2001; Clemmesen et al., 1999). Schon 1999 zeigten Master et al. in ihren Untersuchungen, dass sich nach intravenöser Gabe von Ammoniak der intrakranielle Druck bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen bereits in wenigen Stunden signifikant erhöhen kann, im Gegensatz zu gesunden Probanden (Master et al., 1999). Ferenci et al. beschrieben 2002, dass sich die osmotischen Kompensationsmechanismen der Astrozyten, beispielsweise die Ausschwemmung von anderen osmotischen Substanzen wie Myoinositol, erschöpfen und der Hydratationszustand der Zellen ein wesentlicher Regulator für intrazelluläre Stoffwechselforgänge und der Expression und Funktion von Oberflächenrezeptoren und Ionenkanälen darstellt (Ferenci et al., 2002). Des Weiteren wurde gezeigt, dass das in den Astrozyten produzierte Glutamin durch die mitochondriale Glutaminase zu Glutamat und Ammoniak weiterverarbeitet

wird, wobei reaktive-Sauerstoff-Spezies entstehen, die bei Akkumulation für die mitochondriale Dysfunktion, Gliosis und der Produktion von Entzündungsmediatoren verantwortlich gemacht werden (Albrecht & Norenberg, 2006; Tapper et al., 2015). Die Blut-Hirn-Schranke bildet sich durch die Endothelzellen der Hirngefäße, welche über tight junctions fest miteinander verbunden und durch die Astrozytenfortsätze eingekleidet sind. Die vermehrte Produktion der reaktiven-Sauerstoff-Spezies und inflammatorischen Mediatoren beeinflusst die Integrität der Blut-Hirn-Schranke maßgeblich. Zudem ist bekannt, dass inflammatorische Zytokine, insbesondere der Tumor-Nekrose Faktor  $\alpha$ , Interleukin  $1\beta$  und Interleukin 6, sowie Endotoxine die Neurotoxizität von Ammoniak verstärken. Ferenci et al. beschrieben, dass jene Zytokine eine unspezifische Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke und damit ein Hirnödem, einen erhöhten zerebralen Blutfluss und einen gesteigerten Einstrom weiterer neurotoxischer Substanzen verursachen können (Ciećko-Michalska et al., 2012; Ferenci et al., 2002). Butterworth beschreibt die Reaktion des Gehirns auf einen Leberausfall mit einer signifikanten Erhöhung der Gen-Expression für unter anderem Proteine der Neurotransmission (Butterworth, 2000). Andere Autoren belegen diese These durch die Erkenntnis eines Ungleichgewichts inhibitorischer und exzitatorischer Signale bei Hyperammoniämie (Ferenci et al., 2002). Die Stimulation des GABA-ergen Systems über den Benzodiazepinrezeptor vom peripheren Typ, die Inhibition des glutamatergen Systems mittels der Hemmung des astrozytären Glutamattransporters GLT-1 und die Stimulation des serotonineren Systems sind die Hauptangriffspunkte der Modulation durch Hyperammoniämie (Ciećko-Michalska et al., 2012). Diese Mechanismen führen im Endeffekt zu einer neuronalen Degeneration und Atrophie neuronaler Strukturen, was die neurokognitiven Dysfunktionen der HE erklären könnte. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Glutaminakkumulation, die Inflammation und die Hyperammoniämie eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der HE einnehmen. Im Vergleich zu neurodegenerativen Erkrankungen sind diese Prozesse jedoch vor allem bei der subklinischen Form der HE reversibel (Bass et al., 2010; Kimer et al., 2014; Schulz et al., 2019).

## 1.2.2 Diagnostik der Minimal hepatischen Enzephalopathie

Die Diagnostik der HE orientiert sich aktuell an der semiquantitativen Stadieneinteilung des mentalen Status nach den West-Haven-Kriterien (siehe Tabelle 2). Die Beurteilung einer Existenz der MHE oder einer HE 1°es benötigt weitere Testverfahren, da sie wenig bis keine klinischen Symptome aufweisen. Zur besseren klinischen Einteilung und Standardisierung wurde dementsprechend eine internationale Expertengruppe anlässlich des 11. Weltkongresses für Gastroenterologie in Wien 1998 gegründet, die ihre Ergebnisse in einem Abschlussbericht veröffentlichten (Ferenci et al., 2002). Die Empfehlung dieser Gruppe liegt in der Durchführung psychometrischer und neurophysiologischer Testverfahren. Die psychometrischen Tests sind im Psychometrischen Hepatischen Enzephalopathie Score (PHES) zusammengefasst, welcher folgende Tests beinhaltet:

- Number Connection Test A (NCT-A, Zahlenverbindungstest)
- Number Connection Test B (NCT-B, Zahlenverbindungstest)
- Serial Dotting Test (SDT, „Kreise punktieren“ – Test)
- Line Tracing Test (LTT, Liniennachfahrttest) und dem
- Digit Symbol Test (DST, Zahlen-Symbol Test)

Die Dauer dieser Testbatterie liegt bei etwa 20 bis 25 Minuten und ist in den klinischen Alltag leicht einzubinden. Diese psychometrischen Testverfahren sind sowohl in deutschen, als auch in spanischen und indischen Studien validiert (Dhiman et al., 2010; Romero-Gómez et al., 2007; Weissenborn et al., 2001). Die Beschreibung der fünf unterschiedlichen psychometrischen Testverfahren sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Psychometrische Tests zur Ermittlung einer MHE (Weissenborn, 2008)

Test	Beschreibung
<b>NCT – A</b>	Auf einem Din A4 Blatt angeordnete Zahlen sollen so schnell wie möglich miteinander verbunden werden.
<b>NCT – B</b>	Auf einem Din A4 Blatt angeordnete Zahlen und Buchstaben sollen so schnell wie möglich miteinander verbunden werden.
<b>SDT</b>	Auf einem Din A4 Blatt sind 10 x 10 Kreise aufgezeichnet, in die der Patient kleinere Kreise zeichnen muss, ohne die Linien zu übermalen.
<b>LTT</b>	Eine Linie soll so schnell wie möglich nachgezeichnet werden.
<b>DST</b>	Auf einem Blatt sind den Zahlen 1-9 verschiedene Symbole zugeordnet. Der Patient soll in einer vorgegebenen Zeit einer Zahlenreihe unter jede Zahl das dazugehörige Symbol zeichnen.

Ihnen werden Punktwerte zwischen +1 und -3 zugeordnet, wobei die individuellen Werte anschließend summiert und den PHES-Test-Score ergeben. Durch diese Tests lassen sich die motorische Geschwindigkeit, motorische Genauigkeit, Aufmerksamkeit, visuelle Wahrnehmungsfähigkeit, visuelle Raumorientierung, visuelle Konstruktionsfähigkeit und in geringem Maße das Gedächtnis beurteilen, welche am ehesten durch eine MHE beeinträchtigt werden (Li et al., 2013). Es sei jedoch anzumerken, dass auch die Leitlinie keine Tests erwähnt, die die Komplexität der MHE vollständig abbilden können, sodass sie weiterhin eine Ausschlussdiagnose bleibt. Die neurophysiologischen Testverfahren beinhalten unter anderem das Elektroenzephalogramm (EEG) und die Kritische Flimmer Frequenz (CFF). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die CFF-Diagnostik in ihrer Handhabung nicht nur sehr einfach und leicht zugänglich, sondern auch ausgezeichnet für die Diagnostik einer MHE geeignet ist (Kircheis et al., 2002; Romero-Gómez et al., 2007). Die MHE definiert sich somit als klinisch unauffälliger neurologischer Zustand mit nachweisbaren Auffälligkeiten in apparativen und neurophysiologischen Testverfahren (Häussinger et al., 2006; Vilstrup et al., 2014) Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“ wurde im April 2019 aktualisiert. Aufgrund der Häufigkeit und hohen prognostischen Bedeutung ist eine routinierte Testung auf HE bei jeder stationären Aufnahme eines Patienten mit Zirrhose im Krankenhaus sowie

im ambulanten Bereich, bei entsprechender klinischer Symptomatik, ratsam (Gerbes et al., 2019). Weiterhin wurde die klare Empfehlung geäußert auch klinisch unauffällige Patienten auf das Vorliegen einer MHE zu testen, da sich bei 20-85 % dieser Patienten ebenfalls kognitive Defizite mittels psychometrischer Testverfahren finden lassen (Labenz et al., 2017). Der Algorithmus zur Diagnostik einer HE ist von der DGVS definiert und in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

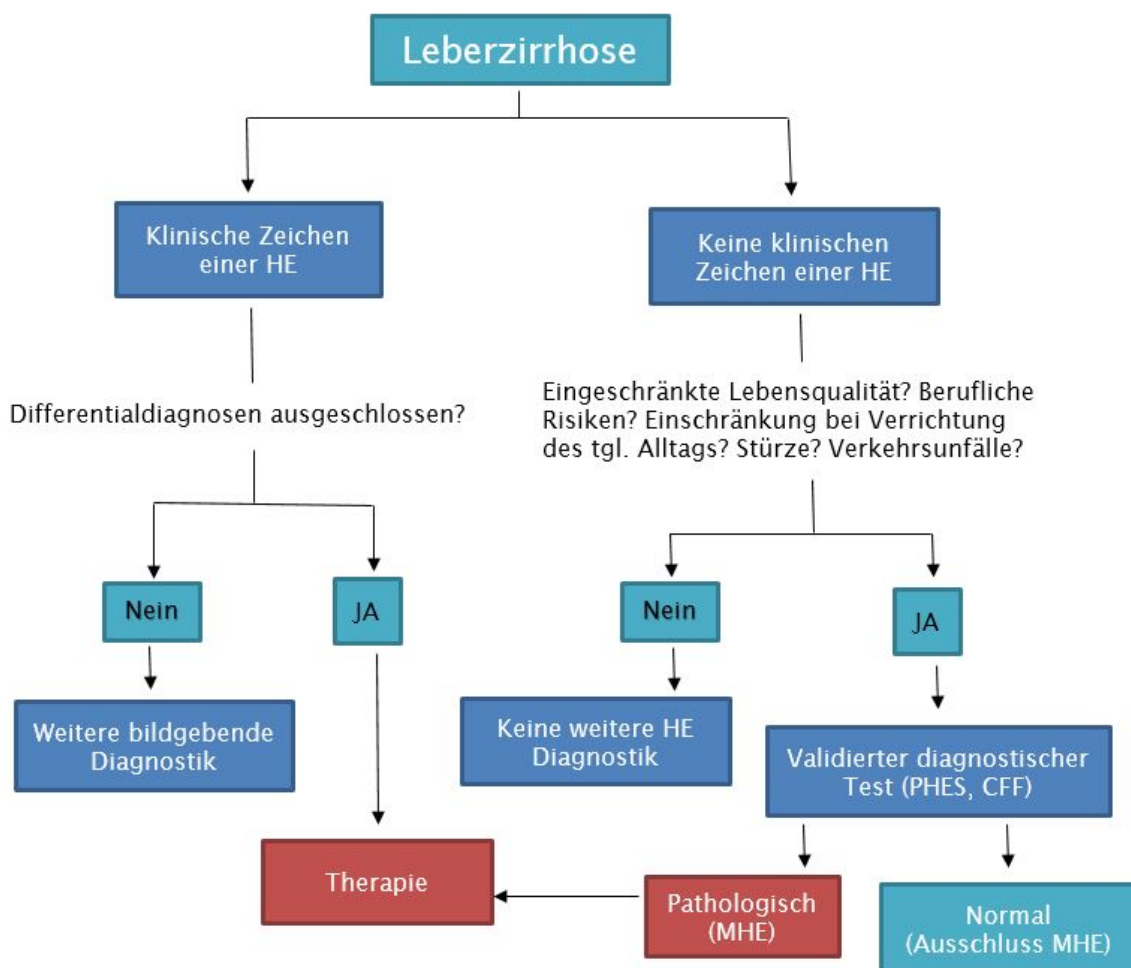


Abbildung 2: Diagnostik der HE (Gerbes et al., 2019)

Bevor die Therapie einer HE beginnen kann, müssen allerdings zunächst andere Ursachen ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch müssen neurologische Diagnosen ausgeschlossen werden, welche ebenso eine Enzephalopathie verursachen können:

- Entgleisung bei Diabetes mellitus (Hypokaliämie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Laktat-Azidose),
- Elektrolytstörungen (z. B. Hyponatriämie, Hypercalciämie),
- Infektionen (z. B. Neuroinfektionen und septische Enzephalopathie),
- Alkohol-, Drogen- und Mischintoxikationen (z. B. Benzodiazepine, Neuroleptika, Opioide),
- Neurologische Erkrankungen (Epilepsie, Wernicke Enzephalopathie),
- Strukturelle zerebrale Ursachen (z. B. Blutungen, Raumforderungen) und/ oder
- Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Dementielle Syndrome, Psychosen)

Sind andere Möglichkeiten ausgeschlossen und die HE somit wahrscheinlich, sollte nach auslösenden Faktoren gesucht werden, die die Prognose einer HE verschlechtern können. Die Beseitigung dieser präzipitierenden Faktoren (siehe Tabelle 4) kann bereits zu einer vollständigen Restitutio ad integrum führen (Guevara et al., 2009; Pantham et al., 2017; Riggio et al., 2015).

*Tabelle 4: Präzipitierende Faktoren einer HE (Guevara et al., 2009; Pantham et al., 2017; Riggio et al., 2015)*

<b>Infektionen</b>	Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP), Harnwegsinfekt, Pneumonie etc.
<b>GI-Blutung</b>	Varizenblutung, Ulkus-Blutung, etc.
<b>Elektrolytentgleisung</b>	Hypokaliämie, Hyponatriämie
<b>Medikamente</b>	Diuretika, Sedativa (Benzodiazepine), PPI, Regorafinib
<b>Exsikkose</b>	Diuretika, Parazentese, abführende Maßnahmen, reduzierte Flüssigkeitsaufnahme
<b>Obstipation</b>	
<b>Operation/ Trauma</b>	
<b>Azidose</b>	
<b>Eiweißexzess</b>	>100g Protein/ Tag an mindestens einem Tag in den letzten vier Tagen

### 1.2.3 Therapie der Minimal Hepatischen Enzephalopathie

Die Studienlage zur medikamentösen Therapie einer HE ist aufgrund der heterogenen Diagnostik, abweichender Definitionen für den Grad einer HE, variierender Patientenkollektive und sehr unterschiedlicher Standardtherapien in den jeweiligen Gruppen, problematisch. In den unterschiedlichen Leitlinien liegt jeder das Ziel einer optimalen Versorgung der Patienten zu Grunde. Jedoch verursacht die unterschiedliche Formulierung der jeweiligen Empfehlungen und die verschiedenen Herangehensweisen an einer Definition der HE Schwierigkeiten. Die europäische und die amerikanische Leitlinie sind sich in Bezug auf ihre jeweiligen Therapieempfehlungen sehr ähnlich. Hierbei wird beispielsweise eine routinemäßige Therapie einer MHE eher kritisch bewertet (Vilstrup et al., 2014). In der deutschen Leitlinie hingegen wird die Therapie der Patienten mit einer gesicherten MHE empfohlen, sofern die Patienten eine reduzierte Lebensqualität angeben, eine objektive Einschränkung der Verrichtung ihres Alltags erleiden oder bei Vorliegen beruflicher Risiken, wie beispielsweise bei Berufskraftfahrern (Gerbes et al., 2019; Vilstrup et al., 2014). Die deutsche Leitlinie orientiert sich bezüglich der Indikation zur Therapie einer MHE an den jeweiligen West-Haven-Kriterien. Hierbei besteht die Bandbreite der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten von einer intensivmedizinischen Überwachung bis hin zu einer Ernährungsumstellung. Bei einer MHE oder cHE empfehlen sowohl die European Association for the Study of the Liver (EASL), die American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und die DGVS Lactulose als Mittel der 1. Wahl zur Therapie (Gerbes et al., 2019; Vilstrup et al., 2014). Alternativen bei Unverträglichkeiten oder als Zusatzpräparate kommen Rifaximin, orale kurzkettige Aminosäuren, L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA) oder auch andere Antibiotika wie Neomycin und Metronidazol in Frage. Bezüglich diätetischer Maßnahmen ist man sich einig, dass mehrere kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt und eine Reduktion der tierischen Eiweiße, sowie Probiotika einen positiven Effekt auf die MHE/ cHE haben, allerdings kann aufgrund der mangelnden Studienlage noch keine klare Empfehlung formuliert werden.



### *Lactulose*

Nichtresorbierbare Disaccharide werden heutzutage als erstes Therapeutikum bei einer HE eingesetzt. Lactulose (4-O- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-D-fructofuranose) wird hierbei im Darm zu organischen Säuren wie Milch- und Propionsäure abgebaut. Diese senken einerseits den pH-Wert im Kolon und erhöhen andererseits den osmotischen Druck. Neben dem bakteriostatischen Effekt ermöglicht die Ansäuerung des Darminhaltes eine Rückresorption von Ammoniak aus dem Blut in das Kolon und verhindert somit eine Resorption der Ammonium-Ionen in das Blut. Die zusätzliche osmotische Belastung erklärt den laxierenden Effekt. Die Dosierung ist so zu wählen, dass die Patienten 2-3 breiige Stuhlgänge pro Tag haben. In der Regel wären das 30-60 ml. Dieser Mechanismus modifiziert die Bakterienflora und hemmt wahrscheinlich das Wachstum Ammoniak-produzierender Bakterienstämme. Die Effektivität einer Lactulose-Therapie konnte in mehreren Studien in Hinblick auf die Verbesserung in psychometrischen Tests, der Lebensqualität, der Senkung des venösen Ammoniakspiegels und der Prävention der Entwicklung einer offenen HE gezeigt werden (Gluud et al., 2016; Luo et al., 2011; Mittal et al., 2011; Sharma et al., 2008). Obwohl die Therapie mit Lactulose im klinischen Alltag bereits einen Routinestandard darstellt, zeigt sich auch, dass sie die Mortalität der Patienten mit einer MHE nicht senken kann (Luo et al., 2011). Aufgrund dessen wird vermehrt auf eine Kombinationstherapie mit dem Antibiotikum Rifaximin zurückgegriffen.

