

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und  
Infektiologie,  
Universitätsklinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf  
Direktor: Universitäts-Professor Dr. Dieter Häussinger

Wertigkeit von Fremd- und  
Selbstbeurteilungsskalen in der Diagnostik der  
Hepatischen Enzephalopathie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ellen Ritschel

2010

Als Inauguraldissertation  
gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Referent: Prof. Dr. D. Häussinger

Korreferent: Prof. Dr. A. Schnitzler

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 10.06.2010

(Ellen Ritschel)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>7</b>
2.1. Einführung in die Thematik .....	7
2.2. Grundlagen und Stand der Forschung.....	11
2.2.1. Definition der Hepatischen Enzephalopathie.....	11
2.2.2. Pathophysiologie der Hepatischen Enzephalopathie .....	11
2.2.3. Diagnostik der Hepatischen Enzephalopathie.....	12
2.2.3.1. Klinische Beurteilung mit den West Haven Kriterien .....	12
2.2.3.2. Computerpsychometrische Tests .....	13
2.2.3.3. Flimmerfrequenzanalyse .....	14
2.2.3.4. Skalen zur Fremd- und Selbstbeurteilung .....	15
<b>3. Zielsetzung und Problemstellung der Arbeit.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Patienten und Methoden.....</b>	<b>18</b>
4.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....	18
4.2. Diagnostik der Hepatischen Enzephalopathie .....	19
4.2.1. Erhebung der klinischen Parameter .....	19
4.2.2. Computerpsychometrische Tests .....	19
4.2.2.1 Wiener Testsystem.....	19
4.2.2.2 Flimmerfrequenzanalyse .....	21
4.3. Beschreibung der Skalen zur Erfassung der Lebensqualität und des psychopathologischen Status .....	22
4.3.1. Gottfries-Brane-Steen Skala (GBS) .....	22
4.3.2. Münchner Lebensqualitäts- Dimensionen Liste (MLDL).....	24
4.3.3. Eigenschaftswörterliste EWL 60S .....	25
4.4. Beschreibung der statistischen Methoden .....	26
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
5.1. Beobachtungszeitraum .....	30
5.2. Patientencharakteristika .....	30
5.2.1. Alter und Geschlecht im Gesamtkollektiv .....	30
5.2.2. Schweregrade der Leberzirrhose .....	30
5.2.3. Schweregrade der Hepatischen Enzephalopathie .....	31
5.3. Vergleich der Patientencharakteristika bei verschiedenen Stadien der HE .....	31
5.3.1. Alter .....	31
5.3.2. Geschlecht.....	32
5.3.3. Schweregrad der Leberzirrhose.....	32
5.3. Vergleich der Patientencharakteristika bei verschiedenen Stadien der HE .....	33
5.4. Vergleich der computerpsychometrischen Tests bei verschiedenen Stadien der HE .....	35
5.4.1. Wiener Testsystem .....	35
5.4.1.1. Cognitrone .....	35
5.4.1.2. Motorische Leistungsserie (MLS) .....	37
5.4.1.3. Reaktionstest.....	42
5.4.1.4. Linienverfolgungstest .....	44

5.4.1.5. Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest (TAVTMB) .....	45
5.4.2. Flimmerfrequenzanalyse.....	47
5.5. Vergleich der Lebensqualität und des psychopathologischen Status bei verschiedenen Stadien der HE .....	50
5.5.1. Gottfries-Brane-Steen Skala (GBS) .....	50
5.5.2. Münchner Lebensqualitäts- Dimensionsliste (MLDL) .....	54
5.5.3. Eigenschaftswörterliste EWL 60s.....	59
5.6. Gemeinsame Auswertung des GBS-Scores und der Flimmerfrequenz .....	67
5.6.1 Korrelation.....	67
5.6.2 Berechnung eines neuen Scores aus dem GBS- Score und der Flimmerfrequenz .....	67
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>70</b>
6.1. Patientencharakteristika .....	70
6.1.1. Alter und Geschlecht.....	70
6.1.2. Schweregrade der Leberzirrhose .....	71
6.1.3. Schweregrade der Hepatischen Enzephalopathie .....	72
6.2. Computerpsychometrischen Testverfahren zur Diagnosestellung der HE.....	73
6.2.1. Wiener Testsystem .....	73
6.2.2. Flimmerfrequenzanalyse.....	74
6.3. Vergleich der Lebensqualität und des psychologischen Status bei verschiedenen Stadien der HE .....	75
6.3.1. Gottfries-Brane-Steen Skala (GBS) .....	75
6.3.2. Münchner Lebensqualitäts- Dimensionsliste (MLDL) .....	78
6.3.3. Eigenschaftswörterliste EWL 60s.....	80
6.4. Gemeinsame Auswertung des GBS-Scores und der Flimmerfrequenz .....	81
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>83</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>93</b>
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>94</b>
<b>11. Anhang .....</b>	<b>96</b>
11.1 Tabellenwerk .....	96
11.2 Normalverteilungstests .....	103

# 1. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for Study of Liver Diseases
AUC	Area under Curve
CCT	craniale Computertomographie
COG	Cognitrone
EEG	Elektroenzephalographie
EWL	Eigenschaftswörterliste
FF	Flimmerfrequenz
GBS	Gottfries-Brane-Steen-Skala
HE	Hepatische Enzephalopathie
LVT	Linienverfolgungstest
mHE	minimale Hepatische Enzephalopathie
MLDL	Münchener Dimensionsliste
MLS	Motorische Leistungsserie
ms	Millisekunde
NO	Nitrid oxide
oHE	manifeste (overt) Hepatische Enzephalopathie
PR	Prozentrang
r	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic
s	Sekunde
TAVTMB	Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest
TNF	Tumornekrosefaktor
vs.	versus

## **2. Einleitung**

### **2.1. Einführung in die Thematik**

Akute oder chronische Lebererkrankungen können in fortgeschrittenen Stadien in eine Leberzirrhose einmünden. Diese ist Folge eines fibrotischen Umbaus der Leber, deren Pathogenese entsprechend der verschiedenen Grunderkrankungen unterschiedlich bedingt ist. Ganz überwiegend basiert die Leberzirrhose in westlichen Ländern auf einer äthyltoxischen Genese, wobei die Inzidenz in Deutschland auf 15.000 – 30.000 jährlich geschätzt wird <sup>1</sup>. Die hohe Zahl an Erkrankten ist bereits ein Indikator für die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnostik und Therapieeinleitung. Der Stellenwert der Leberzirrhose für das Gesundheitssystem wird durch die hohe Mortalität der Erkrankung von ebenfalls 20000 - 30000 Patienten pro Jahr weiter untermauert <sup>1</sup>. Nicht nur die hohe Mortalität ist Ausdruck der Bedeutsamkeit der Erkrankung, sondern ebenfalls die hohe Komplikationsrate mit konsekutiver Einschränkung der Lebensqualität <sup>2-7</sup>.

Einer der wichtigsten Komplikationen der Leberzirrhose ist die Hepatische Enzephalopathie (HE), von der 30-70% aller Patienten mit Leberzirrhose betroffen sind <sup>8, 9</sup>. Die HE wird als Summe aller neurologisch nachweisbaren Störungen des Gehirns angesehen, die bei akuten oder chronischen Lebererkrankungen auftreten können <sup>10</sup>. Die HE ist dabei eine funktionelle Störung des ZNS und somit potenziell reversibel <sup>10</sup>. Das Auftreten einer HE ist abhängig vom Umfang der Leberschädigung, der Geschwindigkeit des Auftretens der auslösenden Faktoren und des Auftretens eines Gliaödems <sup>11-14</sup>.

Ursächlich für das Auftreten von neurologischen Symptomen bei Patienten mit einer Leberzirrhose sind primäre Störungen der Entgiftung toxischer Substanzen in der zirrhotischen Leber selbst bzw. das Entstehen von portokavalen Shunts bzw. der Anlage intrahepatischer bzw. operativer Shunts <sup>15</sup>. Durch beide Störungen können neurotoxische, im Darm gebildete Substanzen, wie vor allem Ammoniak oder Proteinabbauprodukte (z.B. Phenole) von der Leber nicht aus dem Blutkreislauf eliminiert werden <sup>13, 16-20</sup>. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die gestörte Funktion perivenöser, glutaminsynthetisierender Scavengerzellen, welche in ihrer Zahl und auch in ihrer Aktivität auf 20 % der Norm reduziert sind <sup>21, 22</sup>.

Die akkumulierten neurotoxischen Substanzen induzieren eine primäre Störung der Gliazellfunktion, die sekundär die neuronale Funktion beeinträchtigt<sup>14, 19, 23</sup>. Die Entstehung des Gliaödems bei chronischer Leberzirrhose erfolgt langsamer und ist in ihrer Ausdehnung geringer als bei Patienten, die an einem akuten Leberversagen leiden. Bei letzteren kommt es aufgrund des schnell zunehmenden Hirnödems zu einer progredienten Hirndrucksymptomatik, so dass Patienten schnell somnolent und komatös werden<sup>24</sup>. Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich mit chronischen Verlaufsformen der Leberzirrhose.

Zu den häufigsten Symptomen der HE gehören Beeinträchtigungen kognitiver, motorischer und intellektueller Fähigkeiten sowie Veränderungen der Persönlichkeit und des Bewusstseins<sup>25, 26</sup>. Von neurologischer Seite her entwickeln sich die chronischen Formen der HE langsam. Sie beginnen mit Veränderungen der Bewusstseinslage, die insbesondere durch allgemeine Verlangsamung, verminderte visuelle Selektionsleistung, Inversion des Schlaf-/Wachrhythmus, Abnahme des Intellekts, Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit und Verhaltensänderungen gekennzeichnet sind. Diese sind durch Unruhe, Rastlosigkeit, Ängstlichkeit und Reizbarkeit geprägt und oftmals von muskulären Störungen mit konsekutiven feinmotorischen Auffälligkeiten wie Mini-Asterixis begleitet<sup>27-30</sup>. Bei fortschreitender manifester HE treten Symptome wie schnelle Ermüdbarkeit, verringerte Daueraufmerksamkeit und eine Reduktion der Vigilanz hinzu. Die zunehmende Schwere dieser Symptome zeigt sich in verkürzten Aufmerksamkeitszeiträumen, progredienter muskulärer Unkoordiniertheit mit grobschlägigem Tremor (Asterixis) und Muskelkrämpfen sowie Verwirrheitszuständen, Bewusstseinsentrübungen und dem Koma als Endzustand<sup>31</sup>.

In der Diagnostik und Quantifizierung der beschriebenen klinisch manifesten Symptome haben sich in den letzten Jahrzehnten die West-Haven-Kriterien als Standard etabliert. Jedoch kann es auch bei der Diagnostik der manifesten HE durch die alleinige Anwendung der West-Haven-Kriterien zu Fehleinschätzungen kommen<sup>32, 33</sup>. Das Stadium der minimalen HE (mHE) kann durch die klinisch routinemäßig eingesetzten diagnostischen Kriterien jedoch nicht erfasst werden<sup>31, 32</sup>. Die mHE entspricht einer geringen, früher als subklinisch bezeichneten Verlaufsform der HE und entzieht sich aufgrund der eher moderat ausgeprägten Symptome oftmals ihrer Diagnosestellung. In zahlreichen Studien wurde jedoch die große klinische

Bedeutung der mHE und die Notwendigkeit einer Behandlung nachgewiesen, weil Patienten mit Leberzirrhose bei Vorliegen einer mHE im Vergleich zu Patienten ohne mHE eine schlechtere Langzeitprognose, verminderte Lebensqualität und Leistungsfähigkeit aufweisen<sup>3, 31, 34-38</sup>.

Die objektive Erfassung der Schwere einer HE und ihrer Fluktuationen stellt dabei einen der Schwerpunkte derzeitiger Forschung dar. Die Erfassung insbesondere der geringgradigen HE sollte optimalerweise durch einen objektiven, physikalischen, reproduzierbaren Parameter erfolgen, welcher unabhängig von Alter, Trainingseffekten, dem Bildungsgrad und anderen erkrankungsunabhängigen Bedingungen ist. Zusätzlich sollte das Verfahren die Erfassung des gesamten Spektrums der HE, von den minimalen Formen bis zum beginnenden Koma, erlauben.