### *Rifaximin*

Rifaximin ist ein Antibiotikum, welches im Darm nur minimal resorbiert und mit seinem breiten Wirkspektrum gegen Gram-positive und Gram-negative aerobe und anaerobe Darmbakterien mit geringer Resistenzbildung wirkt. Dadurch soll es die Bakterienflora des Darms modifizieren und ammoniakproduzierende Bakterienstämme hemmen, wodurch der Blutammoniakspiegel gesenkt wird (Bass et al., 2010; Patidar & Bajaj, 2013). In der Rimini Studie von 2019 wurde der Effekt von Rifaximin allein und in Kombination mit Lactulose auf die psychometrischen und neurophysiologischen Testresultate bei Patienten mit einer MHE untersucht (Schulz et al., 2019). Die Studie bestätigte die bisherigen Ergebnisse, dass sich kein signifikanter Unterschied des Mikrobioms vor und nach Behandlung mit Rifaximin zeigte (Bajaj, 2016; Kaji et al., 2017; Schulz et al., 2015). Allerdings scheint es einen positiven Einfluss auf eine HE zu haben, da sich eine Verbesserung der HE auch nach Beendigung der Therapie mit

Rifaximin für weitere drei Monate zeigte (Schulz et al., 2019). In einer ähnlichen Studie erlitten jedoch ca. 50 % der Patienten nach ca. sechs Monaten ein Rezidiv der MHE (Goyal et al., 2017). Die Dosierung bei einer Monotherapie mit Rifaximin wird hierbei mit 2 x 550 mg/ Tag gewählt über einen Zeitraum von drei Monaten. Andere verwendete Antibiotika wie Neomycin, Paromycin, Vancomycin oder Metronidazol limitierten ihren Einsatz durch ihre schlechte Verträglichkeit und ihre streckenweise immensen Nebenwirkungen, wie beispielsweise die periphere Polyneuropathie, Oto- und Nephrotoxizität (Vilstrup et al., 2014).

#### *L-Ornithin-L-Aspartat*

L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA) ist das Salz der beiden nicht essentiellen Aminosäuren Ornithin und Asparaginsäure. Die Theorie hinter dieser Therapiemöglichkeit zur Bindung des Ammoniaks besteht aus dem möglichen Einbau von vermehrtem Ammoniak in Harnstoff oder Glutamin über das erhöhte Angebot von Vorstufen zur Harnstoffsynthese und Glutaminbildung. Auch hier ist die Datenlage sehr heterogen. Es konnte beispielsweise in einigen Studien ein positiver Effekt von der exogenen Zufuhr von LOLA mit Erniedrigung des Serumammoniakspiegels im Blut nachgewiesen werden, allerdings nicht in allen Studien (Jover-Cobos et al., 2014; Kircheis et al., 1997; Sidhu et al., 2018). Des Weiteren ist die Hypothese der erhöhten Ammoniakspiegel im Blut als Ursache für die Ausbildung einer HE nach wie vor nicht genügend bewiesen, sodass eine Absenkung des Serumammoniaks allein keinen Rückschluss auf die klinische Wirksamkeit zulässt (Bai et al., 2013; Butterworth & McPhail, 2019). Im Gegensatz zu einer Therapie mit Rifaximin, Lactulose und/ oder Probiotika konnte sich eine Therapie mit LOLA zwar nicht signifikant durchsetzen, allerdings zeigte sich eine orale Therapie mit LOLA immer noch besser als ein Placebo (Mittal et al., 2011; Sharma et al., 2008).

#### *Probiotika*

Durch einfache Durchführbarkeit, niedrige Kosten und vergleichbar wenige Nebenwirkungen erhält die Therapie mittels Probiotika immer mehr Bedeutung (Neff, 2010). Probiotika sind unterschiedliche lebende Mikroorganismen, welche das intestinale Mikrobiom des Menschen über eine Verminderung pathogener Bakterienstämme modifizieren und durch eine reduzierte Endotoxin- und Ammoniakfreisetzung eine HE bessern können (Lachar & Bajaj, 2016). Es scheint,

dass eine Therapie mit Probiotika die Lebensqualität geringfügig verbessert und der Ammoniakgehalt im Blut gesenkt wird, jedoch erwiesen sie sich im Vergleich mit Lactulose nicht als besser (Dalal et al., 2017; Viramontes Hörner et al., 2017).

Mittal et al. konnten in ihrer Studie einen positiven Effekt von Probiotika auf die MHE feststellen (Mittal et al., 2011). Saji et. al hingegen konnten keinen Effekt von Probiotika auf eine MHE bei Leberzirrhose nachweisen (Saji et al., 2011). Mehrere Studien konnten einen positiven Einfluss auf die HE und eine Besserung der MHE mit weniger Übergängen in eine klinisch manifeste HE nachweisen, jedoch ohne Unterschied zu Lactulose, Rifaximin oder LOLA (Shukla et al., 2011; Viramontes Hörner et al., 2017). Die Datenlage zu diesem Thema ist bisher sehr ungenügend und lässt keine abschließende Einschätzung zu. Aufgrund der nicht konklusiven Daten hat die Anwendung von Probiotika noch keinen Eingang in die Leitlinien gefunden. Zu kurz angelegte Studien, stark variierende Endpunkte und der Einsatz verschiedener Substanzen in den bisherigen Studien führten zu keiner klaren Therapieempfehlung für die MHE in der gemeinsamen Leitlinie von EASL und AASD und der deutschen Leitlinie der DGVS (Gerbes et al., 2019; Vilstrup et al., 2014).

### **1.3 *H. pylori***

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beschreibt der Halberstädter Arzt Walter Krienitz im Magen befindliche „Spirochäten“ und widerlegt somit erfolgreich das Dogma über die Sterilität des Magens (Krienitz, 1906). In den folgenden Jahren weisen einige Autoren unabhängig voneinander mehrere Fälle von „Spirochäten“, assoziiert mit peptischen Ulzera oder Karzinomen, im Magen nach (Doenges, 1938; Freedberg & Barron, 1940). Aufgrund der mangelnden Fähigkeit zur laboratorischen Reproduktion und fehlender intrazellulärer Existenz, wurde diesen Bakterien allerdings keine Relevanz bezüglich einer pathognomischen Infektion oder ein Bezug zu Magenerkrankungen zugeschrieben. Erst im Jahr 1983 gelang den australischen Wissenschaftlern Marshall und Warren die Anzüchtung dieser initial als *Campylobacter pylori* bezeichneten Bakterien auf unselektiven Nährmedien (Humml, 2005; Marshall & Warren, 1984). Die Anregung diesem Keim eine eigene Gattung zuzuordnen, veranlasste 1989 Goodwin et al., welcher beträchtliche Unterschiede zu der Gattung *Campylobacter* aufzeigte (Goodwin et al., 1989). Seitdem existiert die Gattung *Helicobacter*. In den folgenden Jahren fand man in den unterschiedlichsten

Tierspezies verschiedene Arten von *Helicobacter*, wobei heutzutage mehr als 26 *Helicobacter*-Spezies bekannt sind (Dyson et al., 2009; Malfertheiner et al., 2000). Das wohl prägendste pathophysiologische Merkmal des *H. pylori* ist die Nutzung des Magens als ökologische Nische was durch seine Fähigkeit, Harnstoff zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid zu spalten und somit eine basische „Ammoniakwolke“ zu produzieren und trotz der Immunantwort und unspezifischen Abwehrmechanismen des Magens (Säure, Mucus, Peristaltik), welche sonst eine Kolonisation mit Bakterien vorbeugt, möglich wird (Yang et al., 2013). Aufgrund der unterschiedlichen Expositionsintensität schwankt die Prävalenz einer *H. pylori* Infektion stark zwischen den unterschiedlichen Regionen und verschiedenen ethnischen Gruppen, im Sinne von sozioökonomischen Faktoren, Ernährungs- und Umweltfaktoren (Graham et al., 1991; Malaty et al., 1992; Malaty & Graham, 1994; Peleteiro et al., 2014). Des Weiteren konnte 2013 ein Toll-like-Rezeptor 1 (TLR 1) Polymorphismus als Suszeptibilitätsgen in einem populationsbasierten Ansatz in zwei unabhängigen Kohorten identifiziert werden, sodass auch von einer genetischen Komponente auszugehen ist (Mayerle et al., 2013). Die Translation des *H. pylori* erfolgt von Mensch zu Mensch, wahrscheinlich oral-oral, gastral-oral oder auch fäkal-oral, wobei der genaue Übertragungsmodus unklar bleibt. *H. pylori* kann aus Erbrochenem, Stuhl und Speichel kultiviert werden, wobei der erbrochene Mageninhalt eine sehr hohe Bakteriendichte aufweist (Leung et al., 1999; Parsonnet et al., 1999). Die Ausbreitung innerhalb der Familie ist mittlerweile sehr gut belegt mittels einer hohen molekularbiologischen maternalen Übereinstimmung einzelner übertragener *H. pylori*-Stämme mit denjenigen der infizierten Kinder, wobei interessanterweise das Stillen von Neugeborenen keinen Einfluss auf die Übertragung hat (Carter et al., 2012; Han et al., 2000; Kivi et al., 2003; Soltani et al., 2013). Eine Infektion mit *H. pylori* erfolgt häufig bereits im Kindesalter und weist innerhalb einer Population eine altersabhängige Zunahme auf, welcher als Ausdruck eines Geburtskohorteneffekts interpretiert wird (Banatvala et al., 1993; Leja et al., 2016; Roosendaal et al., 1997). Mit einer Odds Ratio von 13,0 ist im Kindesalter der Infektionsstatus der Mutter ein wesentlicher Faktor für die Infektion mit *H. pylori* (Weyermann et al., 2009). Eine chronische Infektion mit *H. pylori* führt unter anderem zu intestinalen Metaplasien und pathologischen Veränderungen der Magenschleimhaut im Sinne einer Entzündungsreaktion (Craanen et al., 1992). Aufgrund der histopathologischen Veränderungen wird eine *H. pylori* Infektion in der aktualisierten S2k-Leitlinie unabhängig von den Symptomen als Infektionskrankheit

definiert, sodass ein positiver Nachweis eine Eradikationstherapie impliziert und bereits zum Zeitpunkt der Testung die Indikation zur Therapie bedacht sein sollte (Fischbach et al., 2022).

Des Weiteren konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und einer chronisch aktiven Gastritis, gastroduodenaler Ulkuskrankheiten, dem Magenkarzinom und dem MALT („mucosa-associated-lymphoid-tissue“) - Lymphom hergestellt werden (Chey et al., 2017; Fischbach et al., 2022; Huang et al., 2003). Mittels der Eradikationstherapie kann die *H. pylori* induzierte Gastritis geheilt und etwaige Folgeerkrankungen vorgebeugt werden. Präventionsmaßnahmen einer *H. pylori* Infektion existieren momentan noch nicht und eine wirksame Impfung steht zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung (Fischbach et al., 2022).

### **1.3.1 Klinisches Management einer *H. pylori* Infektion**

Die Empfehlungen zur Diagnostik einer *H. pylori* Infektion orientieren sich an der S2k Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ aus dem Jahr 2022 und dem Maastricht V Consensus aus dem Jahr 2017. Hierbei werden vier invasive von drei nicht invasiven Diagnoseverfahren unterschieden, wobei eine Gastroskopie bei den invasiven Verfahren unerlässlich ist. Die Güte der jeweiligen Tests für die *H. pylori* Diagnostik ist in Tabelle 5 entsprechend der S2k Leitlinie: „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ (Fischbach et al., 2022; Malfertheiner et al., 2017) dargestellt.

Tabelle 5: Güte der Testkriterien für *H. pylori* (Fischbach et al., 2022)

		Sensitivität %	Spezifität %
<b>Invasive Testverfahren</b>	Kultur	70-90	100
	Histologie	80-98	90-98
	Urease – Schnelltest	90-95	90-95
	PCR	90-95	90-95
<b>Nicht invasive Testverfahren</b>	Harnstoff Atemtest	85-95	85-95
	Stuhl-Antigentest ELISA	85-95	85-95
	Schnelltest auf IgG	70-95	85-95
	Serumantikörper	>95	>90

Entsprechend der Leitlinie sind diese Testverfahren mit Ausnahme des serologischen Nachweises, der aufgrund des Nachweises von IgG-Antikörpern nicht sicher zwischen einer aktiven und einer stattgehabten Infektion unterscheiden kann, als ausreichend evaluiert anzusehen (Fischbach et al., 2022; Malfertheiner et al., 2017). Aufgrund der vermehrten Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei niedriger Prävalenz empfiehlt die deutsche Leitlinie die Durchführung von zwei Testverfahren. Dies ist im klinischen Alltag allerdings kaum zu realisieren, sodass bei folgenden Konstellationen ein positives Testergebnis als ausreichend erachtet wurde:

- einem endoskopisch nachgewiesenem Ulkus duodeni,
- einer chronisch aktiven Gastritis und/ oder
- einer positiven Kultur (Fischbach et al., 2022).

Die prätherapeutische Resistenzlage des *H. pylori* ist von großer therapeutischer Relevanz, da ein Therapieversagen meist auf eine Primärresistenz gegen bestimmte Antibiotika zurückzuführen ist (Graham & Fischbach, 2010). Als Erstlinientherapie empfiehlt man eine Bismuthaltige Quadrupeltherapie mit einem

Protonenpumpeninhibitor, Bismuth-Kalium-Salz, Tetracyclin und Metronidazol (Fischbach et al., 2022). Der Therapiealgorithmus ist in Tabelle 6 veranschaulicht.

Tabelle 6: Therapiealgorithmus zur *H. pylori* Eradikation (Fischbach et al., 2022)

<b><i>H. pylori</i> Infektion nachgewiesen</b>	
<b>Erstlinientherapie</b>	Bismuthhaltige Quadrupeltherapie für min. 10 Tage
<b>Zweitlinientherapie</b>	Therapie basierend auf der Resistenztestung
<b>Drittlinientherapie</b>	Therapie durch Spezialisten

Nach erfolgloser Erstlinientherapie empfiehlt die aktualisierte Leitlinie unter Berücksichtigung einer vorliegenden Resistenztestung die Französische, Italienische oder eine Fluorchinolon-haltige Tripletherapie über 14 Tage (Fischbach et al., 2022). Eine Kontrolle des Therapieerfolges ist immer durchzuführen, wobei hierbei bis vier Wochen nach Beendigung der Antibiose abgewartet werden sollte. Ein nicht invasiver Test (<sup>13</sup>C-Atemtest, Stuhlantigentest auf monoklonale Antikörper) nach mindestens zweiwöchiger Pause säuresuppressiver Therapien ist hierfür in der Regel ausreichend.

### 1.3.2 *H. pylori* und der Ammoniakstoffwechsel

Das *H. pylori* ist ein gramnegatives spiralförmiges Bakterium, dass in Abbildung 3 dargestellt ist (Malfertheiner et al., 2000). Durch seine monopolare Begeißelung kann es sich schnell fortbewegen und sich somit an den Zellen der Magenschleimhaut anheften. Mithilfe der zytoplasmatischen Urease kann *H. pylori* die lebensfeindliche Umgebung des Magens im Sinne einer ökologischen Nische für sich nutzbar machen und sein Überleben gewährleisten. Durch die Spaltung von Harnstoff zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid, schützt sich das *H. pylori* vor der Magensäure. Der steigende Ammoniakanteil führt zu einer Erhöhung des pH-Wertes in der unmittelbaren Keimumgebung („Ammoniakwolke“).

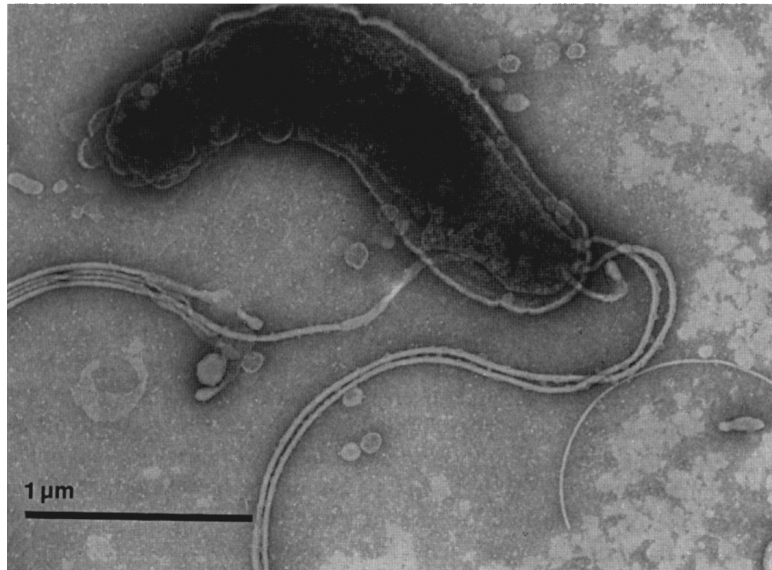


Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Ansicht des *H. pylori* (Malfertheiner et al., 2000)

Der Einfluss des *H. pylori* auf die Säureproduktion im Magen ist komplex. Nach der Einnistung in die Magenschleimhaut lässt die Muzinproduktion der Schleimhaut nach und erhöht die Säureproduktion. Bei Fortbestehen der hohen Säureproduktion entzündet sich die Schleimhaut. Das Antrum, der primäre Infektionsort des *H. pylori*, zeigt zuerst Veränderungen in der Schleimhaut. Mit der Ausbreitung der Entzündung verschiebt sich die Antrum/ Korpus Grenze im Magen und führt bei Chronifizierung zur Atrophie der Magendrüsen. Durch die Hypochlorhydrie und die Bildung von intestinalen Metaplasien erhöht sich signifikant das Risiko für ein karzinomatöses Geschehen (Malfertheiner et al., 2017). Das produzierte Ammoniak wird als Abfallprodukt schrittweise dem venösen Blut zur Entgiftung zugeführt. Bei einer *H. pylori* Besiedlung wird vermehrt Ammoniak produziert, welches bei einer Leberzirrhose vermehrt im Gehirn anschwemmt und somit eine HE maßgeblich beeinflussen könnte.



## 2 Material und Methoden

Die Studie wurde nach den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) sowie der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Protokoll wurde von der Ethik Kommission der Universitätsklinik Magdeburg positiv bewertet (ID: 177/12).

### 2.1 Kohorte

Im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2014 wurden 84 Patienten (70 männliche und 14 weibliche Patienten) aus der Hochschulambulanz und den Stationen der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Magdeburg in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden vor Studieneinschluss aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### 2.2 Studienablauf

Im Rahmen der Sprechstunde wurden die potentiellen Studienteilnehmer aufgrund einer vorliegenden Leberzirrhose identifiziert und über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Im Falle einer Zustimmung erhielten die Patienten einen Termin für die studienrelevanten Untersuchungen. Im Falle stationärer Patienten wurden die Aufklärung, das Anamnesegespräch und die notwendigen Tests während des klinischen Aufenthaltes durchgeführt. Die epidemiologischen und klinischen Daten beinhalten das Geschlecht, das Alter, die Ätiologie der Leberzirrhose, vorangegangene *H. pylori* Eradikationstherapien, Nebenerkrankungen, kürzlich oder aktuell laufende Antibiotikatherapien und etwaige Therapien einer HE (siehe Tabelle 7). Sämtliche Untersuchungsbefunde, biometrische Daten und Laborbefunde sind anonymisiert in einer Excel Datenbank (Excel 2010, Microsoft Corporation, Redmond Wash., USA) zusammengetragen und werden im Kapitel Ergebnis dargestellt.

## 2.3 Einschlusskriterien

Die wichtigsten Einschlusskriterien sind:

- das Vorhandensein einer Leberzirrhose und
- die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Die Leberzirrhose musste hierbei zuvor klinisch, laborchemisch, sonografisch und/ oder histologisch diagnostiziert worden sein.

## 2.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien sind:

- eine stattgehabte Antibiotikatherapie der letzten vier Wochen,
- der Zustand nach einer Eradikationstherapie des *H. pylori*,
- eine aktuelle HE Therapie,
- eine Achsabweichung der Augen,
- Farbenblindheit,
- die aktuelle Existenz einer oHE und/ oder
- die Unfähigkeit der Teilnahme an den psychometrischen und neurophysiologischen Tests.

## 2.5 Demographische und Biometrische Daten

Neben den Ein- und Ausschlusskriterien bestehen die zusätzlich erhobenen Daten aus epidemiologischen und klinischen Aspekten. Bei den epidemiologischen Daten handelt es sich um das Geschlecht und das Lebensalter. Eine tabellarische Auflistung der epidemiologischen und klinischen Daten liefert die Tabelle 7.

Tabelle 7: Epidemiologische und klinisch erhobene Daten (eigene Daten)

Epidemiologische Daten	Klinische Daten
Alter	<i>H. pylori</i> Infektion
Geschlecht	Serumammoniakspiegel
Ätiologie der Leberzirrhose	Vorliegen einer HE
	Nebenerkrankungen

## 2.6 Untersuchungsmethoden

Alle Probanden unterzogen sich den gleichen Tests unter gleichen Untersuchungsbedingungen. Alle Probanden gaben eine peripher venöse Blutprobe zur Untersuchung ab. Bestimmt wurden folgende Parameter:

- venöser Ammoniakspiegel,
- *H. pylori* Serologie,
- Bilirubin,
- Albumin,
- kleines Blutbild,
- Quick und
- pTT (partielle Thromboplastinzeit).

### 2.6.1 *H. pylori* – Serologie

Zur Detektion einer Infektion mit *H. pylori* wurde ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, Biohit, Rosbach Germany) verwendet. Hiermit werden gezielt Anti-*H. pylori* IgG im Blut nachgewiesen. Zwischen einer akuten und einer stattgehabten Infektion kann hiermit jedoch nicht unterschieden werden. ELISA ist ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren und basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion. Dadurch gehört es zu den enzymatischen Immunadsorptionsverfahren. Hierbei wird das zu suchende Antigen mittels eines Erstantikörpers an der Oberfläche eines Plastikgefäßes (Mikrotiterplatte) gebunden. Anschließend wird es mit einem

Zweitantikörper (hier: Detektionsantikörper) inkubiert, welcher mit einem Indikatorenzym gekoppelt ist, sodass sich dieser an das Antigen bindet. Nunmehr werden die überschüssigen Reagenzien entfernt, sodass die gebundene Enzymmenge der gebundenen Probenmenge proportional ist. Die nun stattfindende Enzymreaktion zeigt sich in einem messbaren Farbumschlag.

### **2.6.2 Ammoniak**

Für die Ammoniakdetektion gaben die Patienten eine peripher venöse Blutprobe ab. Bei stationär eingeschlossenen Patienten erfolgte dies in Rahmen der Routineblutkontrolle und bei den ambulanten Patienten an den jeweiligen Untersuchungstagen. Das peripher venöse Blut wurde unter sterilen Bedingungen in einem geeigneten Untersuchungsraum entnommen und anschließend gekühlt direkt in das Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Magdeburg zur Diagnostik versendet. Die Normwerte für Ammoniak im venösen Blut liegen zwischen 11,2 bis 55,3  $\mu\text{mol/l}$ . Bei Werten oberhalb dieser Schwelle spricht man von einer Hyperammoniämie.

### **2.6.3 Psychometrische und neurophysiologische Testverfahren**

Zur Diagnose einer MHE wurde standardisiert ein psychometrisches und ein neurophysiologisches Testverfahren angewendet. Für den psychometrischen Test ist der Zahlenverbindungstest-A (Number Connection Test) verwendet worden und als neurophysiologischer Test wurde die etablierte Messung der kritischen Flimmerfrequenz (Critical Flicker Frequency), mit Hilfe des HEPAtonorm™ Analyzer (HE Flicker Diagnostics GbR, Düsseldorf, Germany), verwendet. In einem ruhigen Raum mit konstanten Lichtverhältnissen und ohne etwaige Ablenkungen sind beide Tests nacheinander durchgeführt worden. Bei den ambulanten Patienten wurde neben der Blutentnahme, der körperlichen Untersuchung und der Befragung beide Testverfahren am gleichen Tag zwischen 08:00 Uhr und 15:00 Uhr durchgeführt. Bei den Patienten, welche sich in stationärer Behandlung befanden, erfolgte die Durchführung der Testverfahren während des Klinikaufenthaltes in einem ruhigen

Untersuchungsraum der Station. Um etwaigen Störungen vorzubeugen, absolvierten die Patienten den psychometrischen und neurophysiologischen Test in einem ruhigen Raum mit konstanten und uniformen Lichtverhältnissen.

## Der Zahlenverbindungstest (NCT-A)

Der Zahlenverbindungstest besteht aus einem A4 Blatt, auf welchem eingekreiste Zahlen von 1 bis 25 in unterschiedlicher Anordnung aufgedruckt sind. Ein Beispiel ist exemplarisch in Abbildung 4 dargestellt.

Die Aufgabe bestand darin, diese Zahlen nach einem Startsignal so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Zu Übungszwecken durften die Patienten den Test einmal in Ruhe durchführen. Danach mussten sie die Zahlen so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Die dafür benötigte Zeit wurde mit einer Stoppuhr in Sekunden erhoben. Definitionsgemäß ist eine Testdauer über 30 Sekunden pathologisch.

**Zahlenverbindungstest 1**

Patient - Name, Vorname	Geb.-Datum	Testzeit (Sekunden)
Datum	Uhrzeit	HE-Stadium
Unterschrift des Patienten, Vor- und Nachname	Initialen des Testers	

**ENDE**

(25) (10) (6) (4)

(23) (9) (7)

**BEGINN**

(1) (5)

(24) (8) (14) (3)

(12) (2) (13)

(17)

(22) (16) (15)

(21) (18)

(20) (19)

Abbildung 4: Zahlenverbindungstest, Number Connection Test (eigenes Foto)

## Der Kritische Flimmerfrequenz – Test (CFF)

Der verwendete neurophysiologische Test war die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz. Er ist ein sensibler und objektiver Parameter zur Überprüfung der Existenz einer HE bei Patienten mit einer Lebererkrankung. Dafür wurde der HEPAtonorm™ Analyzer (HE Diagnostics GbR, Düsseldorf, Deutschland) verwendet. Der HEPAtonorm™ Analyzer besteht aus einem Handsteuergerät mit einem 2 m langem und dreipoligen Kabel, einem Headset oder einer Kopfbandbrille und einem Patientenstopptaster mit 2 m langem, zweipoligen Kabel. Ein Foto des HEPAtonorm™ Analyzer in Abbildung 5 dargestellt.



Abbildung 5: Kopfbandbrille und Auslöser des HEPAtonorm™ Analyzer (eigenes Foto)

Hierdurch ist eine rasche und komplikationslose Diagnose der kritischen Flimmerfrequenz möglich. Weiterhin bestehen bei seiner Benutzung keine Trainingseffekte und er ist unabhängig von der Tageszeit und dem jeweiligen Bildungsstand des Patienten. Der batteriebetriebene tragbare HEPAtonorm™ Analyzer wird am Kopf des Patienten durch eine Kopfbandbrille fixiert, sodass der Proband direkt in das Gerät schauen kann. Des Weiteren bekommt der Patient einen Stopptaster an einem 2 m langen Kabel. Der Untersucher übernimmt das Handsteuergerät ebenfalls mit einem 2 m langen Kabel. Dann sendet der

HEPAtonorm™ Analyzer einen definierten LED-Lichtimpuls aus und verursacht dadurch eine intrafoveale Stimulation in einer virtuellen Entfernung von 12 Metern. Die Voraussetzung für diesen Test ist demnach eine ungehinderte Möglichkeit zur Augenakkommodation und ein gesundes, funktionierendes Linsensystem des Probanden. Die Lichtimpulse haben eine Wellenlänge von 650 nm und befinden sich demnach im roten Wellenbereich des sichtbaren Lichts. Die Frequenz des ausgesandten Lichtimpulses beträgt zu Beginn der Untersuchung 60 Hz, wodurch die Patienten den Eindruck erhalten, es handle sich um einen konstanten Lichtimpuls. Dieser wird dann in 0,1 Hz Schritten bis auf 25 Hz abgesenkt. Die Patienten wurden dazu angehalten den Stoptaster zu betätigen, sobald sie den Eindruck erhielten, dass das Licht anfängt zu flackern. Zunächst probten wir dieses Prozedere mit den Patienten ungefähr fünf Mal, um die Untersuchung unter Testbedingungen anschließend 10 Mal zu wiederholen. Wenn die Patienten erst ab 39 Hz oder weniger den Eindruck hatten, dass das Licht anfängt zu flackern, ist dies belegend für eine neurologische Pathologie zu werten.

#### **2.6.4 Statistische Analyse**

In anonymisierter Form konnten alle erhobenen Daten in einer Excel Tabelle (Excel 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) zusammengefasst werden. Fehlende Daten, insbesondere zur Anamnese der Patienten, wurden durch Recherche der jeweilig zugehörigen Akten zusammengetragen. Alle statistischen Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics 21.0.0 (IBM Corporation, New York, USA) durchgeführt. Dadurch konnten die numerischen Ergebnisse als Durchschnitt mit den dazugehörigen Standardabweichungen und die kategorischen Daten ermittelt werden. Verwendet wurden absolute Werte mit den Prozentsätzen. Zum Vergleich der kategorischen Daten wurde der  $\chi^2$  Test benutzt, sofern das Ergebnis in diesem Fall 5 überschritt, andernfalls wurde der Fisher's Exact-Test angewandt. Mittels des T-Testes (Welch Test, mit Satterthwait's Annäherung zur Beschreibung der Freiheitsgrade) wurde die Homogenität der unabhängigen Proben in ununterbrochenen Daten getestet. Alle Entscheidungen hinsichtlich der statistischen Signifikanz trafen wir mit Hilfe des Schwellenwertes  $\alpha = 0,05$  ohne  $\alpha$  dabei anzupassen.

### **3 Ergebnisse**

Von Januar 2013 bis Dezember 2014 wurden insgesamt 84 Patienten mit Leberzirrhose in die Studie eingeschlossen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 5:1 und ist demnach nicht ausgewogen. Eine Dominanz männlicher Patienten ist ersichtlich. Von diesen 84 Patienten waren 16,7 % weiblich (n=14) und 83,8 % männlich (n=70). Das mediane Alter lag bei 62 Jahren mit einer Standardabweichung von 9,03 Jahren (Spannweite: 42 Jahre).

#### **3.1 Klassifikation und Ätiologie der Leberzirrhose**

Der Schweregrad der Leberzirrhose wird mittels der Child-Pugh-Kriterien, entsprechend der Tabelle 1, klassifiziert. Die Verteilung der Patienten zeigt, dass mit 42 (50 %) die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten einer Leberzirrhose im Stadium Child-A zugeordnet werden kann. Bei 29 Patienten (34,5 %) lag eine Leberzirrhose der Kategorie Child-B vor. 11 (13,1 %) der Patienten wiesen eine Leberzirrhose Child C auf. Zwei Patienten konnten mangels vollständiger klinischer Parameter nicht klassifiziert werden. Die Verteilung der eingeschlossenen Studienpatienten ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt.



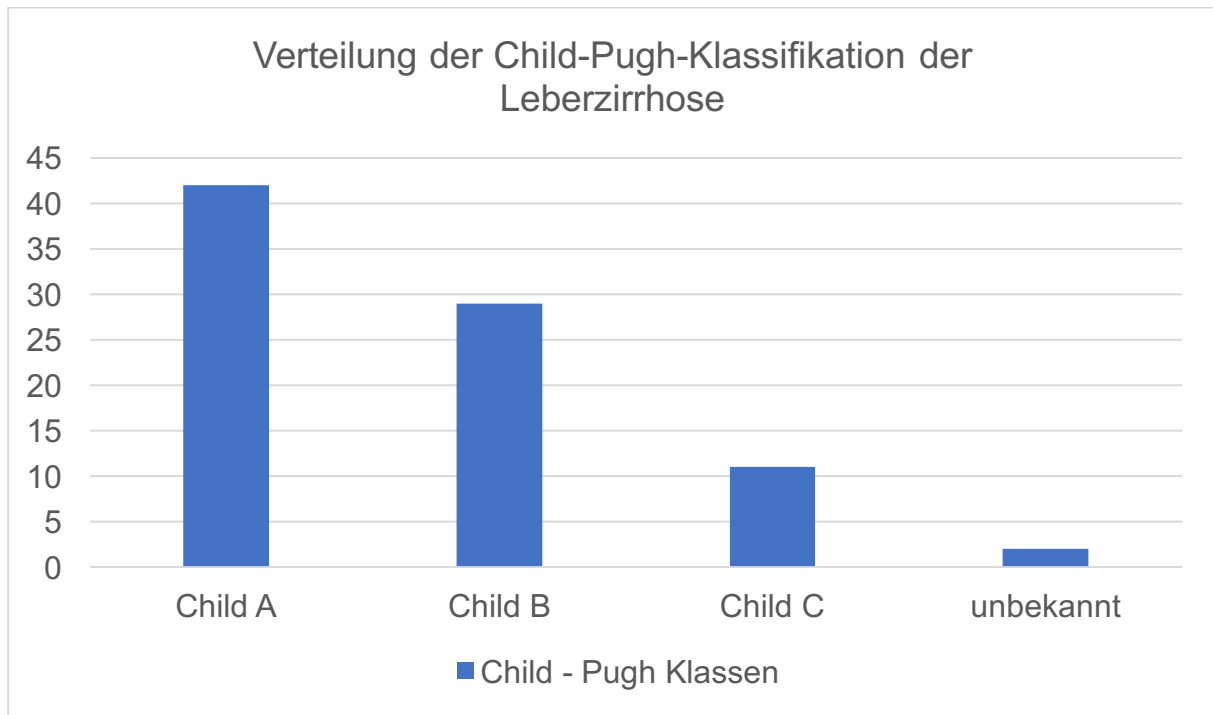


Abbildung 6: Verteilung der Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose (eigene Daten)

In Abbildung 7 ist die Ätiologie der Leberzirrhose von den eingeschlossenen Studienpatienten dargestellt. Sie war bei 47 der Patienten (46,6 %) alkoholinduziert, bei 14 Patienten (16,9 %) nicht - alkoholinduziert und bei sieben Patienten (8,4 %) lag eine Mischform der alkohol- und nicht-alkoholinduzierten Leberzirrhose vor. Sieben (8,4 %) der Patienten weisen eine Hepatitis-C-Viruserkrankung (HCV) als Ursache für die Leberzirrhose auf. Eine autoimmuninduzierte Leberzirrhose liegt bei zwei Patienten (2,4 %) vor und bei fünf (6 %) ist die Genese der Leberzirrhose unbekannt.

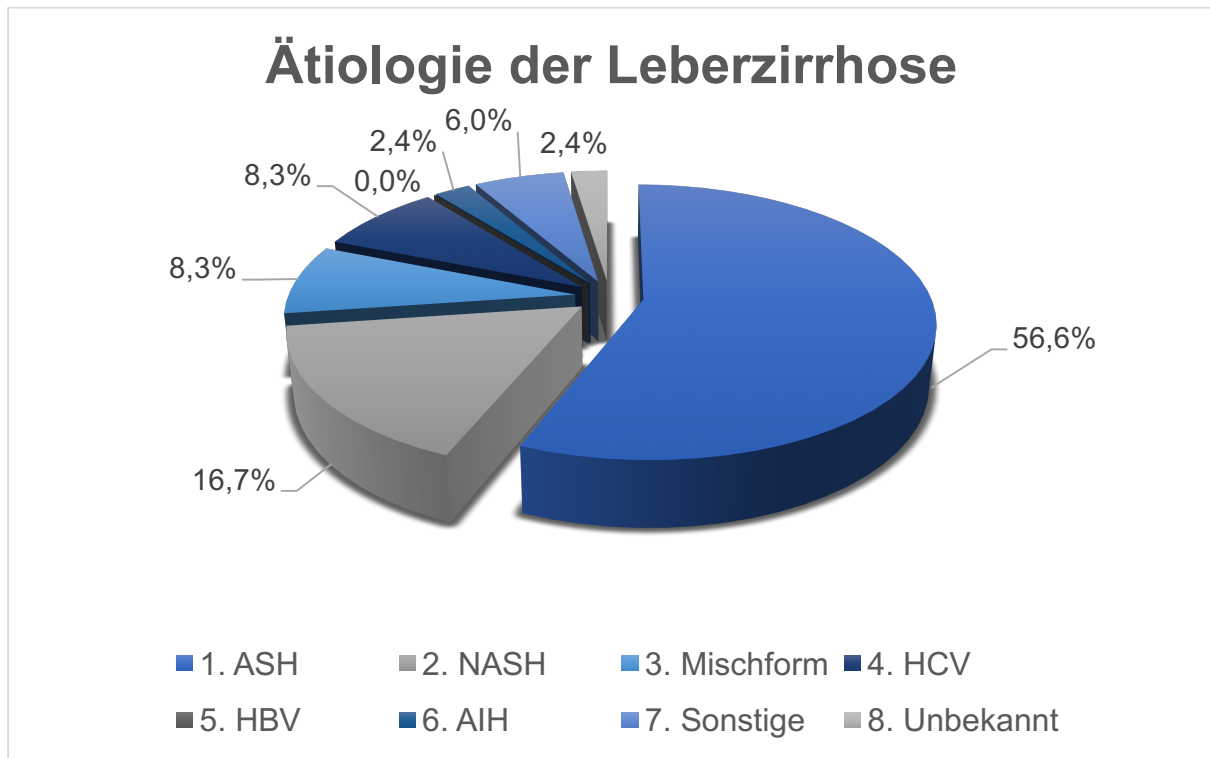


Abbildung 7: Ätiologie der Leberzirrhose aller eingeschlossenen Studienpatienten (eigene Daten)

Ein weiterer bestimmter Wert des eingeschlossenen Patientenkollektivs war der Serumammoniakspiegel. In den Analysen zeigen 31 (37 %) Probanden Blutammoniakwerte höher als der Schwellenwert. 53 Patienten (63 %) weisen normale Blutammoniakwerte auf. Serumammoniakspiegel zwischen 11,2 - 55,3  $\mu\text{mol/l}$  sind als normal zu werten. Dementsprechend liegt das Verhältnis der Patienten mit einer Hyperammoniämie und normalen Serumammoniakwerten bei 1,7:1. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Child A Leberzirrhose 30 Patienten (71,4 %) normale Ammoniakspiegel aufwiesen, wohingegen 12 Patienten (28,6 %) pathologisch erhöhte Serumammoniakspiegel zeigten. Von den 29 Patienten mit einer Child B Leberzirrhose, haben 14 (48,3 %) pathologische Serumammoniakspiegel und 15 (51,7 %) Patienten normale Serumammoniakspiegel. Das Verhältnis der Serumammoniakspiegel ist demnach bei den Patienten mit einer Leberzirrhose der Klasse Child B mit 1,07:1 ausgewogen. In der Kategorie der Patienten mit einer Child C Leberzirrhose haben lediglich vier Patienten (36,4 %) pathologische Ammoniakspiegel und sieben Patienten (63,6 %) weisen normale Serumammoniakwerte auf.