Bei der Entwicklung von diagnostischen Methoden zur Erfassung der low-grade HE hat sich in den letzten Jahren die Flimmerfrequenzanalyse als objektives Verfahren etabliert. Die Flimmerfrequenzanalyse ist ein Verfahren zur Untersuchung der funktionellen Aufmerksamkeit bzw. des kortikalen Wachheitsgrades, somit der cerebralen Leistungsfähigkeit<sup>24, 39-46</sup>. Mit Hilfe der Flimmerfrequenzanalyse kann dabei zwischen zirrhotischen Patienten mit manifester Enzephalopathie und ohne HE unterschieden werden<sup>24, 41, 42, 46, 47</sup>. Zusätzlich kann die Flimmerfrequenz über die Möglichkeiten anderer Testverfahren hinaus einen wertvollen Beitrag zur Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung der HE leisten<sup>24, 39-42, 45, 47</sup>.

Aufgrund der Wichtigkeit einer Diagnosestellung der mHE wurden in den letzten Jahren außerdem komplexe computerpsychologische Tests konzipiert. Mit Hilfe dieser zeitaufwändigen, komplexen Testsysteme, wie z.B. dem Wiener Testsystem wird eine Identifizierung minimaler, klinisch nicht nachweisbarer kognitiver Störungen möglich.<sup>24, 25</sup> Die Existenz einer mHE ist dabei quantifizierbar, wenn bei klinisch asymptomatischen Patienten mit einer Leberzirrhose pathologische Testresultate in mindestens 2 der durchgeführten computerpsychometrischen Tests vorliegen<sup>41, 48</sup>.

Wegen des großen Zeitaufwandes und der Notwendigkeit einer speziellen Soft- und Hardware eignen sich diese computerpsychometrischen Tests nur eingeschränkt zur Anwendung im klinischen Alltag<sup>41, 42</sup> und bleiben wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Insbesondere im hausärztlichen Bereich erscheint - nicht zuletzt wegen

des finanziellen und zeitlichen Aufwandes - eine routinemäßige Durchführung dieser Verfahren als problematisch.

Wie in einer Vielzahl von Erhebungen gezeigt wurde, wird der Großteil der Leberzirrhosen im Rahmen von hausärztlichen Routineuntersuchungen rein zufällig entdeckt bzw. aus diffusen Symptomschilderungen des Patienten abgeleitet<sup>49</sup>. Konkrete Hinweise wie Aszites, dermatologische Veränderungen wie das Auftreten einer Bauchglatze, Palmarerythem oder Gynäkomastie oder gar das Vorliegen einer manifesten HE fanden sich in groß angelegten Befragungen von Hausärzten in nur 8% der Fälle<sup>49</sup>. Daraus ergibt sich die medizinische Notwendigkeit, nach einfachen Verfahren zu suchen, die es dem Hausarzt und den Kliniken ermöglichen, bereits im Frühstadium einer HE, d.h. in einem Stadium in dem noch keine klinischen Symptome vorliegen (mHE), das Krankheitsbild als solches zu erkennen und damit die Möglichkeit der therapeutischen Intervention bei einer bestehenden Leberzirrhose einzuleiten. Die Notwendigkeit eines einfachen diagnostischen Tests, der durch das medizinische Personal durchgeführt werden kann, zeigt sich auch in einer AASLD Umfrage, in der 85 % aller befragten Ärzte dies als Grundvoraussetzung zur Durchführbarkeit nannten, um damit die Wahrscheinlichkeit der Testung auf das Vorliegen einer minimalen HE zu erhöhen<sup>50</sup>. Die Flimmerfrequenz ist ein solcher Test, der den geforderten Kriterien entspricht<sup>41</sup>.

In den letzten Jahren wurden einfache Verfahren entwickelt, die eine sensitive und valide Diagnosestellung der HE und der mHE erlauben sollen<sup>51</sup>. Dabei wurde in Studien nachgewiesen, dass z.B. einfache Paper-Pencil-Tests keine ausreichende Sensitivität haben und sich nicht als primäre Evaluierungsmethode eignen<sup>32, 41</sup>. Ob sich neuere, kürzlich entwickelte Testverfahren, möglicherweise zur Frühdiagnose der mHE<sup>17, 18, 52</sup> eignen, werden weitere Forschungen erweisen. Aus den ersten Erhebungen geht zumindest hervor, dass eine bessere Wichtung der klinischen Symptome der HE, wie dies in einigen vorgeschlagenen Skalen möglich ist, erheblich zu einer besseren klinischen Graduierung der HE beitragen könnte. In diesem Rahmen wurde bislang jedoch die Wertigkeit etablierter neurologischer Standardverfahren und -skalen zur Fremd- und Selbstbeurteilung des neurologischen Zustandes von Patienten im Vergleich zur objektiven HE Graduierung mittels Computerpsychometrie und Flimmerfrequenz noch nicht evaluiert. Wenn man die oben beschriebenen multiplen kognitiven und motorischen

Defizite und Veränderungen der Persönlichkeit berücksichtigt, die bei HE Patienten auftreten, erscheint die Involvierung etablierter, standardisierter neurologischer Skalen zur Optimierung der klinischen Diagnostik der geringgradigen HE sinnvoll.

Zusammenfassend ist demnach die mHE eine schwierig zu diagnostizierende Erkrankung mit großer klinischer Bedeutung, wobei die Bestrebungen weiterer Studien dahin gehen sollten, die Sensitivität und Spezifität von diagnostischen Tests mit einfachen Methoden wie z.B. Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen zu verbessern.

Ziel der Arbeit war es deshalb zum einen, bekannte QOL Skalen zur Eignung und besseren Quantifizierung der manifesten HE zu evaluieren und einen Vergleich mit den bekannten Standards in der HE Diagnostik hinsichtlich Sensitivität und Spezifität durchzuführen. Andererseits bestand das Ziel in einer Optimierung der Diagnostik der mHE, um neben einem objektivierbaren Parameter einen Parameter bzw. eine Skala zu finden, welche in der klinischen Diagnostik anwendbar ist.

## **2.2. Grundlagen und Stand der Forschung**

### **2.2.1. Definition der Hepatischen Enzephalopathie**

Die Hepatische Enzephalopathie, syn. Portokavale Enzephalopathie ist die Sammelbezeichnung für die bei akuten und chronischen Lebererkrankungen wie z.B. der Leberzirrhose auftretenden neurologischen und psychopathologischen Symptome nach Ausschluss cerebraler Erkrankungen. Das Krankheitsbild ist potentiell reversibel. Man unterscheidet die manifeste, klinisch erfassbare, von der minimalen (subklinischen) Hepatischen Enzephalopathie.

### **2.2.1. Pathophysiologie der Hepatischen Enzephalopathie**

Die Pathogenese der Hepatischen Enzephalopathie ist multifaktoriell und noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Es handelt sich um eine metabolisch induzierte primäre Störung der Gliazellfunktion, welche sekundär die neuronalen Funktionen beeinträchtigt<sup>11-14, 40</sup>. Die Schwellung der Astrozyten kann durch Ammoniak, Zytokine, TNF, Benzodiazepine, oxidativen Stress, NO, Hypoosmolarität oder Hyponatriämie

und deren Kombination verursacht werden<sup>11-14, 23, 39, 40, 47, 53-57</sup>. Pathomorphologisch kommt es zu einer sogenannten Alzheimer II- Degeneration der Astrozyten. Durch die Glutaminsynthetase der Astrozyten wird Ammoniak an Glutamat gebunden und das entstehende Glutamin akkumuliert intrazellulär. Diese Glutaminakkumulation und eine Modulation der Transportmechanismen führt zu einer Schwellung der Astrozyten<sup>11-14, 23, 39, 40, 47, 54, 56, 57</sup>. Demnach beruht die HE bei chronischen Lebererkrankungen auf einer geringgradigen Schwellung der Astrozyten im Sinne eines leichten Gliäödems ohne Hirndrucksymptomatik<sup>14</sup>.

Häufigste auslösende Faktoren einer HE sind gastrointestinale Blutungen, proteinreiche Mahlzeiten und Infektionen. Ebenso können Obstipationen, Schockzustände, kleinere operative Eingriffe oder Bluttransfusionen Auslöser einer HE bei vorbestehender Leberzirrhose sein<sup>24</sup>.

### **2.2.3. Diagnostik der Hepatischen Enzephalopathie**

#### **2.2.3.1 Klinische Beurteilung mit den West Haven Kriterien**

Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Verlaufskontrolle der manifesten hepatischen Enzephalopathie erfolgen in erster Linie anhand der klinischen Symptomatik. Diese wird durch die West Haven Kriterien in 4 Grade eingeteilt. Die semiquantitative Beurteilung des Schweregrades der HE durch die West Haven Kriterien kann wegen ihrer Subjektivität auch zu einer fehlerhaften Einschätzung führen<sup>24</sup>, wobei neuere Skalen eine objektivere Stadieneinteilung des mentalen Status des Patienten erlauben sollen<sup>17, 18, 52</sup>. Dabei weisen erste Resultate darauf hin, dass sowohl der Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA) als auch die Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale (CHESS) sensitiver als die Beurteilung mittels der West Haven Kriterien<sup>17, 18</sup> sind und gleichzeitig eine gute Korrelation sowohl zu den West Haven Kriterien als auch zur Glasgow Coma Scale besitzen<sup>52</sup>.

Allen Skalen gemeinsam ist, dass es mit zunehmender Ausprägung der HE zur Einschränkung der Vigilanz von einer leichten Verlangsamung (Grad 1) bis zum Koma (Grad 4) kommt. Neurologische Symptome wie ein feinschlägiger Tremor (Flapping- Tremor) können je nach Stadium diagnostisch richtungsweisend sein. Die

minimale HE ist klinisch durch die klassischen West Haven Kriterien nicht unmittelbar zu erfassen, jedoch sind die Patienten in ihrer Lebensqualität häufig bereits deutlich eingeschränkt<sup>58</sup>. Aufgrund dessen muss diese "subklinische" Verlaufsform der HE durch psychometrische Tests objektiviert werden<sup>3, 24, 32, 34, 59</sup>.

Semiquantitative Stadieneinteilung des mentalen Status ( West Haven- Kriterien; <sup>60</sup>)

Grad 1	leichte mentale Verlangsamung Euphorie oder Angst verminderte Aufmerksamkeit verminderte Additionsrechenleistung Reizbarkeit gestörte Feinmotorik
Grad 2	Lethargie oder Apathie minimale zeitliche oder örtliche Desorientierung leichte Persönlichkeitsstörung verminderte Subtraktionsrechenleistung
Grad 3	Somnolenz noch Reaktion auf verbale Reize Desorientiertheit
Grad 4	Koma keine Reaktion auf verbale Reize

### **2.2.3.2 Psychometrische und computerpsychometrische Tests**

Bei der minimalen HE und bei den geringgradigen Formen der manifesten HE werden psychometrische Tests zur Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle in der Klinik eingesetzt.

Einfache Tests sind Rechentests, in denen mit Additions- und Subtraktionsaufgaben allenfalls grobe Anhaltspunkte für das Vorliegen einer minimalen Form der HE geliefert werden<sup>32</sup>. Standardisierte Tests sind der Zahlenverbindungstest und der Liniennachfahrtstest<sup>61</sup>. Einzelne Testverfahren haben jedoch eine relativ geringe Sensitivität und Spezifität<sup>24</sup>. Einige Verfahren sind darüber hinaus alters- und bildungsabhängig. Auch Summenscores aus der Kombination mehrerer kognitiver und motorischer Einzeltests konnten diese Nachteile so genannter Papier- und Bleistifttests nicht verbessern<sup>32</sup>. Testverfahren wie die Computerpsychometrie (z.B. Wiener Testsystem) haben sich als objektives diagnostisches Instrument bewährt<sup>41, 48, 62</sup>. Das Wiener Testsystem besteht aus mehreren neuropsychologischen Tests,

die in der Summe eine Vielzahl neuropsychologischer Parameter untersuchen und eine objektive, umfassende Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Konzentration, psychomotorische Leistung und Verarbeitung visueller Impulse erlauben. Zusätzlich werden emotionale Aspekte und Verhaltensauffälligkeiten erfasst, die bereits bei der mHE auftreten. Die von uns verwandte Testbatterie beinhaltete 5 computer-psychometrische Tests, welche Aussagen zu insgesamt 22 neuropsychologischen Testparametern erlaubte. In ihrer Durchführung sind sie jedoch äußerst zeitaufwändig<sup>42, 63</sup>.

### **2.2.3.3 Flimmerfrequenzanalyse**

Die Flimmerverschmelzungsfrequenz dient der Erfassung der zentralnervösen Aktivierung (arousal) mit Hilfe eines Schwellenwertes, wenn hochfrequentes Licht als Gleichlicht erkannt wird oder wieder zu flimmern beginnt<sup>41, 42, 44</sup>. Physiologische Untersuchungen belegen, dass die Aktivierung des Organismus zentral gesteuert wird. Die Flimmerverschmelzungsfrequenz gilt als etablierter Indikator des kortikalen Wachheitsgrades<sup>41, 42, 44</sup> bzw. der cerebralen Leistungsfähigkeit und hat sich bei der Diagnostik der HE zusätzlich auch in der Anwendung bei Patienten mit Morbus Alzheimer<sup>64</sup>, multipler Sklerose<sup>65</sup> und hirnorganischen Syndromen<sup>66</sup> etabliert.

Im aufsteigenden Verfahren wird die Frequenz eines Flimmerlichtes so lange erhöht, bis ein Gleichlicht wahrgenommen wird. Im absteigenden Verfahren wird die Frequenz eines höherfrequenten Lichtes, das durch den Patienten als Gleichlicht erkannt wird, so lange verringert, bis es subjektiv in Flimmern übergeht. Der Proband hat jede dieser Wahrnehmungsveränderungen durch Tastendruck zu bestätigen, worauf die kritische Frequenz gemessen und gespeichert wird. Die Mittelwerte der im auf- bzw. absteigenden Verfahren mehrmals gemessenen kritischen Frequenzen sind Schwellenwerte und heißen „Verschmelzungsfrequenz“ bzw. „Flimmerfrequenz“<sup>67, 68</sup>. Diese Werte sind von einer Reihe physikalischer Parameter wie z.B. Helligkeit und Farbe des Flimmerlichtes und dessen Kontrast zur Umgebung, der Geschwindigkeit und Art der Frequenzänderung sowie dem Ort der Stimulusprojektion auf die Retina abhängig<sup>67, 69, 70</sup>.

Es konnte gezeigt werden, dass die Flimmerfrequenz signifikant mit Zunahme der HE-Schwere abnimmt. Zwischen Patienten mit einer Leberzirrhose ohne klinische und computerpsychometrische Auffälligkeiten (HE 0) und normalen Kontrollpatienten waren keine Unterschiede in Bezug auf die Flimmerfrequenz feststellbar<sup>33</sup>. Im

Gegensatz dazu bestanden zwischen Kontrollpatienten ohne Zirrhose und zirrhotischen Patienten mit einer minimalen HE, einer manifesten HE der Stadien I und II (HE I, HE II) sowie auch zwischen den zirrhotischen Subpopulationen signifikante Unterschiede ( $p < 0.01$ )<sup>33</sup>. Die Daten zeigen keine Überlappung zwischen Flimmerfrequenz-Werten, welche von Patienten mit manifester HE (HE I + HE II) ermittelt wurden und denen von zirrhotischen Patienten mit HE 0 bzw. Kontrollpatienten. Dies weist auf eine Sensitivität und Spezifität der Flimmerfrequenz-Bestimmung nahe an 100 % im Hinblick auf die Diagnose einer manifesten hepatischen Enzephalopathie hin, wenn eine Grenzfrequenz von 39 Hz definiert wird.

Die Flimmerfrequenz ist ein reproduzierbarer Parameter mit geringem Bias durch Trainingseffekte, Bildungsgrad, Tageszeit bzw. untersucherbedingte Variabilitäten. Psychologische Variablen wie Angst oder fehlerhafte Reaktionstendenzen wie das zu lange Beibehalten oder das zu frühe Aufgeben des gleichen Urteils beeinflussen die Flimmerfrequenzwerte<sup>71-73</sup>. Auftretende Ungenauigkeit der Schwellenmessung wird durch verschiedene Störquellen erklärt, beispielsweise durch Unkonzentriertheit, Demotivation und Angst<sup>71-73</sup>. Auch Psychopharmaka können einen Einfluss auf die Flimmerfrequenz haben<sup>74</sup>.

Die Untersuchungstechnik weist nur eine geringgradige Altersabhängigkeit auf, welche für die Routineanwendung vernachlässigbar ist. Die Ermittlung der Flimmerfrequenz ist daher eine effiziente und objektive Methode zur Quantifizierung einer Enzephalopathie<sup>41</sup>.

## **2.2.3.4 Skalen zur Fremd- und Selbstbeurteilung**

### **2.2.3.4.1 Gottfries-Brane-Steen-Skala**

Die Gottfries-Brane-Steen-Skala ist eine Fremdbeurteilungsskala, die aus 4 Subskalen (GBS-SA bis GBS-SD) besteht und sich aus den Bereichen motorische Funktionen, intellektuelle Funktionen, emotionale Funktionen und Demenzsymptomen zusammensetzt. Die Beurteilung kann durch Ärzte oder Pflegepersonal erfolgen<sup>71, 75, 76</sup>. Die Anwendbarkeit ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren möglich,

wobei die Anwendung bei Erkrankungen unterschiedlicher Genese erfolgen kann <sup>75-</sup>  
<sup>77</sup>. Eine weitere Darstellung erfolgt im Kapitel 4.3.1.

#### **2.2.3.4.2 Münchner Lebensqualitäts- Dimensionen Liste (MLDL)**

Die Münchner Lebensqualitäts-Dimensionen-Liste (MLDL) ist ein krankheitsübergreifendes Instrument zur dimensionalen Erfassung der Zufriedenheit mit einzelnen Lebensqualitätsbereichen. Die 19 Items können zusätzlich zur Erfassung der Wichtigkeit des Veränderungswunsches und Veränderungsüberzeugung der Lebensbereiche eingesetzt werden <sup>78</sup>. Die Anwendbarkeit ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren möglich, wobei die Anwendungsfelder von Gesunden bis hin zu psychisch Kranken reichen <sup>78</sup>. Eine weitere Darstellung erfolgt im Kapitel 4.3.2.

#### **2.2.3.4.3 Eigenschaftswörterliste EWL 60s**

Die EWL wurde 1978 konzipiert und bietet die Möglichkeit zur Ermittlung und Darstellung des aktuellen Befindlichkeitszustandes <sup>79</sup>. Dies erfolgt mittels der Methode der Selbstbeurteilung von insgesamt 60 Eigenschaftswörtern <sup>79</sup>. Das Zielgruppenalter liegt zwischen 14 bis 80 Jahren und ist sowohl für Gesunde als auch Kranke geeignet. Eine weitere Darstellung erfolgt im Kapitel 4.3.3.

### **3. Zielsetzung und Problemstellung der Arbeit**

Wie aufgezeigt, ist die HE und deren objektive Graduierung ein großes diagnostisches Problem. Insbesondere gilt dies für die minimale HE aufgrund der bereits in diesem Zustand existenten großen klinischen Bedeutung und der möglichen einfachen therapeutischen Beeinflussbarkeit zur Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung in die manifesten Verlaufsformen.

Ziel der Arbeit war es deshalb zum einen, bekannte QOL Skalen zur Eignung und besseren Quantifizierung der manifesten HE zu evaluieren und einen Vergleich mit den bekannten Standards in der HE Diagnostik hinsichtlich Sensitivität und Spezifität durchzuführen. Ziel war es andererseits, die Sensitivität und Spezifität vorhandener diagnostischer Tests mit einfachen Methoden wie Eigen- und Fremd-Beurteilungsskalen zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit wurden insbesondere folgende Fragestellungen berücksichtigt:

- Lassen sich bei Patienten mit einer mHE im Vergleich zu Patienten ohne HE bzw. mit manifesten Formen der HE Unterschiede hinsichtlich emotionaler und sozialer Aspekte sowie der kognitiven und motorischen Fähigkeiten nachweisen?
- Kann die Diagnosestellung der mHE durch Selbstbeurteilungsskalen wie der Münchner Dimensionsliste (MLDL) bzw. der Eigenschaftswörterliste (EWL 60s) oder durch Fremdbeurteilungsskalen wie der Gottfries-Brane-Steen-Skala (GBS-Skala) verbessert werden?
- Haben einfache Computertests wie die Flimmerfrequenzanalyse zusammen mit Eigen- oder Fremdbeurteilungsskalen eine vergleichbare Sensitivität beim Screening der mHE wie die komplexen und zeitaufwändigen computerpsychometrischen Testverfahren ?
- Lässt sich durch eine Kombination dieser einfach zu handhabenden Verfahren eine sicherere und leichtere Diagnosestellung der mHE herbeiführen?

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Von Januar 2007 bis Juli 2007 wurden geeignete stationäre bzw. ambulante Patienten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit einer Leberzirrhose, bei denen eine manifeste bzw. nichtmanifeste HE vorlag und welche die Ein- und Ausschlusskriterien in diese Studie erfüllten, für die Teilnahme rekrutiert.

Ausschlusskriterien waren Patienten mit einer HE der Stadien III und IV (West-Haven Kriterien) sowie mit dekompensierter Leberzirrhose. Weitere Ausschlusskriterien waren eine akute Alkoholhepatitis, fortgesetzter schwerer Alkoholabusus, akute gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten 2 Wochen sowie unkorrigierte Elektrolytverschiebungen. Weitere Ausschlusskriterien waren neurologische oder psychiatrische Grunderkrankungen wie M. Alzheimer, M. Parkinson sowie andere nichthepatische metabolisch bedingte Enzephalopathien. Patienten mit einer bedeutsamen Einschränkung des Visus, die eine Verfälschung der Testergebnisse bedingt haben könnten, inklusive einer Rot-Grün-Blindheit, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Patienten, welche psychoaktive Arzneimittel wie Antidepressiva oder Sedativa einnahmen, wurden ausgeschlossen. Andere Begleitmedikamente, auch Arzneimittel durch die eine effektive Beeinflussung der HE nachgewiesen wurde (Laktulose, Ornithin-Aspartat, Zink, verzweigkettige Aminosäuren) wurden erlaubt und in der Therapie belassen, wenn sie mindestens seit 14 Tagen therapeutisch verabreicht wurden.

Insgesamt wurden 56 Patienten rekrutiert, wobei die Genese der Leberzirrhose bei 54 Patienten äthyltoxisch und bei 2 primär biliär bedingt war.

## **4.2. Diagnostik der Hepatischen Enzephalopathie**

### **4.2.1. Erhebung der klinischen Parameter**

Bei allen Patienten erfolgte eine Beurteilung der Leberzirrhose nach den CHILD-Pugh-Kriterien:

Tab. 4.2.1.a Child-Pugh-Kriterien

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>Albumin im Serum</b>	> 3,5 g/dl	2,8 - 3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
<b>Bilirubin im Serum</b>	< 2,0 mg/dl	2,0 - 3,0 mg/dl	> 3,0
<b>Quick</b>	> 70%	40 - 70%	< 40%
<b>Aszites</b>	Kein	+ / ++	+++
<b>Enzephalopathie</b>	Keine	Grad I-II	Grad III-IV

Es erfolgte eine Addition der Punkte und eine Einteilung gemäß folgender Punktwerte:

Child A: 5 - 6 Punkte  
Child B: 7 - 9 Punkte  
Child C: > 9 Punkte

Die klinische Beurteilung der Enzephalopathie erfolgte nach den in Kapitel 2.2.3.1 aufgeführten West Haven Kriterien<sup>60</sup>.

## **4.2.2. Computerpsychometrische Tests**

### **4.2.2.1. Wiener Testsystem**

Das Wiener Testsystem ist international ausgerichtet, so dass vor Testbeginn die gewünschte Sprache gewählt werden kann. Jede Testung beginnt mit der Instruktion des Patienten, die in der Regel über den Bildschirm erfolgt. Nach der Instruktion erfolgt eine Übungsphase des Patienten, in der sichergestellt wird, dass der Patient die Aufgabenstellung verstanden hat. Da die Instruktion und Übungsphase unmittelbar nacheinander folgen, wird das Aufgabenverständnis besonders schnell erreicht, so dass auch Patienten mit fortgeschrittener HE den Test in aller Regel durchführen können<sup>48</sup>.

Das Wiener Testsystem besteht aus 5 neuropsychologischen Tests, wobei insgesamt 22 neuropsychologische Parameter untersucht werden. Diese erlauben eine umfassende Beurteilung kognitiver Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Konzentration, psychomotorische Leistung und Verarbeitung visueller Impulse.

Zusätzlich werden emotionale Aspekte und Verhaltensauffälligkeiten erfasst, die bereits bei der mHE auftreten.

Das Wiener Testsystem enthält folgende 5 Testkomponenten: Den Linienverfolgungstest mit zwei Parametern zur Evaluation der visuellen Wahrnehmung und Verarbeitung, Cognitrone mit vier Parametern zur Erfassung der Aufmerksamkeit und Konzentration, die motorische Leistungsserie, bestehend aus 10 Parametern inklusive Aiming, Tapping und Steadiness zur Untersuchung der feinmotorischen Fähigkeiten, den Wiener Reaktionstest mit 4 Parametern zur Identifizierung von optischen und akustischen Defiziten und den tachistoskopischen Verkehrsauffassungstest zur Analyse von komplexen Zusammenhängen und Überblicksgewinnung.