Ein Patient ohne Klassifikation hat ebenfalls eine Hyperammoniämie. Graphisch sind diese Ergebnisse in der folgenden Abbildung 8 ersichtlich.

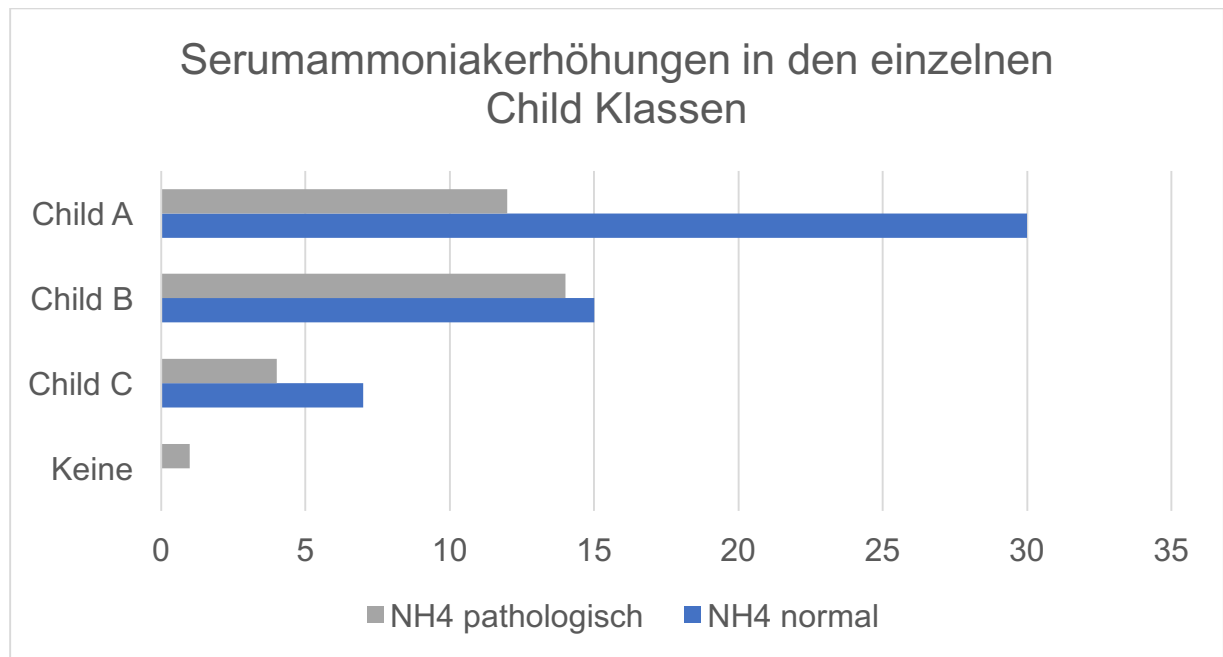


Abbildung 8: Serumammoniakerhöhungen in den einzelnen Child Klassen (eigene Daten)

Die erhobenen klinischen Daten der eingeschlossenen Studienpatienten dieser Arbeit sind in der folgenden Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Grundlegende Patientencharakteristika (eigene Daten)

		n/ Mittelwert	%/ SD	
<b>Geschlecht</b>	Männlich	70	83,3%	
	Weiblich	14	16,7%	
<b>Alter</b>		61,93	9,03	
<b>Ätiologie der Leberzirrhose</b>	ASH	47	56%	
	NASH	14	16,7%	
	HCV	7	8,3%	
	HBV	0	0%	
	AIH	2	2,4%	
	Mischform	7	8,3%	
	Andere	5	6,0%	
	Unbekannt	2	2,4%	
	<b>Child Pugh Kriterien</b>	A	42	50%
		B	29	34,5%
C		11	13,1%	
Unbekannt		2	2,4%	
<b>NH<sub>4</sub></b>	Normal	53	63,1%	
	- Child A	30	57,7%	
	- Child B	15	28,8%	
	- Child C	7	13,5%	
	Pathologisch	31	36,9%	
	- Child A	12	38,7%	
	- Child B	14	45,2%	
	- Child C	4	12,9%	
<b>H. pylori</b>	positiv	18	21,4%	
	negativ	66	78,6%	

### 3.2 *H. pylori*

Eine Infektion mit *H. pylori* ist bei 18 (21,4 %) aller eingeschlossenen Studienteilnehmer nachgewiesen. 66 Patienten (78,6 %) sind nicht von einer *H. pylori* Infektion betroffen. Von den 18 Patienten, die eine Infektion mit *H. pylori* hatten, sind Sechs (7,1 %) mit pathologischen Serumammoniakspiegeln auffällig. 12 (14,3 %) Patienten haben normale Serumammoniakspiegel. Unter den Probanden ohne eine *H. pylori* Infektion haben 41 Patienten (48,8 %) normale und 25 Patienten (29,8 %) erhöhte Blutammoniakwerte. In Tabelle 9 ist dieser Zusammenhang abgebildet.

Tabelle 9: *H. pylori* in Bezug zu Serumammoniakwerten im Blut (eigene Daten)

	<i>H. pylori</i> negativ	<i>H. pylori</i> positiv	Gesamt
NH <sub>4</sub> negativ	41 (48,8%)	12 (14,3%)	53 (63,1%)
NH <sub>4</sub> positiv	25 (29,8%)	6 (7,1%)	31 (36,9%)
Gesamt	66 (78,6%)	18 (21,4%)	84 (100%)

In Tabelle 10 sind die Patienten sowohl mit, als auch ohne eine *H. pylori* Infektion und den Ergebnissen des CFF Tests zusammengestellt. Hierbei haben 46 Patienten (54,8 %) ohne eine *H. pylori* Infektion normale Werte in dem CFF Test. 20 (23,8 %) Patienten ohne eine *H. pylori* Infektion haben pathologische Ergebnisse in der CFF Testung erzielt. Bei 14 Patienten (16,7 %) mit einer *H. pylori* Infektion sind die Ergebnisse der CFF normal. Lediglich vier Probanden (4,8 %) die an einer *H. pylori* Infektion litten, haben pathologische Werte in der CFF.

Tabelle 10: *H. pylori* in Bezug zu den Ergebnissen der Kritischen Flimmerfrequenz (eigene Daten)

	<i>H. pylori</i> negativ	<i>H. pylori</i> positiv	Gesamt
<b>CFF normal</b>	46 (54,8%)	14 (16,7%)	60 (71,4%)
<b>CFF pathologisch</b>	20 (23,8%)	4 (4,8%)	24 (28,6%)
<b>Gesamt</b>	66 (78,6%)	18 (21,4%)	84 (100%)

23 eingeschlossene Studienpatienten (27,4 %) haben den NCT unter 30 Sekunden absolviert. Hiervon haben zwei Patienten eine *H. pylori* Infektion (2,4 %) und 21 Patienten haben keine Infektion mit *H. pylori* (25 %). Insgesamt sind die Ergebnisse des NCT von 61 Teilnehmern (72,6 %) als pathologisch zu werten. Sie haben länger als 30 Sekunden gebraucht, um alle Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. 45 Patienten (53,6 %) haben keine *H. pylori* Infektion. 18 Patienten (19 %) haben eine *H. pylori* Infektion. Veranschaulicht sind diese Ergebnisse in Tabelle 11.

Tabelle 11: *H. pylori* in Bezug zu den Ergebnissen des Number Connection Test (eigene Daten)

	<i>H. pylori</i> negativ	<i>H. pylori</i> positiv	Gesamt
<b>NCT normal</b>	21 (25%)	2 (2,4%)	23 (27,4%)
<b>NCT pathologisch</b>	45 (53,6%)	16 (19%)	61 (72,6%)
<b>Gesamt</b>	66 (78,6%)	18 (21,4%)	84 (100%)

### 3.3 Psychometrische und Neurophysiologische Testergebnisse

Die MHE wird anhand der Ergebnisse des psychometrischen und neurophysiologischen Testverfahren diagnostiziert. Sowohl bei pathologischen Ergebnissen in der NCT, als auch bei pathologischen Ergebnissen der CFF kann von

einer MHE Diagnose ausgegangen werden. Bei pathologischen Ergebnissen des NCT und der CFF ist ebenfalls von der Existenz einer MHE auszugehen.

### 3.3.1 Ergebnisse des Number Connection Test

61 Patienten (72,6 %) haben pathologische und 23 Patienten (27,4 %) unauffällige Ergebnisse bei der Durchführung des Zahlenverbindungstests erzielt. Das Verhältnis der Patienten mit pathologischen und normalen Ergebnissen in dem NCT liegt hierbei bei 2,6:1. Der NCT ist pathologisch, wenn die Patienten länger als 30 Sekunden benötigen, um alle Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden.

Bei den Patienten die eine Child A Leberzirrhose haben, konnten 12 Patienten (28,6 %) den NCT unter 30 Sekunden absolvieren. 30 Patienten (71,4 %) wiesen pathologische Befunde (>30 Sek.) auf. 20 Patienten (69 %) mit einer Child B Leberzirrhose haben ebenfalls pathologische Werte in dem NCT und neun Patienten (31 %) haben normale Werte in dem NCT. In der Kohorte mit einer Child C Leberzirrhose haben ebenfalls neun Patienten (81,8 %) pathologische und zwei Patienten (18,2 %) normwertige Ergebnisse in dem NCT erzielt. Ein Patient hatte keine Child Klassifikation und hat zur Absolvierung des NCT ebenfalls länger als 30 Sekunden benötigt. Graphisch ist dies in Abbildung 9 zusammengefasst.

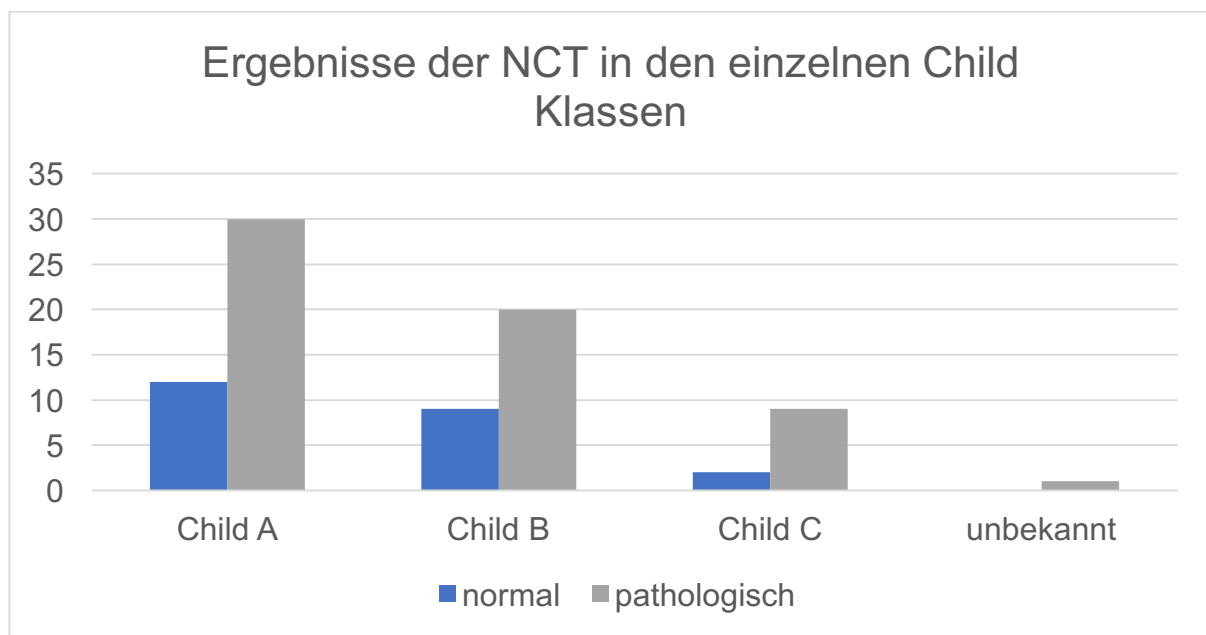


Abbildung 9: Ergebnisse der NCT in den einzelnen Child Klassen (eigene Daten)

### 3.3.2 Testergebnisse der neurophysiologischen Untersuchung

18 Patienten (21,4 %) haben pathologische und 66 Patienten (78,6 %) haben normale Ergebnisse in der CFF. Der Test der CFF ist als pathologisch zu werten, wenn die Probanden  $\leq 39$ Hz den Eindruck haben, dass der ausgesendete Lichtimpuls anfängt zu flackern.

In Abbildung 10 sind die Ergebnisse der CFF in den einzelnen Child-Pugh-Klassen der Patienten graphisch zusammengefasst. Hierbei haben 29 Patienten (69 %) mit einer Child A Leberzirrhose normale Ergebnisse in der CFF erzielt. 13 Patienten (31 %) mit einer Child A Leberzirrhose haben pathologische Werte in der CFF.

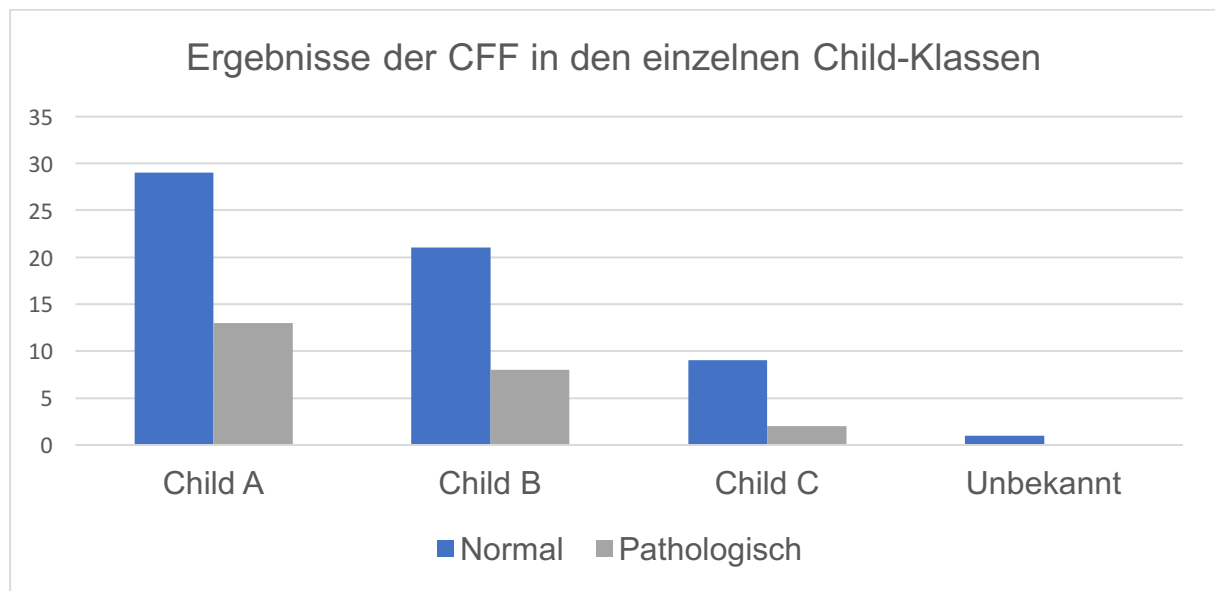


Abbildung 10: Ergebnisse der CFF in den einzelnen Child-Klassen (eigene Daten)

Bei den Patienten mit einer Child B Leberzirrhose lag das Verhältnis der Patienten mit pathologischen und normalen Ergebnissen in der CFF bei 2,6:1. Hier haben acht Patienten (27,6 %) pathologische und 21 Patienten (72,4 %) normale Ergebnisse in der CFF. Bei Patienten mit einer Child C Leberzirrhose haben neun Patienten (81,8 %) normale und lediglich zwei Patienten (18,2 %) pathologische Werte in der CFF. Ein Patient hat keine Child Klassifikation und hat ein normales Ergebnis in der CFF erzielt. 22 Patienten haben sowohl in der CFF, als auch in der NCT normale Ergebnisse erzielt. Insgesamt haben 23 Patienten, 27,4 % aller Patienten, normale Ergebnisse in der NCT erzielt. Nur ein Patient mit einem pathologischen CFF Ergebnis hat ein



normales Ergebnis in dem NCT erreicht. 61 Patienten (72,6 %) haben pathologische Werte in der NCT. Von den 60 Patienten, die normale Werte in der CFF erreichen konnten, haben 38 Patienten pathologische Werte in dem NCT. Die Auswertung der Ergebnisse der CFF und der NCT sind tabellarisch in Tabelle 12 zusammengefasst.

*Tabelle 12: Ergebnisse der CFF und der NCT (eigene Daten)*

	<b>CFF normal</b>	<b>CFF pathologisch</b>	<b>Gesamt</b>
<b>NCT normal</b>	22	1	23 (27,4%)
<b>NCT pathologisch</b>	38	23	61 (72,6%)
<b>Gesamt</b>	60 (71,4%)	24 (28,6%)	84 (100%)

Bei der Annahme eine MHE zu diagnostizieren anhand pathologischer Werte sowohl in der CFF als auch in der NCT, leiden 23 eingeschlossene Patienten mit Leberzirrhose an einer MHE.

### **3.4 Minimal Hepatische Enzephalopathie**

Unter der Annahme, dass eine MHE mit positiven Testergebnissen in der CFF und dem NCT definiert ist, haben 23 Patienten (27,4 %) dieser Arbeit eine MHE und 61 Patienten (72,6 %) haben keine MHE. Die CFF hat durch ein positives Testresultat 24 Patienten (28,6 %) mit einer MHE detektiert. Anhand positiver Ergebnisse des Number Connection Tests sind es sogar 61 Patienten (72,6 %). In den einzelnen Child Klassifikationen hat der CFF eine MHE in 13 Fällen der Child A, in acht Fällen der Child B und in zwei Fällen der Child C Leberzirrhosen detektiert, wobei ein Patient keine Child Klassifikation aufweist. Der Zahlenverbindungstest hat in den jeweiligen Child Klassen in 30 der Child A, in 20 der Child B und lediglich neun der Child C-Klasse eine MHE festgestellt, wobei zwei Patienten keine Child Klassifikation haben.

### 3.4.1 MHE und Ammoniak

Die Relation zwischen Ammoniak und MHE ist graphisch in Abbildung 11 dargestellt. Hierbei haben 36 Patienten weder erhöhte Serumammoniakwerte, noch eine MHE. 17 Patienten (32,1 %) mit normalen Blutammoniakwerten haben eine MHE. 25 Patienten (80,6 %) mit einer Hyperammoniämie haben keine MHE. Lediglich sechs Patienten haben sowohl eine MHE, als auch erhöhte Serumammoniakspiegel im Blut.

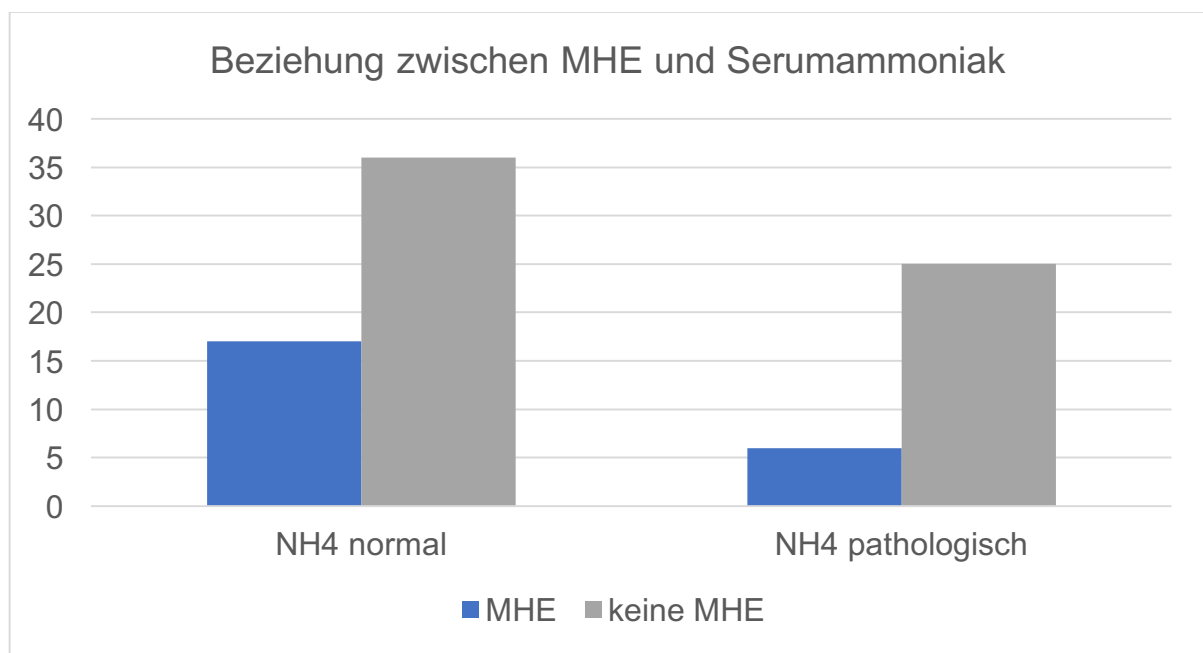


Abbildung 11: Beziehung zwischen MHE und Serumammoniak (eigene Daten)

In Tabelle 13 ist die Beziehung zwischen dem CFF und der NCT mit dem Serumammoniakspiegel dargestellt (Schulz et al., 2016).

Tabelle 13: Beziehung von CFF mit NCT und Serumammoniak (eigene Daten)

	<b>NCT ≤ 30 s</b>	<b>NCT &gt; 30 s</b>	<b>NH<sub>4</sub> ≤ 55,3 µmol/l</b>	<b>NH<sub>4</sub> &gt; 55,3 µmol/l</b>
<b>CFF ≥ 39 Hz</b>	22	38	35	25
<b>CFF &lt; 39 Hz</b>	1	23	18	6
<b>Chi Quadrat Test</b>	9,106 (1); p = 0,003		2,045 (1); p = 0,153	
<b>Spearman Korrelation</b>	0,329; p = 0,002		- 0,156; p = 0,156	

Hier wurden insgesamt 23 Patienten mit einer MHE detektiert, angenommen, dass eine MHE Diagnose definiert wird mittels pathologischen Ergebnissen in der CFF und in der NCT. Weiterhin ist ersichtlich, dass keine signifikante Beziehung der Ergebnisse der CFF und dem Serumammoniak ( $p=0,153$ ) besteht. Allerdings besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der CFF und des NCT ( $p=0,003$ ).

### 3.4.2 MHE und *H. pylori*

Unter dem Aspekt, dass eine MHE bei pathologischen Werten in dem NCT und der CFF diagnostiziert wird, sind in der Abbildung 12 die Patienten mit und ohne eine MHE, sowie mit und ohne eine *H. pylori* Infektion graphisch abgebildet.

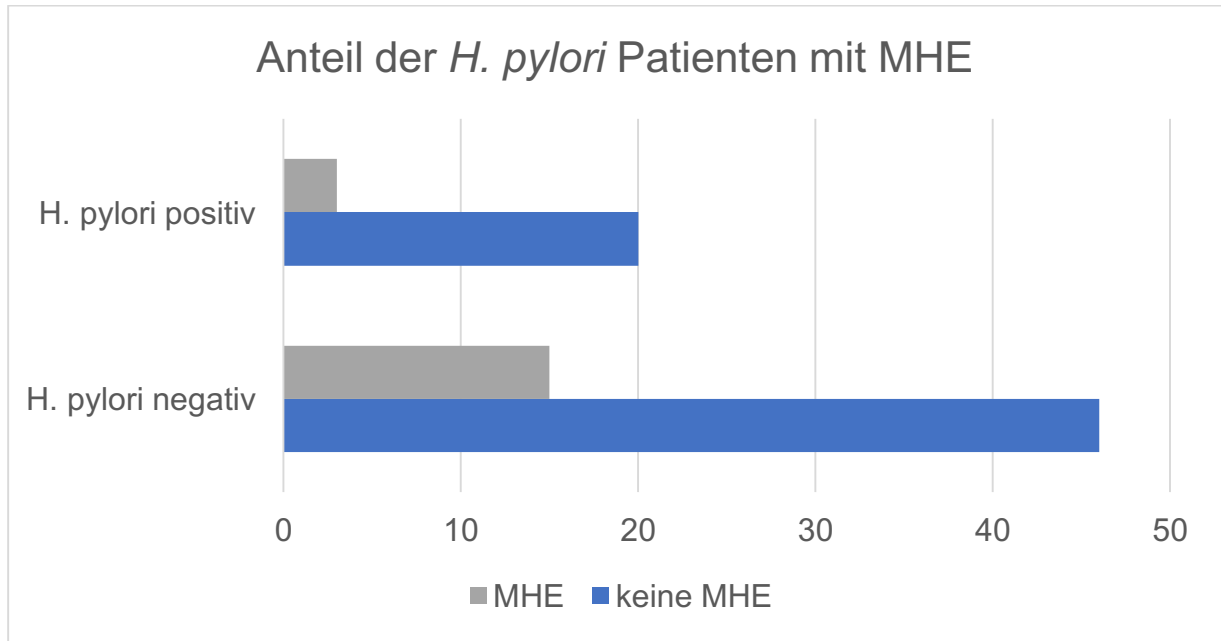


Abbildung 12: Anteil der *H. pylori* Patienten mit MHE (eigene Daten)

Hierbei leiden nur drei Patienten an einer MHE und einer *H. pylori* Infektion.

20 Patienten mit einer *H. pylori* Infektion haben keine MHE. 15 Patienten mit einer MHE leiden nicht an einer *H. pylori* Infektion und 46 Patienten haben weder eine *H. pylori* Infektion, noch eine MHE.

Wie bereits in Kapitel 3.2 beschrieben, sind 18 Patienten (21 %) positiv auf eine *H. pylori* Infektion getestet. 17 % dieser Patienten haben ebenfalls pathologische Ergebnisse sowohl in der CFF, als auch in der NCT erzielt. Tabelle 14 zeigt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Diagnose einer MHE und einer *H. pylori* Infektion gibt. Dabei ist es unerheblich, ob eine MHE durch die CFF allein, durch den NCT allein oder einer Kombination aus CFF und NCT diagnostiziert wurde. In der zusammenfassenden Tabelle 14 sind die Ergebnisse des Serumammoniaks, der CFF und der NCT in Beziehung zu einer *H. pylori* Infektion dargestellt.

Tabelle 14: Korrelation von NH<sub>4</sub>, CFF und NCT in Bezug zu *H. pylori* (eigene Daten)

	<b><i>H. pylori</i> positiv (n = 18)</b>	<b><i>H. pylori</i> negativ (n = 66)</b>	<b>Chi Quadrat Test (df)</b>	<b>P</b>	<b>OR für MHE (95% CI)</b>
<b>CFF ≥ 39 Hz</b>	14 (78%)	46 (70%)	0,453 (1)	0,501	0,657 (0,192 – 2,246)
<b>CFF &lt; 39 Hz</b>	4 (22%)	20 (30%)			
<b>NCT ≤ 30 s</b>	2 (11%)	21 (32%)	0,134	0,134	3,733 (0,786 – 17,741)
<b>NCT &gt; 30 s</b>	16 (89%)	45 (68%)			
<b>NH<sub>4</sub> ≤ 55,3 µmol/l</b>	12 (67%)	41 (62%)	0,125 (1)	0,723	0,820 (0,273 – 2,461)
<b>NH<sub>4</sub> &gt; 55,3 µmol/l</b>	6 (33%)	25 (38%)			
<b>CFF/ NCT normal</b>	15 (83%)	46 (70%)	0,373	0,373	0,460 (0,120 – 1,768)
<b>CFF/ NCT pathologisch</b>	3 (17%)	20 (30%)			

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen einer *H. pylori* Infektion und einer MHE bei Patienten mit Leberzirrhose.

Die MHE stellt bei Patienten mit Leberzirrhose eine beginnende kognitive Fehlfunktion dar, die potentiell reversibel ist. Daher ist es in höherem Maße bedeutsam, Therapiemöglichkeiten zu evaluieren, ein Fortschreiten der kognitiven Einschränkungen zu verhindern und sie zu reduzieren. Die Pathogenese der HE ist aufgrund ihrer Komplexität weitestgehend unverstanden, jedoch scheint Ammoniak eine Schlüsselrolle einzunehmen. Die Hyperammoniämie, die veränderte Neurotransmission und folglich die Astrozytenschwellung scheinen den Mittelpunkt in der Entstehung einer HE darzustellen (Román et al., 2011). Basierend auf dieser These beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem Einfluss von *H. pylori* auf den Serumammoniakspiegel und die MHE. Mit Hilfe der zytoplasmatischen Urease spaltet *H. pylori* Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid, wobei vermehrt Ammoniak produziert wird. Aufgrund der hohen Ureasekonzentration im *H. pylori* stellt sich die Frage, ob diese Mehrproduktion von Ammoniak einen signifikanten Einfluss auf die Pathogenese der MHE hat.

In diesem Rahmen wurden in dem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2014 84 Patienten mit Leberzirrhose und MHE in Beziehung zu einer bestehenden *H. pylori* Infektion untersucht. Die Seroprävalenz der *H. pylori* Infektion ist in dieser Studie mit 21 % als relativ gering einzustufen, verglichen mit anderen Studien der Universitätsklinik Magdeburg. Wex et al. konnten im Zeitraum von September 2009 bis August 2010 bei 2318 Patienten serologische Prävalenzen bis zu 45 % nachweisen (Wex et al., 2011).

Von den 84 untersuchten Probanden wiesen 18 Patienten einen positiven *H. pylori* Status auf, wobei hiervon 33 % gleichzeitig erhöhte Ammoniakspiegel im Blut hatten. Bei pathologischen Auffälligkeiten des NCT und der CFF wurde eine MHE diagnostiziert. Dementsprechend haben 27 % der Patienten (n=23) eine MHE. 21 % der Patienten haben eine *H. pylori* Infektion (n=18), wobei 22 % davon pathologische Ergebnisse in der Testung der CFF aufweisen. Allerdings haben nur 17 % der

*H. pylori* positiv getesteten Patienten insgesamt Testergebnisse, die eine MHE Diagnose erlauben würden. Die Prävalenz einer MHE zeigt keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit *H. pylori* Infektion oder ohne. Unabhängig davon ob eine MHE mittels CFF allein, NCT oder einer Kombination aus beiden diagnostiziert wird. *H. pylori* positiv getestete Patienten zeigen normale Serumammoniakspiegel in 67 % der Fälle, verglichen mit 62 % der *H. pylori* negativ getesteten Patienten. Das verdeutlicht, dass eine *H. pylori* Infektion keinen maßgeblichen Einfluss auf den Serumammoniakspiegel hat und somit scheint sie auch keinen signifikanten Effekt auf die kognitiven Funktionen bei Patienten mit Leberzirrhose zu haben.

Unter der Annahme, Ammoniak spiele eine Hauptrolle in der Pathogenese der HE bei Leberzirrhose, wurden viele Studien initiiert mit dem Ziel, *H. pylori* aufgrund der hohen Ureaseaktivität im Magen als Quelle erhöhter Serumammoniakspiegel zu untersuchen. Die Literatur hinsichtlich dieser Thematik ist sehr uneinheitlich. Die Methoden, das Design und die unterschiedliche Festlegung auf die Untersuchung einer HE oder einer MHE schwanken mitunter so sehr, dass diese Theorie bisher weder widerlegt, noch bestätigt werden kann. Während der Literaturrecherche konnten mehrere Studien identifiziert werden, die mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit übereinstimmen, dass eine *H. pylori* Infektion kein unabhängiger Risikofaktor für eine HE oder einer MHE ist. Konträr dazu stehen weitere Studien die einen Zusammenhang zwischen *H. pylori* und Serumammoniak gefunden haben und äußern, dass eine Eradikationstherapie einen positiven Einfluss auf den Verlauf und die Prognose einer HE und einer MHE hätte.

Die Studie, welche den Untersuchungsmethoden dieser Arbeit am nächsten kommt, ist die im Juni 2020 veröffentlichte Arbeit von Abid et al. Sie untersuchten 90 Patienten mit Leberzirrhose auf die Existenz von MHE, *H. pylori* und SIBO (small intestine bacterial overgrowth) mittels Atemtests, psychometrischen Tests und der CFF (Abid et al., 2020). Hierbei stellte sich heraus, dass 61,1 % der Untersuchten sowohl an einer *H. pylori* Infektion, als auch an einer MHE litten (Abid et al., 2020). Nach sechs wöchiger Therapie mittels Clarithromycin, Amoxicillin und einem PPI untersuchten sie die Patienten erneut und es zeigte sich, dass die Eradikationstherapie keinen signifikanten Einfluss auf die MHE ausübt, jedoch verbesserte sie sich bei suffizienter Behandlung der SIBO (Abid et al., 2020). Somit bestätigt dies die

Ergebnisse dieser Arbeit, dass *H. pylori* allein wenig Einfluss auf die MHE bei Patienten mit Leberzirrhose hat und andererseits bekräftigt sie die Theorie, dass serologisch erhöhte Ammoniakspiegel die Ausbildung einer MHE begünstigen und ihre Prognose verschlimmern könnten.

Andere Autoren führten ähnliche Untersuchungen zu der gleichen Thematik durch, wobei sie ebenfalls zu dem Ergebnis kamen, dass *H. pylori* allein keinen Einfluss auf eine HE hat. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer eingesetzten Methodik zur Detektion einer *H. pylori* Infektion und der Definition einer HE, wobei auf die MHE nicht explizit eingegangen wird. Calvet, Sändulache und Huber et al. beispielsweise detektieren eine *H. pylori* Infektion wie in der vorliegenden Arbeit mittels serologischer Untersuchung, jedoch wurde eine HE nur klinisch diagnostiziert. Sändulache und Calvet untersuchten ihre Patienten auf das Vorhandensein einer HE, wobei Calvet nur eine HE II° oder höher in ihre Studie inkludierten (Calvet et al., 2001; Sändulache & Stanciu, 2009). Die Prävalenz der *H. pylori* Infektion und HE bei Patienten mit Leberzirrhose waren annähernd gleich zu den Patienten ohne HE, sodass davon auszugehen ist, dass eine *H. pylori* Infektion keinen unabhängigen Risikofaktor für eine HE bei Patienten mit Leberzirrhose darstellt (Calvet et al., 2001; Sändulache & Stanciu, 2009).

Huber et al. untersuchten 132 Patienten mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt bezüglich einer *H. pylori* Infektion, Serumammoniak und einer HE (Huber et al., 2001). Auch hier wurde eine *H. pylori* Infektion mittels Serologie und die HE klinisch diagnostiziert, wobei eine positive *H. pylori* Serologie weder mit erhöhten Serumammoniakkonzentrationen, noch mit dem Status einer HE korrelierten (Huber et al., 2001).