Bei allen Patienten wurde die Testbatterie aus dem Wiener Testsystem mit 5 neuropsychologischen Tests durchgeführt. Zu den involvierten Einzeltests zählten der Linienverfolgungstest mit zwei Parametern zur Evaluation der visuellen Wahrnehmung und Verarbeitung, der Cognitrone Test mit vier Parametern zur Erfassung der Aufmerksamkeit und Konzentration und die motorische Leistungsserie, bestehend aus 10 Parametern inklusive Aiming, Tapping und Steadiness zur Untersuchung der feinmotorischen Fähigkeiten. Weiterhin wurden der Wiener Reaktionstest mit 4 Parametern zur Identifizierung von optischen und akustischen Defiziten und der tachistoskopische Verkehrsauffassungstest zur Analyse von komplexen Zusammenhängen inklusive einer Beurteilung der Überblicksgewinnung angewandt.

Die Testungen wurden einheitlich unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, wobei der Zeitraum der Testung bei allen Patienten morgens zwischen 10 - 12 Uhr lag. Bei Durchführung der Testbatterien wurde ein ruhiges Milieu ohne störende Einflüsse geschaffen (abgedunkeltes Zimmer, Abschirmung vor Geräuschen, bequeme Sitzgelegenheiten). Die Durchführung wurde durch einen Arzt vorgenommen und dauerte ca. 90 Minuten. Die Testung der Patienten verlief kontinuierlich ohne Pausen.

Bei allen Patienten wurden insgesamt 22 neuropsychologische Parameter erhoben und hinsichtlich ihrer Wertigkeit untersucht. Leistungen von Patienten in jedem dieser 22 neurophysiologischen Parameter wurden als pathologisch eingestuft, wenn diese

um mehr als eine Standardabweichung unterhalb des altersentsprechenden Mittelwertes für den jeweiligen Parameter lag. Ein Test aus der insgesamt 5 Tests umfassenden Testbatterie (Cognitrone, Linienverfolgungstest, Reaktionstest, Motorische Leistungs-serie, Tachystoskopie) galt als pathologisch, wenn mindestens einer der erfassten neuropsychologischen Parameter einer Testreihe pathologisch ausfiel. Eine minimale HE wurde bei den Patienten ohne klinisch manifeste HE entsprechend der Vorgaben anderer Autoren angenommen, wenn mindestens zwei dieser Tests pathologisch ausgefallen waren<sup>33, 70</sup>. Alle anderen klinisch nichtmanifesten zirrhotischen Patienten wurden als Patienten mit einer HE 0 eingruppiert.

#### **4.2.2.2. Flimmerfrequenzanalyse**

Die Flimmerfrequenz dient der Erfassung der zentralnervösen Aktivierung im Sinne des "Arousals"<sup>41, 42, 44</sup>. Zur Ermittlung wird ein Flimmerfrequenzanalysator benutzt, der eine intrafoveale Lichtreizung durch definierte Lichtpulse spezifischer Wellenlänge und Helligkeit in absteigender Darbietungsfrequenz beginnend bei 60 Hz erzeugt. Die intrafoveale Reizung wird durch ein konkav-konvexes Linsensystem sichergestellt, welches die Akkomodation des Auges auf ein virtuelles Bild der Lichtquelle lenkt. Bei der Methode wird die Frequenz eines anfänglich hochfrequenten Pulslichtes (60 Hz), das den Eindruck eines Gleichlichtes beim Patienten hinterlässt, schrittweise verringert, bis der Eindruck des anfänglichen Gleichlichtes in den des Flimmerns übergeht. Die kritische Frequenz bei der diese Wahrnehmungsänderung sichtbar für den einzelnen Patienten eintritt, wird als Flimmerfrequenz bezeichnet. Nach einer Übungsphase wird diese Grenzfrequenz mehrfach bestimmt und aus den erhobenen 8–9 Einzelmesswerten der Mittelwert berechnet.

Bei Erfassung der Flimmerfrequenz galten die gleichen bereits oben beschriebenen standardisierten Bedingungen. Die Messung der Flimmerfrequenz erfolgte in einer ruhigen Umgebung, ohne störende Geräusche und ohne Beeinflussung der zu testenden Person unter Dunkeladaptationsbedingungen durch einen Arzt. Die Untersuchung wurde durchgeführt, wenn der Patient den roten Lichtpunkt als isolierten Punkt, dreidimensional und scharf erfassen konnte (Stereosehen,

korrigiertes Augenlicht), um eine genaue intrafoveale Messung der Flimmerfrequenz zu ermöglichen. Es erfolgte eine Einweisung des Patienten durch den Untersucher und ein Versuch ohne Messung. In der Testung erfolgten 8 Einzelmessungen, deren Mittelwert plus Standardabweichung das Ergebnis des Tests darstellt.

In unseren Untersuchungen benutzten wir die Testform S3 mit absteigenden Frequenzen. Im absteigenden Verfahren wurde die Lichtfrequenz verringert, so dass der Eindruck des Gleichlichtes in den des Flimmerns übergeht. Sobald diese Wahrnehmungsveränderung eingetreten war, betätigte der Patient eine Steuerungstaste und markierte damit die kritische Frequenz.

In dem verwendeten Computerprogramm waren die physikalischen Parameter unter Standardbedingungen vorgegeben, wodurch konstante Versuchsbedingungen und somit vergleichbare Resultate gewährleistet waren.

### **4.3. Beschreibung der Skalen zur Erfassung der Lebensqualität und des psychopathologischen Status**

Die Erhebung der nachfolgenden Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen erfolgte ebenfalls unter standardisierten Bedingungen. Es wurde bei den Selbstbeurteilungsskalen darauf geachtet, dass der Patient unter ruhigen Bedingungen ohne störende Einflüsse den Fragebogen vorgelegt bekam. Das Ausfüllen des Bogens erfolgte unter ärztlicher Anleitung, so dass der Patient die Möglichkeit hatte, Fragen zu stellen. Die Selbstbeurteilung seiner Befindlichkeit sollte nicht den aktuellen Klinikaufenthalt, sondern seinen häuslichen Alltag betreffen. Der Patient wurde gebeten, die Skalen jeweils morgens zwischen 10 - 12 Uhr zu bearbeiten.

#### **4.3.1. Gottfries-Brane-Steen Skala (GBS)**

Die GBS-Skala ist eine Fremdbeurteilungsskala, mit deren Hilfe die motorischen, intellektuellen und emotionalen Funktionen sowie Demenzsymptome beurteilt werden können. Die GBS wurde über einen Beobachtungszeitraum von ca. 10 Tagen unter stationären Bedingungen erhoben. Zur Vermeidung von Interobservervarianzen erfolgte die Erhebung durch einen Arzt. Dazu wurde der Patient in der Verrichtung seiner täglichen Tätigkeiten beobachtet und zur Beurteilung des Lang- und Kurzzeit-

Gedächtnisses gezielt befragt. Zum Verhalten im häuslichen Bereich und zur Emotionalität wurden Lebenspartner und Angehörige befragt.

A) Die motorische Funktion (GBS-SA) wird durch folgende 6 Fragen bewertet, wobei jede Frage einen Punktwert zwischen 0-6 Punkten erreichen kann. Der damit maximal erreichbare Summenpunktwert betreffs der motorischen Funktion liegt somit bei 36.

Tab. 4.3.1.a GBS-SA: motorische Funktion

Motorische Insuffizienz beim An- und Auskleiden
Motorische Insuffizienz beim Essen
Störung der körperlichen Aktivität
Mangel an Spontanaktivität
motorische Insuffizienz bei der Körperpflege
Unfähigkeit, Blasen- und Darmtätigkeit zu kontrollieren

B) Die intellektuelle Funktion (GBS-SB) wird durch 11 Fragen erfasst, wobei 9 der Fragen mit jeweils 0-6 Punkten bewertet werden, während die Fragen zur persönlichen Orientierung und zur Langatmigkeit mit maximal 9 Punkten bewertet werden. Der Gesamtpunktwert kann somit 72 Punkte betragen.

Tab. 4.3.1.b GBS-SB: intellektuelle Funktion

Störungen der räumlichen Orientierung
Störungen der zeitlichen Orientierung
Störungen der persönlichen Orientierung (max. 9 Punkte)
Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
Störungen des Langzeitgedächtnisses
Störungen des Wachzustandes
Störungen der Konzentration
Unfähigkeit zur Antriebssteigerung
Geistesabwesenheit
Langatmigkeit (max. 9 Punkte)
Ablenkbarkeit

C) Die emotionale Funktion (GBS-SC) wird durch 3 Fragen mit einer maximalen Punktzahl von 21 abgefragt:



Selbstwertgefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Entspannungsfähigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Erfolg und Anerkennung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unterstützung und Geborgenheit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Selbständigkeit im Alltag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ehe/ Partnerschaft	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexualleben	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Familienleben	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Freundschaften/Bekanntschaften	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
berufliche Situation	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Finanzielle Situation	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wohnsituation	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Freizeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
medizinische Behandlung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Umgang mit meiner Krankheit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

### **4.3.3. Eigenschaftswörterliste EWL 60S**

Die Eigenschaftswörterliste besteht aus 60 Attributen, deren Zutreffen der Patient von "gar nicht" bis "stark" beurteilt. Je nach vorliegender Schwere der Ausprägung des entsprechenden Eigenschaftswortes wird dem Kriterium "gar nicht" der Punktwert 0, dem Kriterium "etwas" 1 Punkt, dem Kriterium "ziemlich" 2 Punkte bzw. dem Kriterium "stark" 3 Punkte zugewiesen. Folgende Eigenschaften werden abgefragt:

Tab. 4.3.3.a Eigenschaftswörterliste (EWL) - abgefragte Eigenschaften:

gar nicht (0)	etwas (1)	ziemlich (2)	stark (3)
Ängstlich	Aufmerksam	zappelig	Müde
energielos	Selbstzufrieden	gesprächig	Furchtsam
Lustig	Träumerisch	traurig	Ausdauernd
benebelt	Ärgerlich	lahm	Einsilbig
menschenscheu	Elend	freudig	Sorgenvoll
selbstsicher	Zermürbt	verträumt	Verwundbar
betrübt	Erregbar	benommen	Froh
Lasch	Aktiv	angsterfüllt	Schlaftrunken
zutraulich	Bekommen	beständig	Wütend
energisch	Heiter	abgesondert	Selbstbewusst
gereizt	Schläfrig	eifrig	Tatkräftig
Erregt	Konzentriert	gedankenverloren	Gesellig
Dösig	Verärgert	nervös	Aufgeregt
empfindlich	Versonnen	kraftlos	Abgespannt
wortkarg	Unbekümmert	kontaktfreudig	Verletzbar

Aus den 60 aufgeführten Adjektiven werden folgende 15 Attribute (Subskalen) erstellt, wobei jeweils 4 der Attribute zu den einzelnen Subskalen subsummiert werden und entsprechend der Ausprägung bewertet werden.

Tab. 4.3.3.b Eigenschaftswörterliste (EWL) - aus den Eigenschaften erhobene Attribute:

Attribute		
Aktiviertheit	Extravertiertheit	Empfindlichkeit
Konzentriertheit	Introvertiertheit	Ärger
Desaktiviertheit	Selbstsicherheit	Ängstlichkeit
Müdigkeit	gehobene Stimmung	Deprimiertheit
Benommenheit	Erregtheit	Verträumtheit

Beim Ausfüllen der Eigenschaftswörterliste hatte der Patient nach Instruktion durch einen Arzt maximal 20 Minuten Zeit. Die Testung fand morgens unter standardisierten Bedingungen in ruhiger Atmosphäre im Patientenzimmer statt.

#### **4.4. Beschreibung der statistischen Methoden**

Die statischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen und Standardfehler gewählt wurden. Kategorisierte Variablen wurden durch Angabe von Häufigkeiten ausgewertet.

Vor Beginn der statistischen Vergleiche von kontinuierlichen Variablen wurden alle Parameter Normalverteilungstests unterzogen, wobei die Überprüfung auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test erfolgte. Prinzipiell wurden Parameter, deren Testergebnisse im Kolmogorov-Smirnov-Test  $< 0,05$  betragen, als nicht normalverteilt erachtet, während Parameter mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test  $\geq 0,05$  als normalverteilt angesehen wurden. Die genaue Aufstellung von normalverteilten und nicht-normalverteilten Parametern ist im Anhang aufgeführt. Bei den Vergleichen von Stichproben wurden Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Testprinzip für Tests von normalverteilten Stichproben sind Mittelwertvergleiche. Da sich die Mittelwerte von nicht-normalverteilten Stichproben nicht im Scheitelpunkt von Verteilungskurven befinden und somit kein repräsentatives Lagemaß der zu

untersuchenden Stichprobe darstellen, greifen nichtparametrische Tests auf Rangvergleiche zurück.

Im Einzelnen wurden in der Arbeit folgende Tests verwendet:

Beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis eingesetzt, während beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben die einfaktorielle ANOVA Anwendung fand.

Die ANOVA testet, ob es zwischen mehr als 2 unabhängigen Stichproben signifikante Unterschiede gibt. Ist  $p$  signifikant ( $< 0,05$ ), kann man daher sagen, dass es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede gibt. Wenn die ANOVA ein signifikantes Ergebnis zeigt, besteht mindestens ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei man durch die ANOVA nicht feststellen kann, wo der Unterschied liegt oder ob sogar mehrere signifikante Unterschiede bestehen.

In diesem Fall muss man jede Gruppe mit jeder vergleichen. Bei dieser so genannten multipler Testung besteht immer ein Risiko eines falsch positiven Ergebnisses (d.h., dass fälschlicherweise ein signifikanter Unterschied zwischen 2 Stichproben angenommen wird, der jedoch nur zufallsbedingt ist). Der Bonferroni-Test korrigiert durch Berechnung einer Signifikanz für die gesamte Testreihe das Risiko von falsch positiven Ergebnissen (sogenannte  $\alpha$ -Korrektur). Der Bonferroni-Test ist daher recht konservativ – z.B. im Gegensatz zu der LSD (geringste signifikante Differenz), bei der das Risiko falsch positiver Ergebnisse recht hoch ist, jedoch eher Signifikanzen nachgewiesen werden.

Zur weiteren Differenzierung, welche durch die ANOVA getesteten Parameter sich voneinander unterscheiden, wurde bei signifikantem Ergebnis der ANOVA als post hoc Test in der vorliegenden Arbeit der Bonferroni-Test mit multipler t-Testung durchgeführt.

Die Korrelation zwischen 2 Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach folgender Einteilung bewertet:

$r < 0,2$  → sehr geringe Korrelation

$r = 0,2 - 0,5$  → geringe Korrelation

- r = 0,5 – 0,7 → mittlere Korrelation
- r = 0,7 – 0,9 → hohe Korrelation
- r = > 0,9 → sehr hohe Korrelation

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Testprinzip des Chi-Quadrat-Tests ist dabei eine Berechnung von Signifikanten hinsichtlich Abweichungen von beobachteten zu erwarteten Häufigkeiten der untersuchten Variablen.

Bei Verwendung des Chi-Quadrat- Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen wurde.

Zur Analyse von Vorhersagewerten wurden die Sensitivität, Spezifität sowie der positiv und negativ prädiktive Wert von den zu analysierenden Parametern berechnet. Hierbei erfolgten die Berechnungen nach folgenden Formeln:

Vorhersagewerte

Sensitivität	=	richtig Positive/ (richtig Positive + falsch Negative)
Spezifität	=	richtig Negative/ (richtig Negative + falsch Positive)
Positiv prädiktiver Wert	=	richtig Positive/ (richtig Positive + falsch Positive)
neg. prädiktiver Wert	=	richtig Negative/ (richtig Negative + falsch Negative)

Sensitivität und Spezifität sind bei Anwendung von Tests meist gegenläufig, so dass oftmals eine gute Sensivität mit einer schlechten Spezifität einhergeht und umgekehrt. Zur gemeinsamen Veranschaulichung des Einflusses der Sensitivität und Spezifität wurden daher ROC-Kurven angefertigt. Mit den ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) wurde die Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen. Ein diagnostischer Wert ohne jede Vorhersagekraft ergäbe eine Diagonale (in den Diagrammen gestrichelt aufgetragen). Je bauchiger die ROC-Kurve war, desto größer war der Vorhersagewert des Tests. Die Fläche der ROC-Kurve ergibt die Area under Curve (AUC). Diese ist ein Maß zur Abschätzung

der Vorhersagekraft der Tests: Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve liegt bei einem Test ohne jede Vorhersagekraft bei 0,5 und im Maximalfall bei 1.

In den weiteren grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt, während Verteilung von Daten in Histogrammen aufgetragen wurden.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Beobachtungszeitraum**

Die Patienten wurden von Januar 2007 bis Juli 2007 für die Studie rekrutiert.

### **5.2. Patientencharakteristika**

#### **5.2.1. Alter und Geschlecht im Gesamtkollektiv**

Das Patientenkollektiv umfasste 56 Patienten, wobei der Männeranteil 64,3% (n=36) betrug. Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv betrug  $58 \pm 11$  Jahre bei einer Spanne von 40 bis 85 Jahren. Nachfolgende Grafik veranschaulicht die Altersverteilung der Patienten. Es ist ersichtlich, dass das Alter normalverteilt ist, wobei die meisten der Patienten ein Alter zwischen 65 und 70 Jahren aufwiesen.

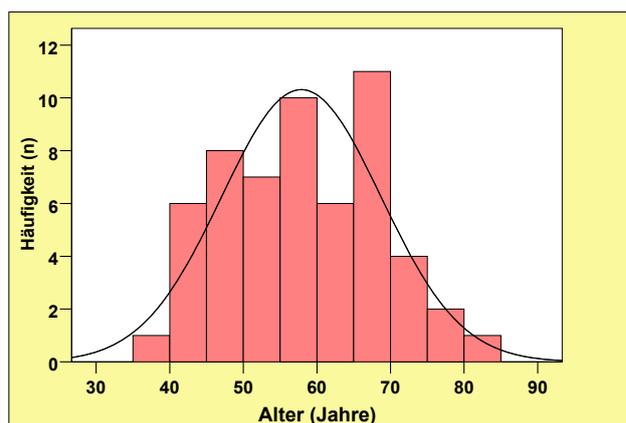


Abb. 5.2.1.a. Altersverteilung (Gesamtpopulation)

#### **5.2.2. Schweregrade der Leberzirrhose**

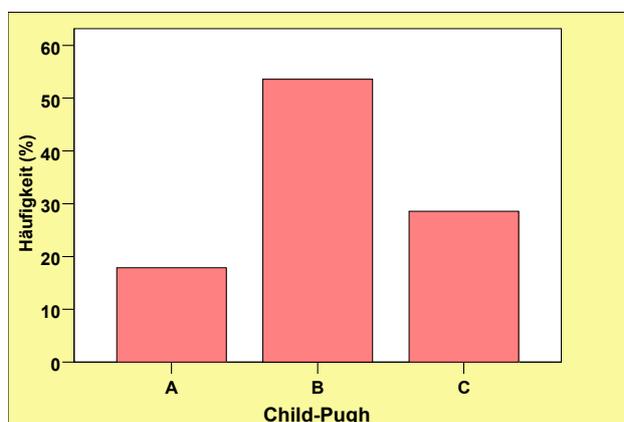


Abb. 5.2.2.a Child-Pugh (Gesamtpopulation)

Mehr als die Hälfte des Kollektivs (53,6%; n=30) wurde entsprechend der Child-Kriterien in das Stadium B eingestuft, während bei mehr als einem Viertel der Patienten (28,6%; n=16) das Krankheitsstadium Child C vorlag. Nur 10 Patienten (17,9 %) wiesen eine Leberzirrhose des Schweregrades Child A auf.

### **5.2.3. Schweregrade der Hepatischen Enzephalopathie**

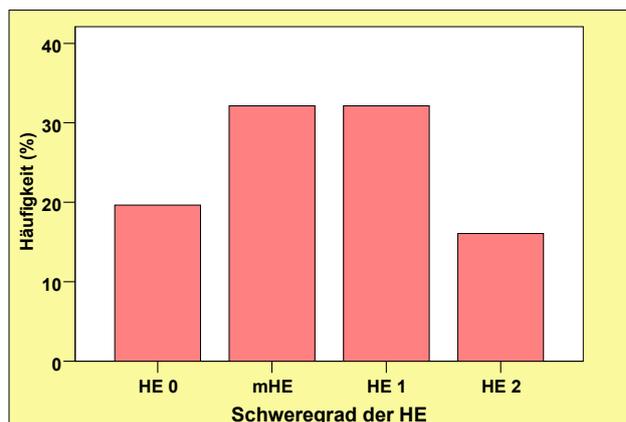


Abb. 5.2.3.a Schweregrade der HE (Gesamtpopulation)

28 der involvierten 56 Patienten wiesen eine nichtmanifeste HE, die andere Hälfte eine manifeste HE auf. Bei 19 (33,9 % der Gesamtpopulation) der 28 Patienten mit einer nichtmanifesten HE lag entsprechend der Resultate computerpsychometrischer Tests eine minimale HE vor. 9 Patienten wurden als HE 0 eingruppiert. Mit Hilfe der West Haven Kriterien konnten die 28 Patienten mit manifester HE in die Gruppen mit HE 1 (n=19; 33,9% der Gesamtpopulation) und HE Stadium 2 (n=9; 16,1% der Gesamtpopulation) eingeschlossen werden.

### **5.3. Vergleich der Patientencharakteristika bei verschiedenen Stadien der HE**

#### **5.3.1. Alter**

Tab. 5.3.1.a Altersverteilung bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	P (ANOVA)
Alter	52,9±11,0	58,6±9,7	58,5±9,2	60,0±15,8	<b>0,508</b>

Das mittlere Alter der Patienten der verschiedenen HE-Grade reichte von 52,9±11 Jahren bei Patienten mit einer HE 0 bis zu 60,0±15,8 Jahren bei Patienten mit manifester HE 2. Obwohl die Patienten des HE Grades HE 0 im Mittel ca. 5-8 Jahre jünger waren als die Patienten der anderen Schweregrade, wurde im statistischen

Vergleich zwischen Patienten mit den verschiedenen Schweregraden der HE kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters berechnet (ANOVA;  $p=0,508$ ).

### **5.3.2. Geschlecht**

Tab. 5.3.2.a Geschlechterverteilung bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Geschlecht		Schweregrad der HE				Gesamt
		HE 0	mHE	HE 1	HE 2	
männlich	Anzahl	8	11	9	8	36
	% von Geschlecht	22,2%	30,6%	25,0%	22,2%	100,0%
weiblich	Anzahl	1	8	10	1	20
	% von Geschlecht	5,0%	40,0%	50,0%	5,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	9	19	19	9	56
	% von Geschlecht	16,1%	33,9%	33,9%	16,1%	100,0%

Wie der Abbildung 5.3.2.a zu entnehmen ist, gab es in unserem Kollektiv tendenziell geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schwere der HE, wobei dies insbesondere im Stadium 2 der HE zu beobachten war (Männer vs. Frauen = 88,9% vs. 11,1%; bzw.  $n=8$  vs. 1). Hinsichtlich des beschriebenen Unterschieds bestand eine grenzwertige Signifikanz (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,059$ ).

### **5.3.3. Schweregrad der Leberzirrhose**

#### **Child- Pugh**

Wie in Tab. 5.3.3.a ersichtlich, traten Schweregrade Child-Pugh A - C sowohl bei Patienten ohne HE, als auch bei den nichtmanifesten (HE 0 und mHE) HE-Stadien auf. Insgesamt gesehen lässt sich hinsichtlich des Verteilungsmusters keine Assoziation zwischen Child-Pugh- und HE- Stadien erkennen. Lediglich auffällig ist, dass bei HE 0 kein Fall mit Child C aufgetreten ist. Der im Chi-Quadrat-Test berechnete Trend ( $p=0,061$ ) der Verteilungsunterschiede hat aufgrund der vielen Gruppen und den daraus resultierenden kleinen Fallzahlen eine eingeschränkte Validität (66,7% der Zellen im Chi-Quadrat-Test haben die erwartete Häufigkeit  $< 5$ ).

Tab. 5.3.3.a CHILD-Stadien bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Child-Pugh		Schweregrad der HE				Gesamt
		HE 0	mHE	HE 1	HE 2	
A	Anzahl	4	4	0	2	10
	% von Schweregrad der HE	44,4%	21,1%	0%	22,2%	17,9%
B	Anzahl	5	10	12	3	30
	% von Schweregrad der HE	55,6%	52,6%	63,2%	33,3%	53,6%
C	Anzahl	0	5	7	4	16
	% von Schweregrad der HE	0%	26,3%	36,8%	44,4%	28,6%
Gesamt	Anzahl	9	19	19	9	56
	% von Schweregrad der HE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

### Aszites

Aszites trat in 52,6% (n=10) der Fälle mit mHE, in 22,2% (n=2) mit HE 0, in 63,2% (n=12) mit HE1 und bei 44,4% (n=4) der Patienten mit HE 2 auf. Bezüglich der Häufigkeit von Aszites gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test; p=0,235).