Scotiniotis und Miquel et al. wiesen eine *H. pylori* Infektion mittels <sup>14</sup>C Harnstoff Atemtest nach, des Weiteren untersuchten beide die Patienten wie in der vorliegenden Arbeit explizit auf die Existenz einer MHE (Miquel et al., 2001; Scotiniotis et al., 2001). Scotiniotis et al. untersuchten 69 Patienten, von welchen 27 an einer MHE litten und 14 an einer *H. pylori* Infektion (Scotiniotis et al., 2001). Die MHE diagnostizierten sie anhand einer Testbatterie aus vier verschiedenen psychometrischen Tests, jedoch konnten auch sie keinen signifikanten



Zusammenhang zwischen einer MHE und einer *H. pylori* Infektion finden (Scotiniotis et al., 2001).

Miquel et al. untersuchten im September 2001 die Auswirkung einer *H. pylori* Eradikationstherapie bei 37 Patienten mit einer Leberzirrhose auf eine MHE (Miquel et al., 2001). Eine MHE wurde hierbei mittels NCT und eines elektrophysiologischen Tests diagnostiziert, wenn beide oder einer der beiden Testverfahren pathologische Ergebnisse aufwiesen (Miquel et al., 2001). Die Serumammoniakwerte waren sowohl bei den *H. pylori* positiven als auch negativen Patienten hoch (Miquel et al., 2001). Jedoch konnte eine Eradikationstherapie weder eine Senkung der Serumammoniakwerte, noch eine Verbesserung der MHE induzieren (Miquel et al., 2001). Somit kamen sie zu dem Schluss, dass eine *H. pylori* Infektion weder Einfluss auf die Serumammoniakwerte noch auf eine MHE bei Patienten mit einer Leberzirrhose hat (Miquel et al., 2001).

Weitere Autoren diagnostizierten gastroscopisch und mittels Urease Schnelltest eine aktive *H. pylori* Infektion, was methodisch durch die Serologie nicht möglich ist.

Kini et al. untersuchten 2001 58 Patienten mittels einer Testbatterie aus vier psychometrischen Testverfahren auf die Existenz einer MHE (Kini et al., 2001). Durch die Entnahme von Magenbiopsien diagnostizierten sie eine aktive *H. pylori* Infektion und in einer Blutentnahme wurden die Ammoniakspiegel detektiert (Kini et al., 2001). Die Ergebnisse der Blutentnahmen waren sowohl in den *H. pylori* positiv als auch in den negativ getesteten Patienten ähnlich und auch die psychometrischen Testergebnisse konnten keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit oder ohne eine *H. pylori* Infektion aufzeigen (Kini et al., 2001).

Auch Rekha et al. konnten 2007 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer bestehenden *H. pylori* Infektion, erhöhten Ammoniakkonzentrationen im Blut und einer MHE finden (Rekha et al., 2007). Hier wurden 47 Patienten eingeschlossen und die MHE klinisch mittels psychometrischen Testverfahren und einer EEG-Untersuchung diagnostiziert (Rekha et al., 2007). Es zeigten sich hierbei weder signifikante Unterschiede der Serumammoniakspiegel bei Patienten mit oder ohne eine *H. pylori*

Infektion, noch in den unterschiedlichen Child-Pugh-Klassen der Leberzirrhose (Rekha et al., 2007).

Des Weiteren haben auch Váscónez und Chakrabarti et al. den Zusammenhang einer bestehenden *H. pylori* Infektion auf die Konzentration von Ammoniak im Blut bei Patienten mit Leberzirrhose und einer HE untersucht, wobei sie ebenfalls zwischen einer HE und einer MHE unterschieden (Chakrabarti et al., 2002; Váscónez et al., 1999).

Chakrabarti et al. untersuchten zusätzlich die Ammoniakkonzentrationen im Magensaft, wobei keiner der beiden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion und den Serumammoniakkonzentrationen finden konnte (Chakrabarti et al., 2002; Váscónez et al., 1999). Chakrabarti et al. konnten zwar zeigen, dass die Ammoniakkonzentrationen im Magen bei *H. pylori* positiven Patienten deutlich höher ist, als bei den *H. pylori* negativen Patienten, jedoch sind sie zu gering, um einen signifikanten Einfluss auf das Serumammoniak zu haben (Chakrabarti et al., 2002). Váscónez et al. untersuchten insgesamt 62 Patienten, von welchen 32 Patienten einen positiven *H. pylori* Status aufwiesen (Váscónez et al., 1999). Die positiv getesteten Patienten erhielten eine einwöchige Eradikationstherapie bestehend aus Clarithromycin und Omeprazol mit anschließender Reevaluierung bezüglich den Serumammoniakkonzentrationen, dem neurologischen Status und der *H. pylori* Infektion (Váscónez et al., 1999). Die Eradikationstherapie war bei 25 Patienten erfolgreich, allerdings zeigten sich weder bei den *H. pylori* positiv getesteten, noch bei den negativ getesteten Patienten signifikante Unterschiede bezüglich den Serumammoniakkonzentrationen und dem Status der MHE (Váscónez et al., 1999).

Zullo et al. haben 1999 bei 47 Patienten ebenfalls Gastroskopien, Laborkontrollen und psychometrische Testverfahren durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion, Serumammoniak und einer MHE zu finden (Zullo et al., 1999). Sie unterteilten die Patienten bezüglich der Gabe von Lactulose in zwei Gruppen, wobei die *H. pylori* positiv getesteten Patienten eine zweiwöchige Antibiotikatherapie mit Amoxicillin und Omeprazol erhielten (Zullo et al., 1999). Nach sechs bis acht Wochen wiederholten sie ihre Testverfahren, konnten allerdings keine signifikante

Kausalität zwischen *H. pylori*, Serumammoniak und einer MHE feststellen (Zullo et al., 1999).

Die Ergebnisse dieser Arbeiten stimmen mit der vorliegenden Arbeit insofern überein, als dass die produzierte Menge an Ammoniak durch die Ureaseaktivität im *H. pylori* nicht ausreichend ist, um den Serumammoniakspiegel und somit die Prognose einer HE bzw. einer MHE zu beeinflussen. Allerdings stehen diese konträr zu anderen Studienergebnissen.

Mehrere Autoren beschrieben einen Zusammenhang zwischen einer *H. pylori* Infektion, erhöhten Serumammoniaklevel und einer MHE bzw. HE. Dasani und Abdel-Hady et al. beispielsweise führten neben einer Gastroskopie und Probenentnahme zur Bestimmung einer aktiven *H. pylori* Infektion unterschiedliche psychometrische Testverfahren, EEG-Untersuchungen und klinische Testverfahren durch (Abdel-Hady et al., 2007; Dasani et al., 1998).

Dasani führte des Weiteren bei Grenzfällen in den psychometrischen Testverfahren elektrophysiologische Tests durch (Dasani et al., 1998). Insgesamt untersuchten sie 55 männliche Patienten mit einer Leberzirrhose auf die Existenz einer *H. pylori* Infektion und einer HE, wobei nur zwischen enzephalopathisch und nicht enzephalopathisch unterschieden wurde (Dasani et al., 1998). Es gab keine explizite Gradunterteilung der verschiedenen HE-Stadien. Nach der Eradikationstherapie, bestehend aus einer zweiwöchigen Therapie mit Amoxicillin und Omeprazol, verbesserten sich die Resultate der psychometrischen Testverfahren deutlich, sodass Dasani et al. davon ausgehen, dass *H. pylori* durchaus einen Effekt auf eine MHE haben könnte (Dasani et al., 1998).

Signifikant erhöhte Serumammoniakwerte bei *H. pylori* positiven Patienten im Gegensatz zu negativen Patienten fanden auch Abdel-Hady et al. in allen drei Child Stadien der Leberzirrhose (Abdel-Hady et al., 2007). Sie untersuchten 60 Zirrhosepatienten auf eine MHE, Serumammoniak und einer *H. pylori* Infektion (Abdel-Hady et al., 2007). Nach einer Eradikationstherapie, bestehend aus Amoxicillin, Metronidazol und Omeprazol für insgesamt zwei Wochen, zeigten sich nicht nur deutliche Verbesserungen in den Ergebnissen der NCT, sondern auch die

Serumammoniaklevel waren deutlich regredient, sodass sie davon ausgehen, dass eine Eradikationstherapie die Serumammoniakwerte senken und die Prognose einer MHE verbessern (Abdel-Hady et al., 2007). Allerdings muss angemerkt werden, dass *H. pylori* nur einen Teil der ammoniakproduzierenden Bakterien des Magen-Darm-Traktes ausmacht und eine Eradikationstherapie unspezifisch das gesamte intestinale Mikrobiom beeinflusst. Somit verbleibt unklar, ob die Senkung der Serumammoniakwerte auf die Eradikation des *H. pylori* oder eher auf eine unspezifische Wirkung des gesamten Mikrobioms zurückzuführen ist.

Eine Verbesserung in den psychometrischen Testverfahren, eine Senkung der Serumammoniaklevel und damit einhergehend eine Verbesserung der MHE nach einer Eradikationstherapie bei *H. pylori* positiven Patienten konnten auch Chen, Shavakhi und Agrawal et al. in ihren Untersuchungen verzeichnen (Chen et al., 2008; Shavakhi et al., 2008; Agrawal et al., 2011).

Chen et al. haben hierbei 457 Patienten mit einer Leberzirrhose auf den *H. pylori* Infektionsstatus, die Serumammoniaklevel und einer HE untersucht, wobei auch sie zwischen einer bestehenden HE, keiner HE und der subklinischen Form der HE unterschieden (Chen et al., 2008). Sie konnten aufzeigen, dass bei den *H. pylori* positiv getesteten Patienten die Serumammoniaklevel signifikant höher waren gegenüber den negativ getesteten Patienten (58,5 % vs. 30,6 %,  $P < 0,01$ ) und nach einer Eradikationstherapie die HE Raten signifikant sanken (Chen et al., 2008). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine Eradikationstherapie das gesamte intestinale Mikrobiom beeinflusst und somit die Effektstärke allein durch die *H. pylori* Eradikation nicht beurteilt werden kann.

Shavakhi et al. untersuchten 42 Zirrhosepatienten auf den *H. pylori* Infektionsstatus und den Grad einer HE (Shavakhi et al., 2008). Auf die subklinische Form der HE wurde hierbei nicht explizit eingegangen. Die Patienten mit einem positivem *H. pylori* Infektionsstatus erhielten für 10 Tage eine Antibiotikatherapie mit Amoxicillin, Azithromycin, Bismuth und Omeprazol, wohingegen die Patienten mit einem negativen *H. pylori* Status einer Therapie mit Lactulose, Metronidazol und einer proteinarmen Diät behandelt wurden (Shavakhi et al., 2008). Sie konnten eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse in der NCT ( $P = 0,038$ ) und dem Grad der

Enzephalopathie ( $P=0,023$ ) nach den jeweiligen Therapien nachweisen, sodass angenommen werden kann, dass eine Eradikationstherapie einen positiven Einfluss auf die Prognose einer HE haben könnte (Shavakhi et al., 2008).

Agrawal et al. untersuchten 65 Patienten mit einer Leberzirrhose auf das Vorhandensein einer MHE, den Serumammoniakwerten und einer *H. pylori* Infektion, wobei die Patienten mit einer MHE, unabhängig vom *H. pylori* Infektionsstatus, einer einwöchigen medikamentösen Therapie (Lactulose, Clarithromycin, Lansoprazol und Tinidazol) unterzogen wurden (Agrawal et al., 2011). 54 % der 65 untersuchten Patienten litten an einer MHE, wobei keine signifikante Beziehung zwischen der MHE und Alter, Geschlecht, Child-Pugh-Stadium und/ oder Ätiologie der Leberzirrhose bestand (Agrawal et al., 2011). Allerdings zeigte sich eine signifikante Relation der MHE positiv getesteten Patienten zu jenen, die zusätzlich an einer *H. pylori* Infektion litten ( $P<0,001$ ) und die Patienten mit einer MHE wiesen weiterhin signifikant erhöhte Serumammoniaklevel auf ( $P<0,001$ ) (Agrawal et al., 2011). Nach einwöchiger Eradikationstherapie zeigten sich deutliche Verbesserungen in den psychometrischen Tests, signifikante Reduktionen der Serumammoniakkonzentrationen und 15 (43 %) der 35 Patienten mit einer MHE wiesen nach der Therapie keine MHE mehr auf (Agrawal et al., 2011). Ursprünglich erwarteten sie eine Reduktion der Serumammoniakkonzentrationen sowohl bei *H. pylori* positiv, als auch negativ getesteten Patienten im Sinne einer Modifikation des gesamten intestinalen Mikrobioms (Agrawal et al., 2011). Allerdings zeigten sich verstärkt Senkungen der Serumammoniaklevel in den *H. pylori* positiv getesteten Patienten, als den negativen, sodass sie davon ausgehen, dass eine *H. pylori* Infektion wenigstens teilweise die serologischen Ammoniakkonzentrationen beeinflussen (Agrawal et al., 2011)

27 männliche Patienten wurden 2001 von Demirtürk et al. bezüglich des *H. pylori* Status, einer MHE und den Serumammoniakwerten untersucht (Demirtürk et al., 2001). Der *H. pylori* Infektionsstatus wurde histologisch mit Hilfe gastroscopischer Biopsien aus Antrum, Fundus und Corpus und Urease Schnelltest detektiert (Demirtürk et al., 2001). Des Weiteren wurde Magensaft entnommen zur Messung der gastralen Ammoniakkonzentrationen, Blutentnahmen durchgeführt sowie neurologische Untersuchungen, EEGs und visuell evozierte Potentiale (VEP) getestet, um eine MHE zu diagnostizieren (Demirtürk et al., 2001). Alle Patienten litten an einer

*H. pylori* Infektion und erhielten eine Antibiose über 10 Tage mit Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin (Demirtürk et al., 2001). Ein Monat nach Beendigung der Eradikationstherapie wurden alle Tests wiederholt, wobei 12 % der Patienten (n=3) nach wie vor einen positiven *H. pylori* Status aufwiesen und somit von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen wurden (Demirtürk et al., 2001). Bei den übrigen Patienten zeigten sich zwar signifikante Senkungen der serologischen und gastrischen Ammoniakkonzentrationen ( $P=0,05$ ), jedoch hatte es keinen Einfluss auf eine MHE (Demirtürk et al., 2001).

Bei Betrachtung der Ergebnisse in dieser Arbeit wird auffällig, dass durch den NCT bedeutend mehr Patienten (n=61) mit einer MHE detektiert werden, als durch die CFF (n=24) allein. Es besteht zwar ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der CFF und der NCT ( $P=0,003$ ), allerdings zeigte sich keine Signifikanz zwischen einer Diagnostik der MHE mittels NCT allein und einer *H. pylori* Infektion. Der NCT ist durch Alter und Bildungsstand der Patienten beeinflussbar, je älter der Patient und je niedriger dessen Bildungsstand ist, desto länger benötigen die Patienten den NCT durchzuführen (Zhong et al., 2001). Weiterhin ist die Sensitivität mit 87 % relativ gering, obwohl er mit 94 % eine sehr gute Spezifität hat (Zhong et al., 2001).

Sechs weitere Autoren detektierten eine MHE mittels psychometrischen Testverfahren. Zullo, Scotiniotis und Kini et al. erhielten, wie oben bereits beschrieben ebenfalls das Resultat, dass eine *H. pylori* Infektion keinen Einfluss auf eine MHE habe (Kini et al., 2001; Scotiniotis et al., 2001; Zullo et al., 1999). Shavakhi, Agrawal und Chen et al. haben eine HE ebenfalls nur mittels psychometrischer Testverfahren diagnostiziert, kamen aber auf das Ergebnis, dass eine Eradikationstherapie und damit eine *H. pylori* Infektion doch Einfluss auf eine MHE hätte, wobei Shavakhi nicht explizit auf eine MHE einging (Agrawal et al., 2011; Chen et al., 2008; Shavakhi et al., 2008).

Die Kritische Flimmerfrequenz hingegen ist unabhängig von Alter und Bildungsstand, hat allerdings mit 37 % ebenfalls eine schlechte Sensitivität und mit 89 % eine sehr gute Spezifität (Kircheis et al., 2014). Dasani, Demirtürk und Miquel et al. haben auch auf ein zusätzliches neurophysiologisches Verfahren zur Detektion einer MHE zurückgegriffen. Mit visuellen Stimuli arbeiteten Demirtürk et al., jedoch nutzten sie die visuellen Stimuli zur Beurteilung evozierter Potentiale (Demirtürk et al., 2001). Miquel

et al. arbeiteten mit dem P300 Test, welcher ähnlich wie die CFF die Reaktionsgeschwindigkeit auf einen Stimulus misst, jedoch nicht visuell, sondern in diesem Fall auditiv (Miquel et al., 2001). Dasselbe Verfahren verwendeten Dasani et al. an, jedoch wurde es nur angewandt, wenn die Ergebnisse der psychometrischen Testverfahren nicht eindeutig waren (Dasani et al., 1998). Demirtürk und Miquel et al. erhielten unterschiedliche Resultate und Dasani et al. machten keine spezifische Aussage bzgl. einer Beziehung zwischen einer *H. pylori* Infektion und dem neurophysiologischen Testverfahren (Dasani et al., 1998; Demirtürk et al., 2001; Miquel et al., 2001).

Auf das EEG als Variante zur Diagnosefindung der MHE griffen auch Chen, Abdel-Hady, Rekha und Vásconez zurück, wobei das Ergebnis allerdings, wie oben beschrieben, unterschiedlich ausfiel (Vásconez et al., 1999; Abdel-Hady et al., 2007; Rekha et al., 2007; Chen et al., 2008). Unabhängig von den jeweiligen Ergebnissen unterscheiden sich die Strategien zur Detektion einer MHE so sehr, dass sie durch die Diversität ihre Vergleichbarkeit verlieren, welche zur Ermittlung von Standards und Richtlinien dringend benötigt würden, um effiziente Empfehlungen zur Diagnostik der MHE geben zu können.

Ein anderer Ansatz den Einfluss einer bestehenden *H. pylori* Infektion auf eine MHE zu untersuchen, besteht in der Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Magensaft verglichen mit den serologischen Ammoniakkonzentrationen und einer *H. pylori* Infektion. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $P=0,723$ ) zwischen einer *H. pylori* Infektion und einer Erhöhung des Serumammoniakspiegels.

Quero, Demirtürk und Miyaji et al. beispielsweise untersuchten den Zusammenhang zwischen der Hyperammoniämie, gastralen Ammoniakkonzentrationen und einer *H. pylori* Infektion (Demirtürk et al., 2001; Miyaji et al., 1997; Quero et al., 1995).