### Leberzirrhose

Insgesamt hatten alle 56 Patienten eine Leberzirrhose, wobei in 96,4% (n=54) die Genese äthyltoxisch war, während bei 2 Patienten (3,6%) eine primär biliäre Zirrhose diagnostiziert wurde.

### 5.3.4. Vergleich der Labordaten bei verschiedenen Stadien der HE

Da bei allen stationären als auch ambulanten Patienten am Tag der Untersuchung peripheres, venöses Blut entnommen wurde, konnten bei allen Patienten Leberfunktionsparameter, Elektrolyte und hämatologische Laborparameter durch konventionelle Standardmethoden in einem Labor analysiert werden, welches den Bedingungen des "Good Laboratory Practice" unterliegt. Zwischen den betreffenden Subgruppen gab es bei den dargestellten Laborparametern zum Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchungen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tab. 5.4.1. Ausgewählte Laborparameter bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

HE-Grad	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)
Bilirubin [mg/dl]	1,2 ± 0,5	1,6 ± 1,3	3,2 ± 2,4	2,1 ± 1,4
Albumin [g/dl]	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,6	3,1 ± 0,5	3,2 ± 0,6
Quick [%]	75,3 ± 8,7	70,2 ± 23,5	66,1 ± 20,6	61,9 ± 20,3
SGOT [U/l]	46,9 ± 18,6	51,9 ± 31,2	100,1±111,7	58,9 ± 38,1
SGPT [U/l]	35,3 ± 22,8	40,9 ± 32,2	55,8 ± 56,8	35,1 ± 23,6
Gamma-GT [U/l]	101,1 ± 54,9	137,1±103,3	199,6±228,3	245,4±183,3

## 5.4. Vergleich der computerpsychometrischen Tests bei verschiedenen Stadien der HE

### 5.4.1. Wiener Testsystem

#### 5.4.1.1. Cognitrone (COG)

##### COG-Treffer

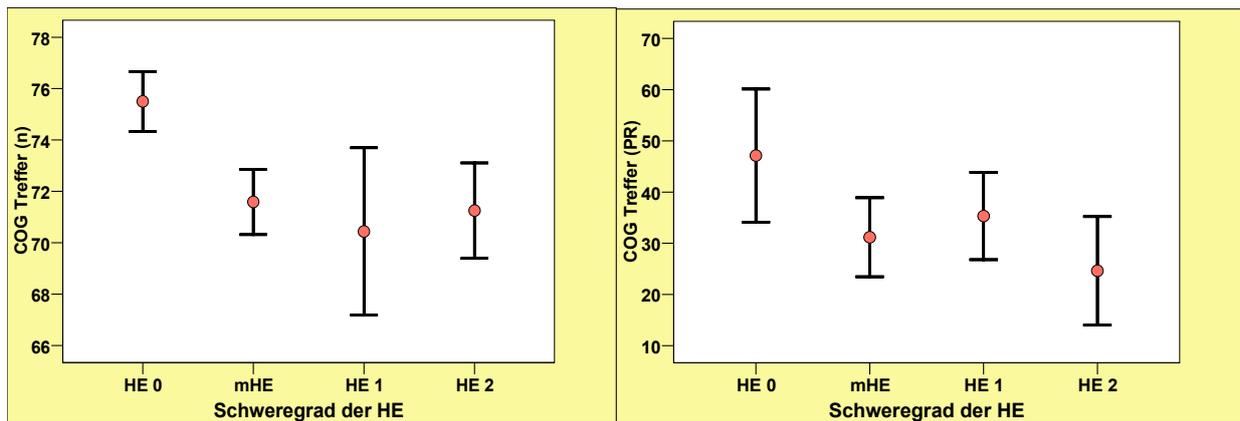


Abb. 5.4.1.1.a+b Cognitrone-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Anzahl der Treffer beim Cognitrone war am höchsten bei HE 0 mit  $75,5 \pm 3,3$  und am niedrigsten bei HE 1 mit  $70,4 \pm 13,0$ . Die eher moderaten Unterschiede sind dabei ohne statistische Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,281$ ).

##### COG – mittlere Zeit - Treffer

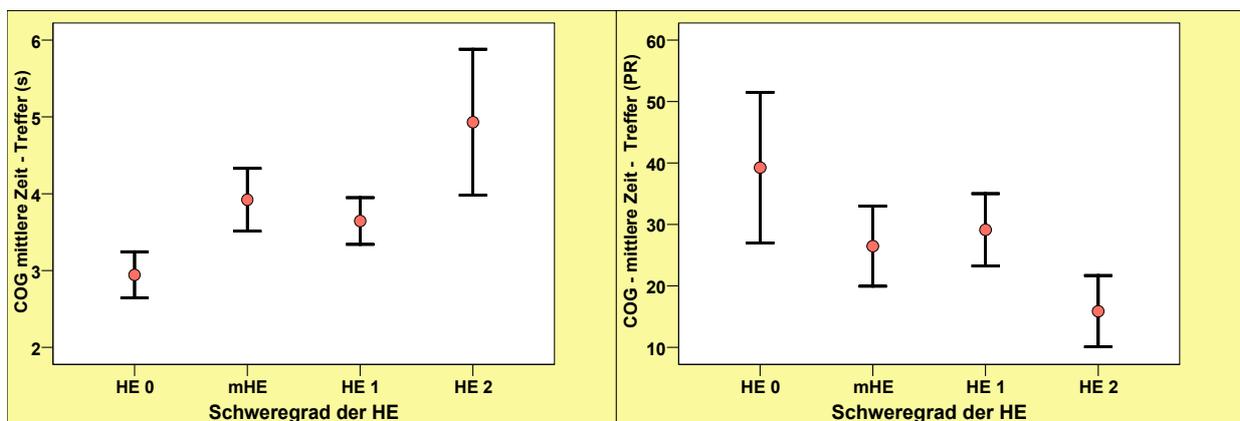


Abb. 5.4.1.1.c+d Cognitrone-mittlere Zeit-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Bei der HE 0 wurden beim Cognitrone im Mittel die kürzesten mittleren Zeiten bis zum Treffer mit  $2,9 \pm 0,8$  s und bei der HE 2 die längsten mittleren Zeiten mit  $4,9 \pm 2,7$  s gemessen. Bei Patienten mit mHE lagen die mittleren Zeiten bis zum Treffer oberhalb der Werte von Patienten mit HE 1. Bezüglich der beschriebenen Unterschiede besteht ein relevanter Trend, jedoch keine statistische Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,212$ ).

## COG-korrekte Zurückweisung

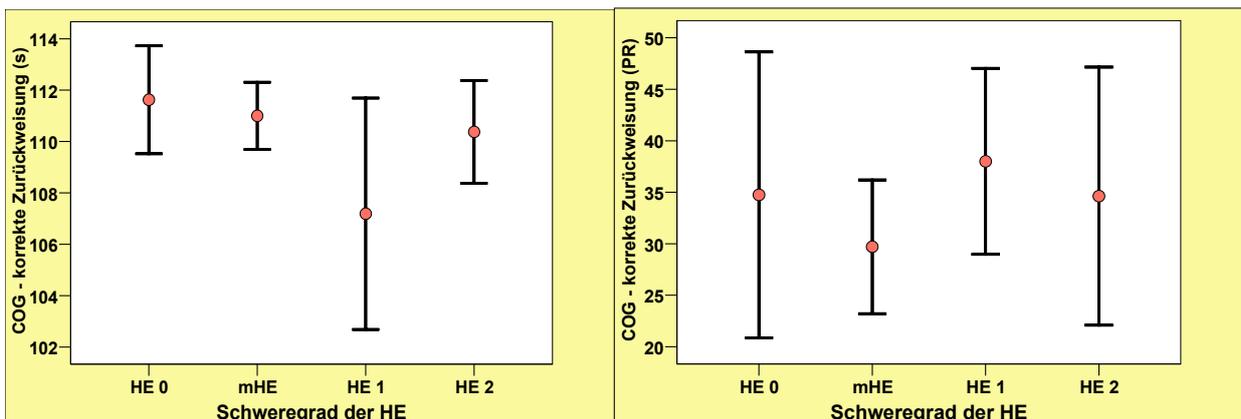


Abb. 5.4.1.1.e+f Cognitrone-korrekte Zurückweisung bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die korrekten Zurückweisungen bei Cognitrone waren ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen und reichten von  $106,7 \pm 18,0$  s bei HE 1 bis  $111,6 \pm 6,0$  s bei HE (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,934$ ).

## COG - mittlere Zeit korrekte Zurückweisung

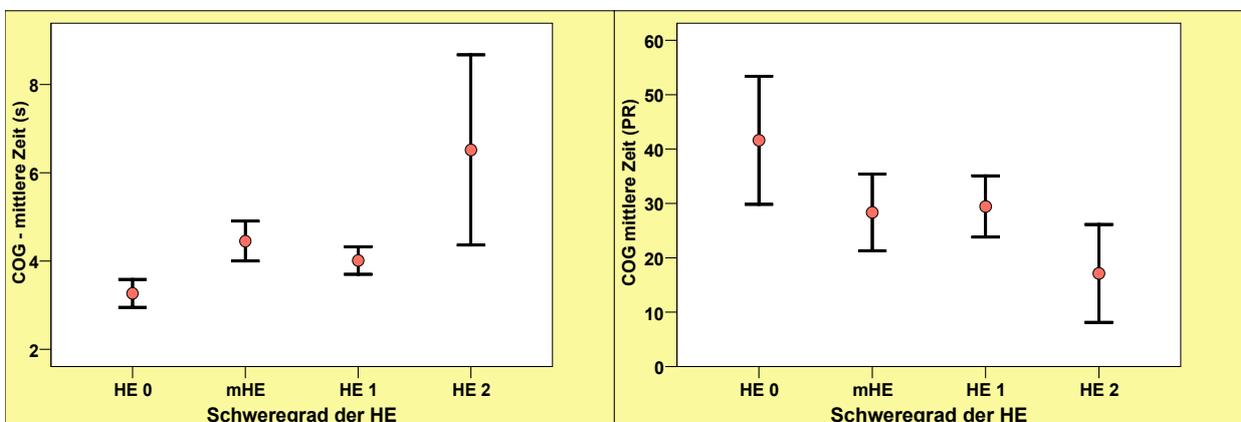


Abb. 5.4.1.1.g+h Cognitrone-mittlere Zeit Korrekte Zurückweisung bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Im vorliegenden Kollektiv gab es einen klinischen, jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Stadium der HE und der mittleren Zeit beim Cognitrone, wobei die niedrigsten Werte bei HE 0 mit  $3,3 \pm 0,89$  s und die höchsten bei HE 2 mit  $6,5 \pm 6,09$  s registriert wurden (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,139$ ). Die mittlere Zeit von Patienten mit mHE lag mit  $4,5 \pm 1,86$  s etwas über der von Patienten mit HE 1 ( $4,0 \pm 1,25$  s).

## **5.4.1.2. Motorische Leistungsserie**

### **Aiming-Fehler**

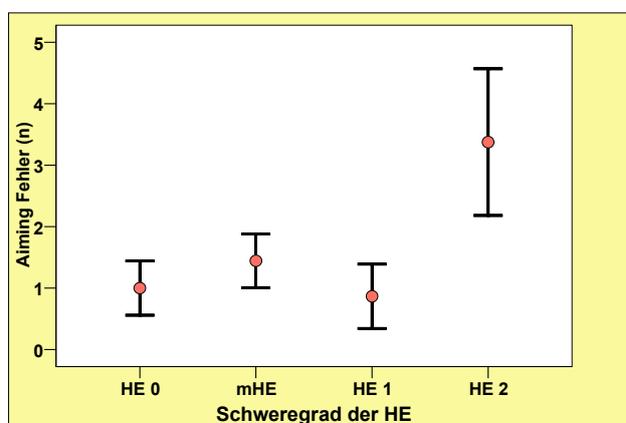


Abb. 5.4.1.2.a MLS Aiming-Fehler bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Während die Fehler beim MLS Aiming in den Gruppen HE 0, mHE und HE 1 um 1 lagen, war die Fehleranzahl bei HE 2 mehr als 3-fach erhöht. Hinsichtlich dieser Unterschiede war keine statistische Signifikanz, jedoch ein deutlicher Trend nachweisbar (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,113$ ).