Miyaji et al. untersuchten insgesamt 50 Patienten mit Leberzirrhose und Hyperammoniämie auf *H. pylori* (24 positiv, 26 negativ), wobei der Fokus ihrer Arbeit auf der Behandlung der Hyperammoniämie liegt (Miyaji et al., 1997). Vor der Eradikationstherapie bekamen zunächst alle Patienten für zwei Wochen Kanamycin,

um den Effekt der intestinalen ammoniakproduzierenden Bakterien zu reduzieren, anschließend erhielten sie eine Kombinationstherapie aus Lactulose, einer proteinarmen Diät und eine intravenöse Lösung kurzkettiger Aminosäuren zur Behandlung der Hyperammoniämie (Miyaji et al., 1997). Danach wiesen noch 18 Patienten erhöhte Ammoniakkonzentrationen auf, wobei hiervon 12 *H. pylori* positiv und sechs *H. pylori* negativ waren, woraufhin alle die Eradikationstherapie bestehend aus Lansoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin oder Metronidazol für zwei Wochen erhielten (Miyaji et al., 1997). Vier Wochen nach Beendigung der Eradikationstherapie wurden die gastroscopischen und serologischen Untersuchungen zur Evaluierung des *H. pylori* Status und der Ammoniakkonzentrationen im Magensaft und im Blut wiederholt (Miyaji et al., 1997). Zur besseren Darstellung wurden sie in drei Gruppen unterteilt: in Gruppe I waren sechs Patienten mit einer diffusen Verteilung des *H. pylori*, Gruppe II bestand aus ebenfalls sechs Patienten mit einer regionalen Verteilung von *H. pylori* und Gruppe III mit den letzten sechs Patienten, die einen negativen *H. pylori* Status aufwiesen (Miyaji et al., 1997). In Gruppe I konnten sowohl nach vier, als auch nach 12 Wochen signifikant gesunkene Ammoniakkonzentrationen sowohl serologisch als auch gastral nachgewiesen werden ( $P=0,038$ ). In den Gruppen II und III konnten zwar signifikante Reduktionen der Ammoniakkonzentrationen nach der konventionellen Behandlung der Hyperammoniämie gezeigt werden ( $P=0,02$  und  $P=0,036$ ), allerdings übte die Eradikationstherapie nur einen geringen Effekt auf die Ammoniakkonzentrationen aus (Miyaji et al., 1997). Ob hierbei die Serumammoniaklevel gesenkt wurden, weil explizit der *H. pylori* eradiziert wurde oder andere ammoniakproduzierende Bakterienstämme, lässt sich aufgrund der komplexen Wirkung der verschiedenen Medikamente auf das gesamte intestinale Mikrobiom nicht sagen.

Quero et al. untersuchten 1995 ebenfalls den Effekt einer Eradikationstherapie bei *H. pylori* positiven Patienten auf die Hyperammoniämie, wobei sie zunächst eine Senkung des Serumammoniaks verzeichneten. (Quero et al., 1995). Jedoch stiegen die Blutammoniakwerte nach zwei Monaten wieder auf das vorangegangene erhöhte Level an, sodass sie eher einen unspezifischen Effekt der Antibiotika auf das gesamte Mikrobiom suggerierten (Quero et al., 1995).



Wie oben bereits beschrieben haben auch Demirtürk et al. Ammoniakkonzentrationen im Magensaft vor und nach einer Eradikationstherapie untersucht und ebenfalls eine signifikante Senkung der Ammoniakkonzentrationen feststellen können (Demirtürk et al., 2001). Ob die sinkenden Ammoniakkonzentrationen allerdings allein auf die Eradikation des *H. pylori* oder aufgrund des komplexen Einflusses der Antibiotika auf die gesamte intestinale Flora zurückzuführen sind, ist ungewiss.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass sowohl in der vorliegenden Arbeit, als auch bei Calvet et al. der *H. pylori* Infektionsstatus nur serologisch untersucht wurde (Calvet et al., 2001). Calvet et al. determinierten, dass ein positiver serologischer Nachweis ohne vorangegangene Eradikationstherapie als aktive Infektion zu werten sei, im Sinne der Insuffizienz einer spontanen Regression (Calvet et al., 2001). Allerdings wurde in der neuen Leitlinie aus 2022 festgelegt, dass außer bei einem positiven kulturellen Nachweis, einem zusätzlichen Vorliegen eines Ulcus duodeni und einem histologischen Nachweis in Kombination mit einer Gastritis, zwei verschiedene Testverfahren durchzuführen sind (Fischbach et al., 2022).

Die Frage, ob eine Eradikationstherapie bei Patienten mit Leberzirrhose, einer HE und einer *H. pylori* Infektion sinnvoll wäre, oder nicht, muss aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden. Einen Vorteil für die Therapie einer HE konnten weder die vorliegenden Studien noch eine Vielzahl anderer Arbeiten zeigen, denn der Einfluss von *H. pylori* auf die Pathogenese der HE scheint eher gering zu sein. Unabhängig von der Prävention gastroduodener Komplikationen durch eine *H. pylori* Infektion könnte eine Antibiotikatherapie für die kognitiven Funktionen bei Patienten mit Leberzirrhose durch die Modulation des intestinalen Mikrobioms im Gesamten eine Stoßrichtung weiterer lohnender Untersuchungen in Zukunft sein.

Die genaue Pathogenese der HE ist weiterhin ungeklärt. Ammoniak scheint im Mittelpunkt der Pathophysiologie der HE zu stehen, doch die Existenz einer *H. pylori* Infektion mit seiner erhöhten Ureaseaktivität und somit erhöhter Ammoniakproduktion hat in dieser wie in zahlreichen anderen Studien einen geringen Einfluss auf die Serumammoniakspiegel und einer MHE. Dementsprechend ist es erforderlich die pathophysiologischen Mechanismen einer HE weiter zu erforschen und besser zu

verstehen, um eine Progredienz der Komplikationen der Leberzirrhose zu verhindern, neue Therapiemöglichkeiten zu finden und Bestehende zu verbessern.

Weiterhin wäre es bedeutsam für die MHE klinische Standards zur Diagnostik zu definieren, sodass sie frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden kann. Durch klare Definitionen der MHE können klinische Studien diesbezüglich einheitlicher und vergleichbarer durchgeführt und somit Therapiemaßnahmen deutlich verbessert werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Prävalenz einer Leberzirrhose in Europa ist mit 1-2 % weit verbreitet. Die HE als Folge der Leberzirrhose lässt sich in vier unterschiedliche Schweregrade einteilen, wobei die MHE *per definitionem* durch klinische Beobachtung nicht nachweisbar ist. Bei Funktionseinschränkung der Leber in Bezug auf die Detoxifikation fällt vermehrt Ammoniak an. Diese erhöhten Ammoniakkonzentrationen sind intrazerebral nachweisbar und damit vermutlich ursächlich für die neuronalen Veränderungen. Zur Folge der erhöhten intrazerebralen Ammoniakkonzentrationen kommt es zu einem „low-grade“ - Ödem, welches u. a. für die klinische Symptomatik der HE verantwortlich sein kann.

Des Weiteren leidet ca. die Hälfte der gesamten Weltbevölkerung an einer Infektion mit dem *H. pylori*. Mit Hilfe der zytoplasmatischen Urease kann das *H. pylori* Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid spalten und sich somit, geschützt in einem basischen Mikromilieu, im Magen einnisten.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden *H. pylori* Infektion, erhöhten Serumammoniakwerten und einer MHE untersucht. 84 Patienten wurden hierfür auf die Existenz einer *H. pylori* Infektion, einer MHE und auf Blutammoniakwerte untersucht. Dabei zeigt sich, dass keine signifikante Beziehung zwischen einer *H. pylori* Infektion und etwaigen Konzentrationserhöhungen des Serumammoniaks besteht. Weiterhin konnte auch kein Zusammenhang einer *H. pylori* Infektion und einer vorliegenden MHE gesehen werden. Basierend auf der Annahme, dass Ammoniak die Hauptrolle in der Pathophysiologie der Entstehung einer HE einnimmt, spielt eine Infektion mit *H. pylori* vermutlich keine Rolle.

## Literaturverzeichnis

1. © Statistisches Bundesamt, W., *Statistisches Bundesamt Deutschland—GENESIS-Online*, [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=05A899A3399BC970CA986814C3B286A8.tomcat\\_GO\\_1\\_3?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1487077260838&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23211-0001&auswahltext=%23Z-01.01.2015%23STODUR1-TODESURS57%2CTODESURS56&werteabruf=Werteabruf](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=05A899A3399BC970CA986814C3B286A8.tomcat_GO_1_3?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1487077260838&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23211-0001&auswahltext=%23Z-01.01.2015%23STODUR1-TODESURS57%2CTODESURS56&werteabruf=Werteabruf), Zugriff: 14.02.2017, 14:04Uhr
  
2. Abdel-Hady, H., Zaki, A., Badra, G., Lotfy, M., Selmi, C., Giorgini, A., El-Sayed, M., & Badr, R.: Helicobacter pylori infection in hepatic encephalopathy: Relationship to plasma endotoxins and blood ammonia. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 37(12), pp: 1026–1033. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00146.x>, (2007).
  
3. Abid, S., Kamran, M., Abid, A., Butt, N., Awan, S., & Abbas, Z.: Minimal Hepatic Encephalopathy: Effect of H. pylori infection and small intestinal bacterial overgrowth treatment on clinical outcomes. *Scientific Reports*, 10, p: 10079. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67171-7>, (2020).
  
4. Agrawal, A., Gupta, A., Chandra, M., & Koowar, S.: Role of Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy and effect of its eradication. *Indian Journal of Gastroenterology*, 30(1), p: 29. <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0087-7>, (2011).
  
5. Albrecht, J., & Dolińska, M.: Glutamine as a pathogenic factor in hepatic encephalopathy. *Journal of Neuroscience Research*, 65(1), pp: 1–5. <https://doi.org/10.1002/jnr.1121>, (2001).
  
6. Albrecht, J., & Norenberg, M. D.: Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 44(4), pp: 788–794. <https://doi.org/10.1002/hep.21357>, (2006).
  
7. Bai, M., Yang, Z., Qi, X., Fan, D., & Han, G.: L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(5), pp: 783–792. <https://doi.org/10.1111/jgh.12142>, (2013).

8. Bajaj, J. S.: Review article: Potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43 Suppl 1, pp: 11–26. <https://doi.org/10.1111/apt.13435>, (2016).
9. Bajaj, J. S., Saeian, K., Schubert, C. M., Hafeezullah, M., Franco, J., Varma, R. R., Gibson, D. P., Hoffmann, R. G., Stravitz, R. T., Heuman, D. M., Sterling, R. K., Shiffman, M., Topaz, A., Boyett, S., Bell, D., & Sanyal, A. J.: Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 50(4), pp: 1175–1183. <https://doi.org/10.1002/hep.23128>, (2009).
10. Banatvala, N., Mayo, K., Megraud, F., Jennings, R., Deeks, J. J., & Feldman, R. A.: The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *The Journal of Infectious Diseases*, 168(1), pp: 219–221. <https://doi.org/10.1093/infdis/168.1.219>, (1993).
11. Bass, N. M., Mullen, K. D., Sanyal, A., Poordad, F., Neff, G., Leevy, C. B., Sigal, S., Sheikh, M. Y., Beavers, K., Frederick, T., Teperman, L., Hillebrand, D., Huang, S., Merchant, K., Shaw, A., Bortey, E., & Forbes, W. P.: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 362(12), pp: 1071–1081. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907893>, (2010).
12. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.-C., & Roudot-Thoraval, F.: The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*, 58(3), pp: 593–608. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>, (2013).
13. Butterworth, R. F.: Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 32, pp: 171–180. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80424-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80424-9), (2000).
14. Butterworth, R. F., & McPhail, M. J. W.: L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs*, 79(Suppl 1), pp: 31–37. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1024-1>, (2019).
15. Calvet, X., Nogueras, C., Roqué, M., & Sanfeliu, I.: *Helicobacter pylori* is not a risk factor for hepatic encephalopathy. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 33(5), pp: 414–419. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80013-x](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80013-x), (2001).

16. Carter, F., Seaton, T., Yuan, Y., & Armstrong, D.: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in the Bahamas. *The West Indian Medical Journal*, 61(7), pp: 698–702, (2012).
17. Chakrabarti, P., Zullo, A., Hassan, C., Pandit, A., Chowdhury, A., Santra, A., Hazra, B., Morini, S., & Roy, T.: *Helicobacter pylori*, gastric juice, and arterial ammonia levels in patients with cirrhosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 34(5), pp: 578–581. <https://doi.org/10.1097/00004836-200205000-00020>, (2002).
18. Chen, S.-J., Wang, L.-J., Zhu, Q., Cai, J.-T., Chen, T., & Si, J.-M.: Effect of *H pylori* infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(12), pp: 1914–1918. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1914>, (2008).
19. Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W., & Moss, S. F.: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(2), pp: 212–239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>, (2017).
20. Child, C. G., & Turcotte, J. G. *Surgery and portal hypertension* (Bd. 1), Saunders, pp: 1-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>, (1964).
21. Ciećko-Michalska, I., Szczepanek, M., Słowik, A., & Mach, T.: Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/642108>, (2012).
22. Clemmesen, J. O., Larsen, F. S., Kondrup, J., Hansen, B. A., & Ott, P.: Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*, 29(3), pp: 648–653. <https://doi.org/10.1002/hep.510290309>, (1999).
23. Córdoba, J.: New assessment of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 54(5), pp: 1030–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.015>, (2011).
24. Craanen, M. E., Dekker, W., Blok, P., Ferwerda, J., & Tytgat, G. N.: Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: An endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut*, 33(1), pp: 16–20. <https://doi.org/10.1136/gut.33.1.16>, (1992).

25. Dalal, R., McGee, R. G., Riordan, S. M., & Webster, A. C.: Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD008716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008716.pub3>, (2017).
26. Dasani, B. M., Sigal, S. H., & Lieber, C. S.: Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: The role of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 93(5), pp: 726–731. [https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.214\\_a.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.214_a.x), (1998).
27. Demirtürk, L., Yazgan, Y., zci, O., Ozel, M., Toğrol, E., Gültepe, M., Gürbüz, A. K., & Yildirim, S.: The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric juice and blood ammonia concentrations and on visual evoked potentials in cirrhotics. *Helicobacter*, 6(4), pp: 325–330. <https://doi.org/10.1046/j.1083-4389.2001.00039.x>, (2001).
28. Dhiman, R. K., Kurmi, R., Thumburu, K. K., Venkataramarao, S. H., Agarwal, R., Duseja, A., & Chawla, Y.: Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(8), pp: 2381–2390. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1249-7>, (2010).
29. Doenges, J. L.: Spirochetes in Gastric Glands of *Macacus rhesus* and Humans without Definite History of Related Disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 38(4), pp: 536–538. <https://doi.org/10.3181/00379727-38-9924P>, (1938).
30. Dyson, M. C., Eaton, K. A., & Chang, C.: *Helicobacter* spp. In Wild Mice (*Peromyscus leucopus*) Found in Laboratory Animal Facilities. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 48(6), pp: 754–756, (2009).
31. Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., & Blei, A. T.: Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35(3), pp: 716–721. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>, (2002).
32. Fischbach, W., Bornschein, J., Hoffmann, J. C., Koletzko, S., Link, A., Macke, L., Malfertheiner, P., Schütte, K., Selgrad, D.-M., Suerbaum, S., & Schulz, C.: *Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungsund Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*, (2022).

33. Franck, C., Hoffmann, A., Link, A., Schulz, C., Wuttig, K., Becker, E., Heim, M., Venerito, M., & Malfertheiner, P.: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany-A region at intermediate risk for gastric cancer. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 55(7), pp: 653–656. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106311>, (2017).
34. Freedberg, A. S., & Barron, L. E.: The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *The American Journal of Digestive Diseases*, 7(10), pp: 443-445. <https://doi.org/10.1007/BF02997393>, (1940).
35. Gerbes, A. L., Labenz, J., Appenrodt, B., Dollinger, M., Gundling, F., Gülberg, V., Holstege, A., Lynen-Jansen, P., Steib, C. J., Trebicka, J., Wiest, R., Zipprich, A., Collaborators:, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V./Bundesverband deutscher Pathologen e.V. (DGP/BDP), Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG), Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR), ... Lebertransplantierte Deutschland e.V.: Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57(05), pp: 611–680. <https://doi.org/10.1055/a-0873-4658>, (2019).
36. Gluud, L. L., Vilstrup, H., & Morgan, M. Y.: Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(3), pp: 908–922. <https://doi.org/10.1002/hep.28598>, (2016).
37. Göke, B., Arnold, R., Eissele, R., Frank, M., Göke, R., Hermann-Rinke, C., Katschinski, M., Klein, M., Koop, H., Mönnikes, H., Printz, H., Simon, B., Wagner, A. C. C., & Wolf, M.: *Gastroenterologie systematisch* (1. Aufl.). UNI-MED, (1999).
38. Goodwin, S. S., Armstrong, J. A., Chilvers, T., Peters, M., Collins, M. D., Sly, L., McConnell, W., & Harper, W. E. S.: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. Nov. As *Helicobacter pylori* comb. Nov. And *Helicobacter mustelae* comb. Nov., Respectively. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 39(4), pp: 397–405, (1989).
39. Goyal, O., Sidhu, S. S., & Kishore, H.: Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis- how long to treat? *Annals of Hepatology*, 16(1), pp: 115-122. <https://doi.org/10.5604/16652681.1226822>, (2017).



40. Graham, D. Y., & Fischbach, L.: Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 59(8), pp: 1143–1153. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.192757>, (2010).
41. Graham, D. Y., Malaty, H. M., Evans, D. G., Evans, D. J., Klein, P. D., & Adam, E.: Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology*, 100(6), pp: 1495–1501. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90644-z](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90644-z), (1991).
42. Groeneweg, M., Quero, J. C., De Bruijn, I., Hartmann, I. J., Essink-bot, M. L., Hop, W. C., & Schalm, S. W.: Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 28(1), pp: 45–49. <https://doi.org/10.1002/hep.510280108>, (1998).
43. Guevara, M., Baccaro, M. E., Torre, A., Gómez-Ansón, B., Ríos, J., Torres, F., Rami, L., Monté-Rubio, G. C., Martín-Llahí, M., Arroyo, V., & Ginès, P.: Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A prospective study with time-dependent analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(6), pp: 1382–1389. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.293>, (2009).
44. Han, S. R., Zschausch, H. C., Meyer, H. G., Schneider, T., Loos, M., Bhakdi, S., & Maeurer, M. J.: Helicobacter pylori: Clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(10), pp: 3646–3651. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.10.3646-3651.2000>, (2000).
45. Häussinger, D., Cordoba, J., & Kircheis, G.: Definition and assessment of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*, pp: 423-432. [https://doi.org/10.1007/1-4020-4456-9\\_32](https://doi.org/10.1007/1-4020-4456-9_32), (2006).
46. Hindfelt, B., Plum, F., & Duffy, T. E.: Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portacaval shunts. *Journal of Clinical Investigation*, 59(3), pp: 386–396, (1977).
47. Huang, J. Q., Zheng, G. F., Sumanac, K., Irvine, E. J., & Hunt, R. H.: Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*, 125(6), pp: 1636–1644. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.033>, (2003).