### **MLS Aiming Treffer**

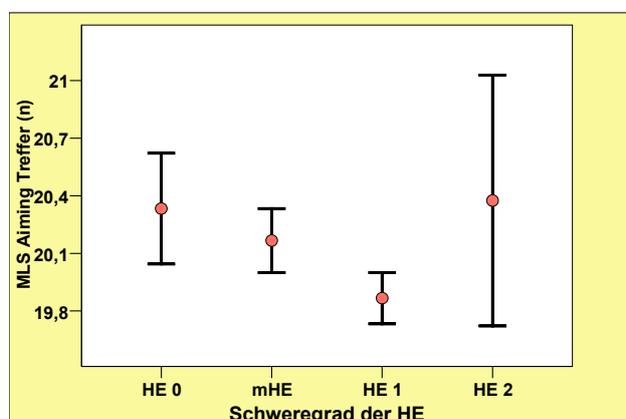


Abb. 5.4.1.2.b MLS Aiming-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Anzahl der MLS Aiming-Treffer betrug in allen Gruppen um 20, so dass kein Einfluss des Schweregrads der HE auf das Testergebnis zu erkennen war (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,523$ ).

## MLS Aiming Fehlerdauer

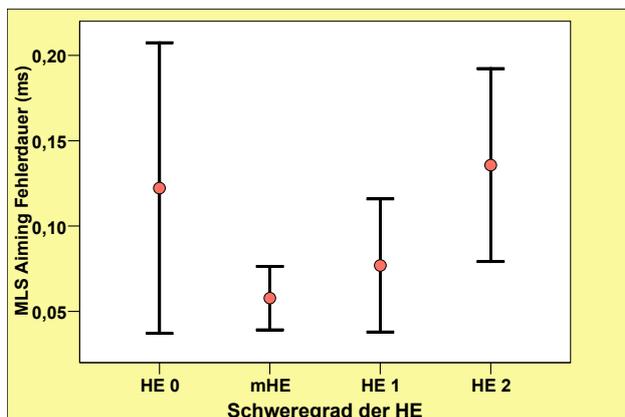


Abb. 5.4.1.2.c MLS Aiming-Fehlerdauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die MLS Aiming Fehlerdauer betrug im Mittel bei HE 0, mHE und HE 1 zwischen 0,06 – 0,12 ms und war im Stadium HE 2 mit  $0,14 \pm 0,15$  ms im Mittel somit höher, wobei sich bezüglich der Unterschiede keine statistische Signifikanz bestimmen ließ (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,735$ ).

## MLS Aiming-Gesamtdauer

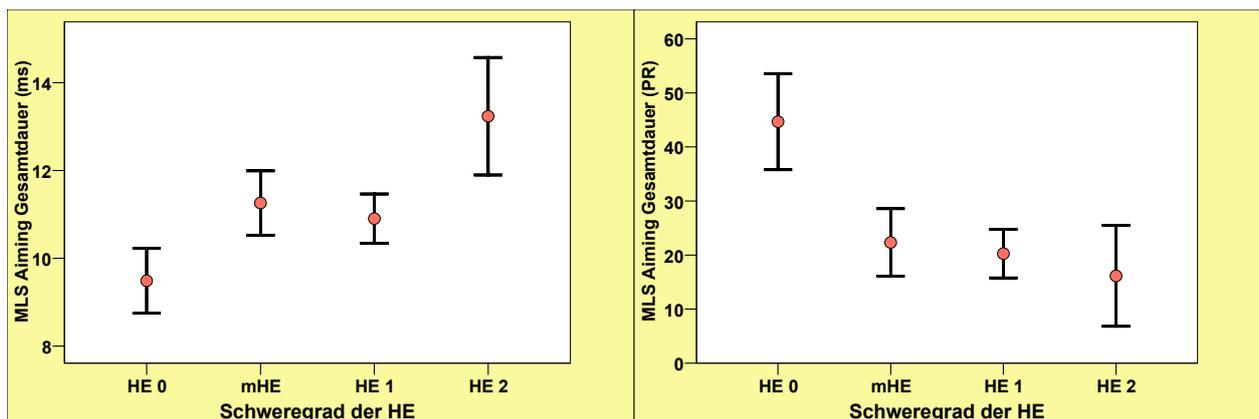


Abb. 5.4.1.2.d+e MLS Aiming-Gesamtdauer bei unterschiedlichen HE-Graden

Eine progrediente HE war mit einem Anstieg der MLS Aiming- Gesamtdauer assoziiert. Dabei ließen sich bei der HE 0 mit  $9,5 \pm 2,2$  ms die niedrigsten und bei HE 2 mit  $13,2 \pm 3,5$  ms die höchsten mittleren Werte nachweisen. Während Patienten mit mHE annähernd gleiche Werte bezüglich der MLS Aiming-Gesamtdauer aufwiesen

wie Patienten mit HE 1, war die Gesamtdauer bei HE 2 tendenziell höher als HE 0 (ANOVA,  $p=0,075$ ).

Patienten mit HE 0 hatten einen mehr als doppelt so hohen Prozentwert bei der MLS Aiming-Gesamtdauer als Patienten mit fortgeschrittener HE, wobei grenzwertig signifikante Unterschiede bezüglich der MLS Aiming Gesamtdauer (%) berechenbar sind (ANOVA;  $p=0,061$ ).

## MLS Steadiness Fehler

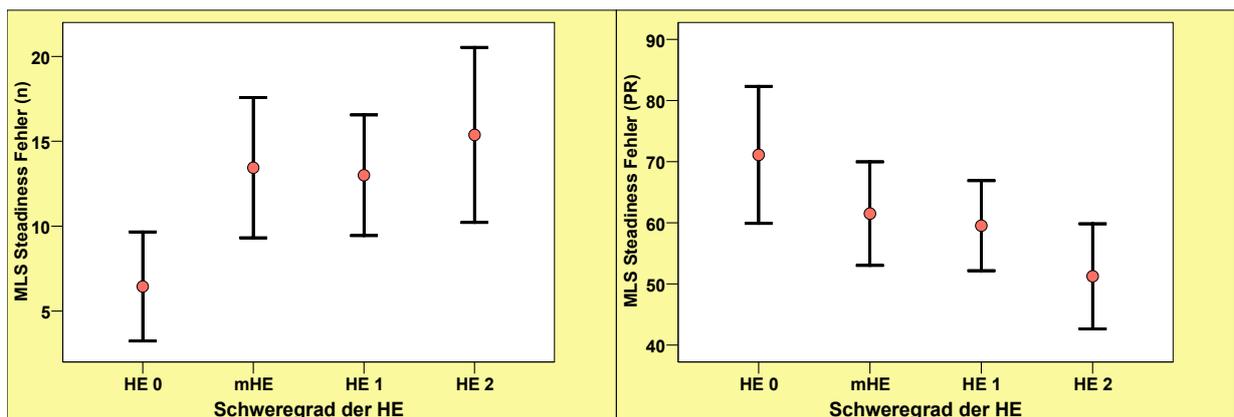


Abb. 5.4.1.2.f+g MLS Steadiness-Fehler bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Es lässt sich zwar keine statistische Signifikanz nachweisen, jedoch besteht im Vergleich zu den anderen Gruppen ein deutlicher Trend zu niedrigeren Werten bezüglich der Fehleranzahl in der MLS Steadiness bei Patienten im Stadium HE 0. Dabei war der mittlere MLS Steadiness-Fehler fast 1/3 so hoch wie in den übrigen Gruppen, die untereinander keine wesentlichen Unterschiede zeigten (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,219$ ).

## MLS Steadiness Dauer

Im Studienkollektiv betragen die mittlere Dauer beim MLS Steadiness zwischen  $0,7 \pm 1,1$  s bei HE 0 bis  $2,3 \pm 3,65$  s bei HE 2. Mit fortschreitendem HE- Stadium ließ sich tendenziell eine höhere Dauer beim MLS Steadiness nachweisen, wobei diesbezüglich keine statistische Signifikanz besteht (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,325$ ).

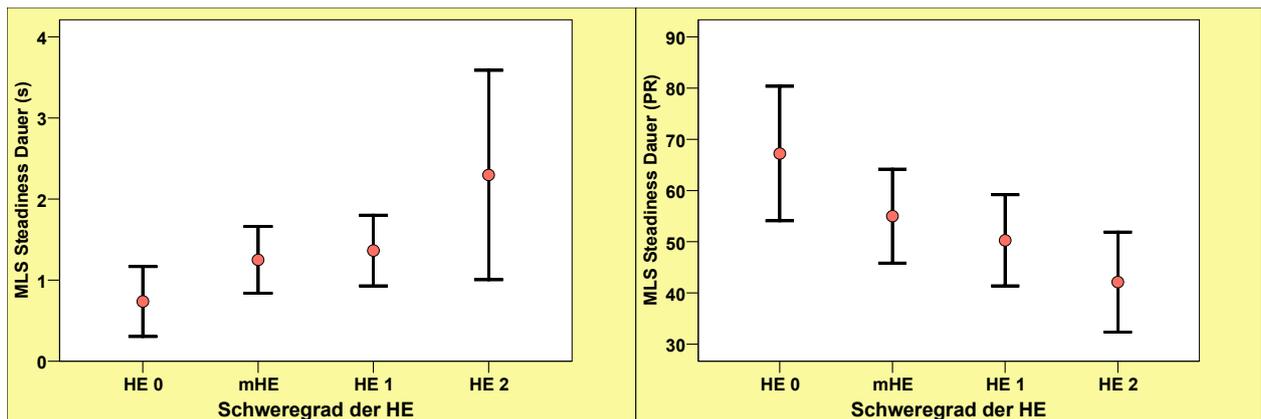


Abb. 5.4.1.2.h+i MLS Steadiness-Dauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

## Liniennachfahren-Fehler

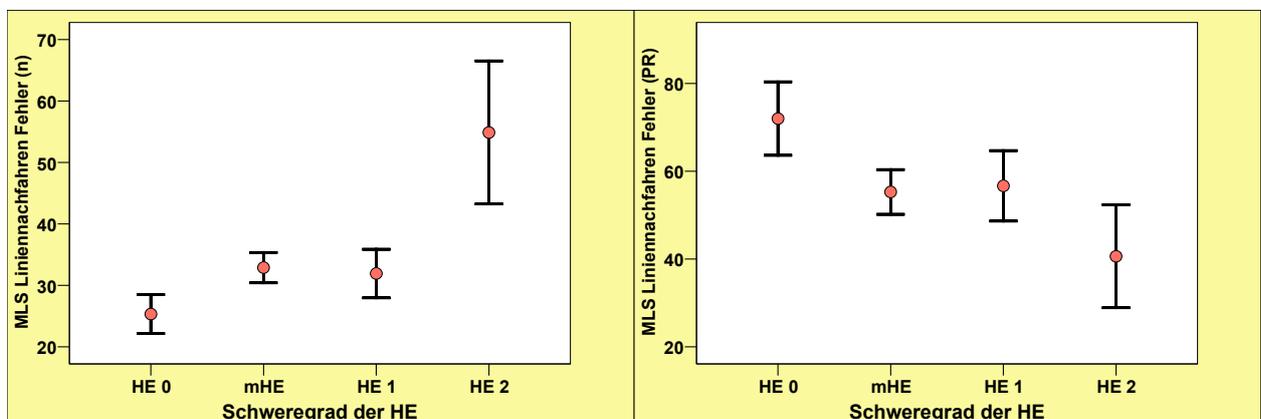


Abb. 5.4.1.2.j+k MLS Liniennachfahren-Fehler bei unterschiedlichen HE-Graden

Mit Zunahme der HE kam es zu einem Anstieg der Fehler im MLS Liniennachfahren von  $25,3 \pm 9,5$  bei HE 0 auf  $54,9 \pm 32,9$  bei HE 2. Patienten mit mHE wiesen dabei annähernd gleiche Fehlerzahlen wie Erkrankte mit HE 1 auf. Insgesamt besteht im Gesamtvergleich eine hohe Signifikanz (ANOVA;  $p=0,005$ ), so dass in den post-hoc-Tests signifikante Unterschiede in den Vergleichen zwischen HE 2 vs. allen anderen Stadien berechnet wurde.

Beim MLS Liniennachfahren ließen sich die höchsten Fehlerprozentwerte mit  $72,0 \pm 25,1$  bei Patienten mit HE 0 und die niedrigsten bei HE 2 mit  $40,6 \pm 33,2$  (%) ermitteln, wobei hierfür ein deutlicher Trend zu berechnen ist (ANOVA;  $p=0,145$ ). Die Prozentwerte der Fehler bei der mHE und HE 1 waren sehr ähnlich ( $55,3 \pm 21,6$  vs.  $56,7 \pm 31,0$ ).