48. Huber, M., Rössle, M., Siegerstetter, V., Ochs, A., Haag, K., Kist, M., & Blum, H. E.: Helicobacter pylori infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology*, 48(38), pp: 541–544, (2001).
49. Humml, S.: Medizin-Nobelpreis 2005: Die Revolution begann mit einem Selbstversuch. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*. <http://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/medizin-nobelpreis-2005-die-revolution-begann-mit-einem-selbstversuch-140915.html>, (2005), Zugriff: 21.02.2017, 16:23Uhr.
50. Jover-Cobos, M., Khetan, V., & Jalan, R.: Treatment of hyperammonemia in liver failure. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1), pp: 105–110. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000012>, (2014).
51. Kaji, K., Takaya, H., Saikawa, S., Furukawa, M., Sato, S., Kawaratani, H., Kitade, M., Moriya, K., Namisaki, T., Akahane, T., Mitoro, A., & Yoshiji, H.: Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. *World Journal of Gastroenterology*, 23(47), pp: 8355–8366. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8355>, (2017).
52. Kimer, N., Krag, A., Møller, S., Bendtsen, F., & Gluud, L. L.: Systematic review with meta-analysis: The effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(2), pp: 123–132. <https://doi.org/10.1111/apt.12803>, (2014).
53. Kini, D., Aggarwal, R., Saraswat, V. A., & Naik, S. R.: Role of Helicobacter pylori infection in hyperammonemia and subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver. *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 20(6), pp: 237–240, (2001).
54. Kircheis, G., Hilger, N., & Häussinger, D.: Value of Critical Flicker Frequency and Psychometric Hepatic Encephalopathy Score in Diagnosis of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*, 146(4), pp: 961-969.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.026>, (2014).
55. Kircheis, G., Nilius, R., Held, C., Berndt, H., Buchner, M., Görtelmeyer, R., Hendricks, R., Krüger, B., Kuklinski, B., Meister, H., Otto, H. J., Rink, C., Rösch, W., & Stauch, S.: Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 25(6), pp: 1351–1360. <https://doi.org/10.1002/hep.510250609>, (1997).

56. Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., & Häussinger, D.: Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 35(2), pp: 357–366. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30957>, (2002).
57. Kivi, M., Tindberg, Y., Sörberg, M., Casswall, T. H., Befrits, R., Hellström, P. M., Bengtsson, C., Engstrand, L., & Granström, M.: Concordance of *Helicobacter pylori* Strains within Families. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(12), pp: 5604–5608. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5604-5608.2003>, (2003).
58. Koff, R. S., & Mullen, K. D.: Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies. Edited by H.O. Conn and J. Bircher, 429 pp. Bloomington, IL: Medi-Ed Press, 1994. \$63.95. *Hepatology*, 20(4), pp: 1099–1100. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200447>, (1994).
59. Krienitz, W.: Ueber das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 32(22), pp: 872–872. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1142055>, (1906).
60. Labenz, C., Wörns, M.-A., Schattenberg, J. M., Huber, Y., Galle, P. R., Labenz, J., & ALGK study group.: Epidemiology of hepatic encephalopathy in german hospitals—The EpHE study. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 55(8), pp: 741–747. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114671>, (2017).
61. Lachar, J., & Bajaj, J. S.: Changes in the Microbiome in Cirrhosis and Relationship to Complications: Hepatic Encephalopathy, Spontaneous Bacterial Peritonitis, and Sepsis. *Seminars in Liver Disease*, 36(4), pp: 327–330. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593881>, (2016).
62. Leja, M., Axon, A., & Brenner, H.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 21 Suppl 1, pp: 3–7. <https://doi.org/10.1111/hel.12332>, (2016).
63. Leung, W. K., Siu, K. L., Kwok, C. K., Chan, S. Y., Sung, R., & Sung, J. J.: Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(10), pp: 2881–2884. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01431.x>, (1999).
64. 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 Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(46), pp: 8745–8751. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8745>, (2013).

65. Luo, M., Li, L., Lu, C.-Z., & Cao, W.-K.: Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(12), pp: 1250–1257. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834d1938>, (2011).
66. Malaty, H. M., Evans, D. G., Evans, D. J., & Graham, D. Y.: Helicobacter pylori in Hispanics: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology*, 103(3), pp: 813–816. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90011-m](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90011-m), (1992).
67. Malaty, H. M., & Graham, D. Y.: Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut*, 35(6), pp: 742–745, (1994).
68. Malfertheiner, P., Agha Amiri, K., Bayerdörffer, E., Bohr, U., Börsch, G., Dragosics, B., Ebert, M., Füleßl, H. S., Gerards, C., Hackelsberger, A., Hollenz, M., Hotz, J., Jaspersen, D., Labenz, J., Leodolter, A., Madisch, A., Mégraud, F., Michetti, P., Morgner, A., ... Wolle, K.: *Helicobacter pylori-Von der Grundlage zur Therapie* (3. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG, (2000).
69. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., Bazzoli, F., Gasbarrini, A., Atherton, J., Graham, D. Y., Hunt, R., Moayyedi, P., Rokkas, T., Rugge, M., Selgrad, M., Suerbaum, S., Sugano, K., & El-Omar, E. M.: Management of *Helicobacter pylori* Infection-The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1), pp: 6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>, (2017).
70. Marshall, B., & Warren, J. R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*, 323(8390), pp: 1311–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91816-6), (1984).
71. Master, S., Gottstein, J., & Blei, A. T.: Cerebral blood flow and the development of ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology*, 30(4), pp: 876–880. <https://doi.org/10.1002/hep.510300428>, (1999).
72. Mayerle, J., den Hoed, C. M., Schurmann, C., Stolk, L., Homuth, G., Peters, M. J., Capelle, L. G., Zimmermann, K., Rivadeneira, F., Gruska, S., Völzke, H., de Vries, A. C., Völker, U., Teumer, A., van Meurs, J. B. J., Steinmetz, I., Nauck, M., Ernst, F., Weiss, F.-U., ... Kuipers, E.: Identification of genetic loci associated with Helicobacter pylori serologic status. *JAMA*, 309(18), pp: 1912–1920. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4350>, (2013).

73. Miquel, J., Barcena, R., Boixeda, D., Fernández, J., SanRoman, A. L., Martín-de-Argila, C., & Ramosa, F.: Role of *Helicobacter pylori* infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(9), pp: 1067–1072. <https://doi.org/10.1097/00042737-200109000-00012>, (2001).
74. Mittal, V. V., Sharma, B. C., Sharma, P., & Sarin, S. K.: A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(8), pp: 725–732. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834696f5>, (2011).
75. Miyaji, H., Ito, S., Azuma, T., Ito, Y., Yamazaki, Y., Ohtaki, Y., Sato, F., Hirai, M., Kuriyama, M., & Kohli, Y.: Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis. *Gut*, 40(6), pp: 726–730. <https://doi.org/10.1136/gut.40.6.726>, (1997).
76. Neff, G.: Factors affecting compliance and persistence with treatment for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy*, 30(5 Pt 2), pp: 22S-7S. <https://doi.org/10.1592/phco.30.pt2.22S>, (2010).
77. Norenberg, M. D., & Martinez-Hernandez, A.: Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Research*, 161(2), pp: 303–310. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90071-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90071-4), (1979).
78. Pantham, G., Post, A., Venkat, D., Einstadter, D., & Mullen, K. D.: A New Look at Precipitants of Overt Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(8), pp: 2166–2173. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4630-y>, (2017).
79. Parsonnet, J., Shmueli, H., & Haggerty, T.: Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA*, 282(23), pp: 2240–2245. <https://doi.org/10.1001/jama.282.23.2240>, (1999).
80. Patidar, K. R., & Bajaj, J. S.: Antibiotics for the Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Metabolic brain disease*, 28(2), pp: 307–312. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9383-5>, (2013).
81. Peleteiro, B., Bastos, A., Ferro, A., & Lunet, N.: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: A systematic review of studies with national coverage. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(8), pp: 1698–1709. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3063-0>, (2014).

82. Quero, J. C., Hartmann, I. J., de Rooij, F., Wilson, J. H., & Schalm, S. W.: Hyperammonaemia and Helicobacter pylori. *Lancet (London, England)*, 346(8976), pp: 713–714. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92332-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92332-2), (1995).
83. Rekha, C., Phanidhar, S., Sagar, A. V., Revathi, A., & Asra, W. A.: Role of Helicobacter pylori and hyperammonemia in subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(2), pp: 136–139. <https://doi.org/10.1007/BF02913332>, (2007).
84. Riggio, O., Nardelli, S., Gioia, S., Lucidi, C., & Merli, M.: Management of hepatic encephalopathy as an inpatient. *Clinical Liver Disease*, 5(3), pp: 79–82. <https://doi.org/10.1002/cld.457>, (2015).
85. Román, E., Córdoba, J., Torrens, M., Torras, X., Villanueva, C., Vargas, V., Guarner, C., & Soriano, G.: Minimal Hepatic Encephalopathy Is Associated With Falls. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(3), pp: 476–482. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.413>, (2011).
86. Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., del Olmo, J. A., Ramírez, M., Rey, R., de Madaria, E., Montoliu, C., Nuñez, D., Flavia, M., Compañy, L., Rodrigo, J. M., & Felipo, V.: Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 45(4), pp: 879–885. <https://doi.org/10.1002/hep.21586>, (2007).
87. Roosendaal, R., Kuipers, E. J., Buitenwerf, J., van Uffelen, C., Meuwissen, S. G., van Kamp, G. J., & Vandenbroucke-Grauls, C. M.: Helicobacter pylori and the birth cohort effect: Evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *The American Journal of Gastroenterology*, 92(9), pp: 1480–1482, (1997).
88. Saji, S., Kumar, S., & Thomas, V.: A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Tropical Gastroenterology: Official Journal of the Digestive Diseases Foundation*, 32(2), pp: 128–132, (2011).
89. Săndulache, L., & Stanciu, C.: [Prevalence of Helicobacter pylori in liver cirrhosis complicated with hepatic encephalopathy]. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*, 113(4), pp: 1056–1060, (2009).

90. Schuchmann, M., Appenrodt, B., Bengsch, B., Dollinger, M., Frenzel, C., Grambihler, A., Gülberg, V., Hellerbrand, C., Labenz, J., Lammert, F., Strassburg, C., Thimme, R., & Wörns, M.-A.: *Klinisches Management der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen* (1. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG. (2014).
91. Schulz, C., Koch, N., Schütte, K., Pieper, D. H., & Malfertheiner, P.: H. pylori and its modulation of gastrointestinal microbiota. *Journal of Digestive Diseases*, 16(3), pp: 109–117. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12233>, (2015).
92. Schulz, C., Schütte, K., Reisener, N., Voss, J., & Malfertheiner, P.: Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, pp: 191–195. <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.252.hpy>, (2016).
93. Schulz, C., Schütte, K., Vilchez-Vargas, R., Vasapolli, R., & Malfertheiner, P.: Long-Term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 37(2), pp: 161–169. <https://doi.org/10.1159/000494216>, (2019).
94. Schuppan, D., & Afdhal, N. H.: Liver Cirrhosis. *Lancet*, 371(9615), pp: 838–851. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9), (2008).
95. Scotinotis, I. A., Lucey, M. R., & Metz, D. C.: Helicobacter pylori infection is not associated with subclinical hepatic encephalopathy in stable cirrhotic patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 46(12), pp: 2744–2751. <https://doi.org/10.1023/a:1012787731821>, (2001).
96. Sharma, P., Sharma, B. C., Puri, V., & Sarin, S. K.: An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 20(6), pp: 506–511. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f3e6f5>, (2008).
97. Shavakhi, A., Shariatifar, B., Chuloo, S., Minakari, M., & Somi, M.: Effect of Helicobacter Pylori Eradication on Hepatic Encephalopathy. *Hepatitis Monthly*, 8(2), Art. 2. (2008).
98. Shukla, S., Shukla, A., Mehboob, S., & Guha, S.: Meta-analysis: The effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(6), pp: 662–671. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x>, (2011).

99. Sidhu, S. S., Sharma, B. C., Goyal, O., Kishore, H., & Kaur, N.: L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(2), pp: 700–710. <https://doi.org/10.1002/hep.29410>, (2018).
100. Sivanathan, V., Kittner, J. M., Sprinzl, M. F., Weinmann, A., Koch, S., Wiltink, J., Nguyen-Tat, M., Marquardt, J. U., Wörns, M. A., Zimmermann, T., Lang, H., Galle, P. R., & Schattenberg, J. M.: Ätiologie und Komplikationen der Leberzirrhose: Daten eines deutschen Zentrums. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(36), pp: 1758–1762. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387240>, (2014).
101. Soltani, J., Amirzadeh, J., Nahedi, S., & Shahsavari, S.: Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in Children, a Population-Based Cross-Sectional Study in West Iran. *Iranian Journal of Pediatrics*, 23(1), pp: 13–18, (2013).
102. Srivastava, A., Mehta, R., Rothke, S. P., Rademaker, A. W., & Blei, A. T.: Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: A pilot study evaluating driving performance. *Journal of Hepatology*, 21(6), pp: 1023–1028, (1994).
103. Tapper, E. B., Jiang, Z. G., & Patwardhan, V. R.: Refining the ammonia hypothesis: A physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(5), pp: 646–658. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.003>, (2015).
104. Váscónez, C., Elizalde, J. I., Llach, J., Ginès, A., de la Rosa, C., Fernández, R. M., Mas, A., Santamaría, J., Bordas, J. M., Piqué, J. M., & Terés, J.: Helicobacter pylori, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: Effects of eradication. *Journal of Hepatology*, 30(2), pp: 260–264, (1999).
105. Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., Weissenborn, K., & Wong, P.: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60(2), pp: 715–735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>, (2014).
106. Viramontes Hörner, D., Avery, A., & Stow, R.: The effects of probiotics and symbiotics on risk factors for hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(4). <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000789>, (2017).



107. Wein, C., Koch, H., Popp, B., Oehler, G., & Schauder, P.: Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 39(3), pp: 739–745. <https://doi.org/10.1002/hep.20095>, (2004).
108. Weissenborn, K.: PHES: One label, different goods?! *Journal of Hepatology*, 49(3), pp: 308–312. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.06.023>, (2008).
109. Weissenborn, K., Ennen, J. C., Schomerus, H., Rückert, N., & Hecker, H.: Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 34(5), pp: 768–773. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00026-5), (2001).
110. Wex, T., Venerito, M., Kreutzer, J., Götze, T., Kandulski, A., & Malfertheiner, P.: Serological Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010 ▽. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 18(12), pp: 2109–2112. <https://doi.org/10.1128/CVI.05308-11>, (2011).
111. Weyermann, M., Rothenbacher, D., & Brenner, H.: Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: Independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(1), pp: 182–189. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.61>, (2009).
112. Yang, I., Nell, S., & Suerbaum, S.: Survival in hostile territory: The microbiota of the stomach. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(5), pp: 736–761. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12027>, (2013).
113. Yong, H., Guixing, L., Haolan, S., Tongxing, L., Baoxiu, G., & Jin, X.: Partial Pressure of NH<sub>3</sub> in Cirrhotic Patients with and without Hepatic Encephalopathy. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, Vol. 20*(2), pp: 169–174, (2011).
114. Zhong, B., Chen, M., Wang, J., Yuan, Y., & Hu, P.: [The value of number connection test in the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 40(1), pp: 13–15, (2001).
115. Zullo, A., Rinaldi, V., Meddi, P., Hassan, C., Winn, S., & Attili, A. F.: Helicobacter pylori infection, plasma ammonia levels, and psychometric testing in cirrhotic patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(8), pp: 2214–2218. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01295.x>, (1999).

## Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. P. Malfertheiner, ehemaliger Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen, bedanken.

Ganz besonders möchte ich Herr PD Dr. med. C. Schulz und PD Dr. med. K. Schütte für die großartige Betreuung, die fachliche Unterstützung, die Geduld, die aufmunternden Worte und die Ausdauer mich immer wieder zu motivieren und letztlich diese Arbeit fertigzustellen, bedanken.

Meinen Eltern, meinen beiden Schwestern und meinem Partner möchte ebenfalls für den Beistand schon während des Studiums und bis zum heutigen Tag von ganzem Herzen danken.

Dankeschön!

## Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Der Einfluss einer Helicobacter pylori Infektion auf eine Minimal hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose.**

in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. P. Malfertheiner, PD Dr. med. C. Schulz, PD Dr. med. K. Schütte ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, der 16.01.2023

Julia Voß

## Curriculum Vitae

### Persönliche Angaben

Geburtsort: Witzenhausen  
Geburtsdatum: 07.04.1992  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Ausbildung

10/ 2010 bis 12/ 2016 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Approbation am 29.12. 2016

09/ 2004 bis 06/ 2010 Diesterweggymnasium Tangermünde Abitur am 18.06.2010

### Beruflicher Werdegang

10/ 2019 bis 03/ 2022 Chirurgische Ausbildung als Assistenzärztin in der Universitätsklinik für Kinderchirurgie und Kindertraumatologie Magdeburg

03/ 2017 bis 03/ 2019 Chirurgische Ausbildung als Assistenzärztin in der Universitätsklinik für Unfallchirurgie Magdeburg

### Publikationen

03-04/ 2019 Sterz, J et al. „Effects and Consequences of Being an OSCE Examiner in Surgery-A Qualitative Study.” Journal of Surgery Education, März-April 2019, Volume 76, Issue 2, Pages 433-439  
PMID: 302 137 35

- 10/ 2016 Schulz C et al. „Small Intestinal Bacterial Overgrowth is not Associated with Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis.” Journal of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Oktober 2016, Volume 1, Issue 1, Artikel 1001
- 06/ 2016 Schulz, C et al. „Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy” Journal of gastrointestinal and liver diseases, Juni 2016, Volume 25, No. 2, Article 11, 2/2016  
PMID: 273 086 50

Magdeburg, der 16.01.2023

Julia Voß