## Liniennachfahren-Fehlerdauer

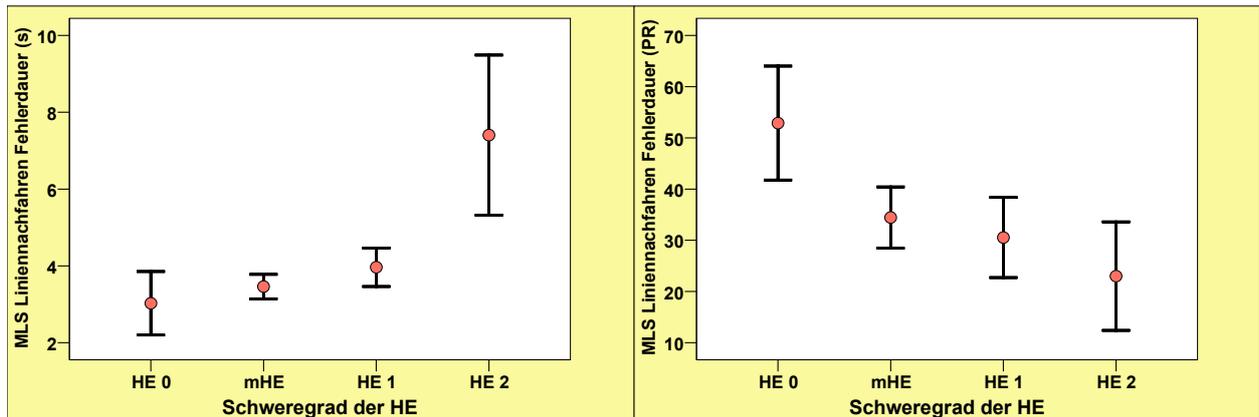


Abb. 5.4.1.2.l+m MLS Fehlerdauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Eine progrediente HE war mit einer auffallenden Zunahme der MLS Fehlerdauer (s) assoziiert. Diese betrug bei HE 0  $3,0 \pm 2,48$  s und war bei HE 2 mit  $7,4 \pm 5,9$  s mehr als doppelt erhöht, wobei hierbei ein deutlicher Trend nachweisbar war (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,122$ ).

## Liniennachfahren-Gesamtdauer

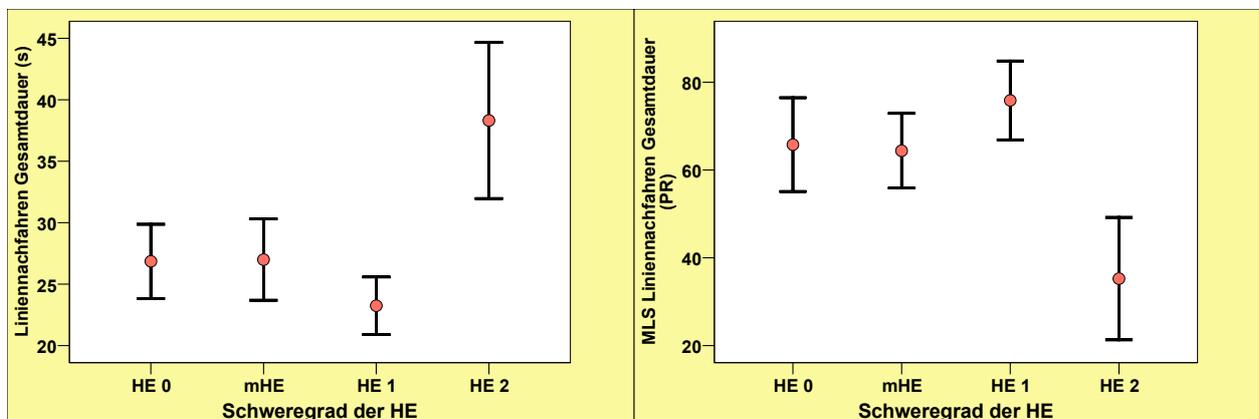


Abb. 5.4.1.2.n+o MLS Liniennachfahren Gesamtdauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Bei Analyse der Gesamtdauer des MLS Liniennachfahren zeigt sich, dass HE 0, mHE und HE 1 mit mittleren Werten zwischen 23,4 – 26,2 s nahe zusammen lagen, während bei Patienten mit HE 2 tendenziell deutlich höhere Werte dokumentiert wurden (ANOVA;  $p=0,071$ ).

## MLS Tapping-Treffer

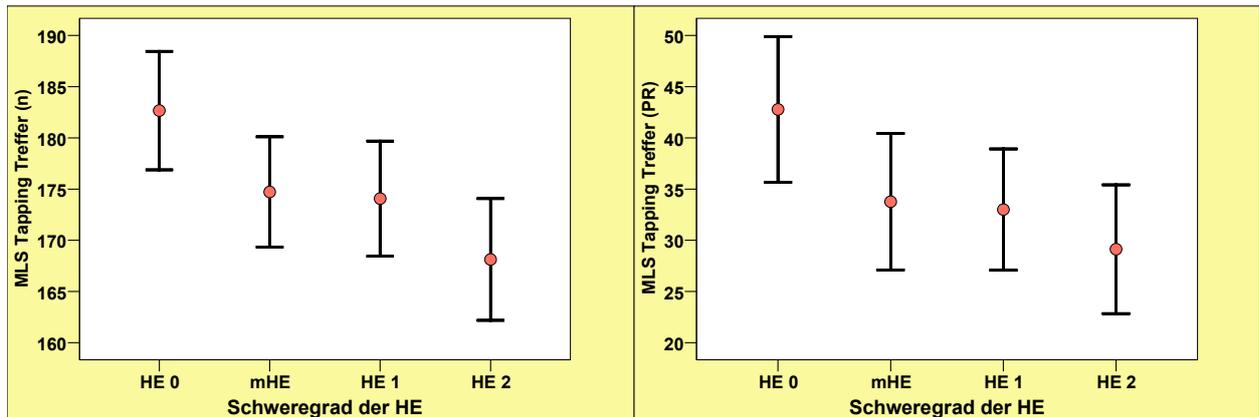


Abb. 5.4.1.2. p+q MLS Tapping-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die höchste Trefferanzahl hinsichtlich des MLS Tappings hatten Patienten im Stadium HE 0 mit  $182,7 \pm 17,4$ , während die Trefferanzahl bei Patienten mit mHE und HE 1 mit  $174,7 \pm 22,8$  bzw.  $174,1 \pm 21,8$  sich wenig voneinander unterschieden und im Mittel niedriger als im Stadium HE 0 waren. Die niedrigsten Werte wurden im Stadium HE 2 dokumentiert (ANOVA;  $p=0,551$ ).

## 5.4.1.3. Reaktionstest

### Reaktionstest-Reaktionszeit

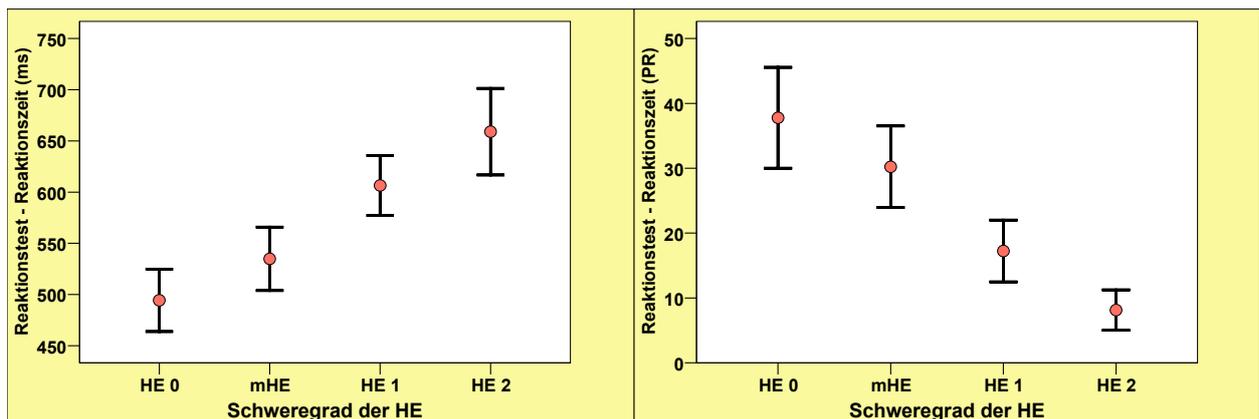


Abb. 5.4.1.3.a+b Reaktionstest - Reaktionszeit bei unterschiedlichen HE-Graden

Es gibt eine Assoziation zwischen der Reaktionszeit im Reaktionstest und der HE, wobei ein kontinuierlicher Anstieg von  $494,3 \pm 91,5$  ms bei der HE 0 auf  $659,0 \pm 119,5$  ms bei der HE 2 beobachtet wurde. In der ANOVA wird dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berechnet ( $p=0,018$ ), wobei in den

post-hoc-Tests die Vergleiche zwischen HE 0 vs. HE 2 einen signifikanten Unterschied ergab.

Beim Vergleich der HE-Stadien hinsichtlich der Prozentwerte der Reaktionszeiten beim Reaktionstest fanden sich signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen. Dabei hatten Patienten mit HE 0 mit  $37,8 \pm 23,3$  (%) die höchsten Prozentwerte und Patienten mit HE 2 mit  $8,1 \pm 8,8$  (%) die niedrigsten, während die Messwerte für mHE und HE 1 gleichmäßig zwischen diesen Werten lagen.

## Reaktionstest-motorische Zeit

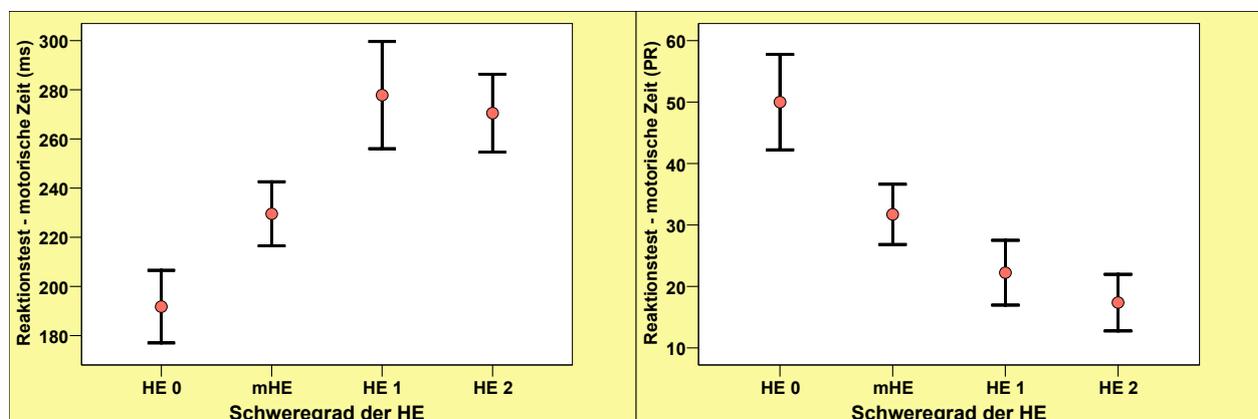


Abb. 5.4.1.3.c+d Reaktionstest-motorische Zeit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die motorische Zeit beim Reaktionstest stieg von der HE 0 bis zur HE 1 kontinuierlich von  $191,9 \pm 44,2$  ms bis zu  $277,8 \pm 89,8$  ms an, während sich zwischen HE 1 und HE 2 keine wesentlichen Unterschiede beobachten ließen. Bei der statistischen Analyse der Mittelwerte wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den motorischen Zeiten aller Gruppen ermittelt (ANOVA,  $p=0,012$ ), während der Bonferroni-Test eine Signifikanz nur zwischen HE 0 und HE 1 berechnete ( $p=0,017$ ).

Die Prozentwerte bezüglich des Reaktionstests (motorische Zeit) fielen stetig von der HE 0 ( $47,0 \pm 23,1$ ) bis zur HE 2 ( $17,4 \pm 13,0$ ) ab. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen allen Gruppen (ANOVA;  $p=0,006$ ), wobei im Bonferroni-Test die Vergleiche zwischen HE 0 vs. HE 1 und HE 0 vs. HE 2 als signifikant berechnet wurden.

## 5.4.1.4. Linienverfolgungstest

### LVT-Zeit

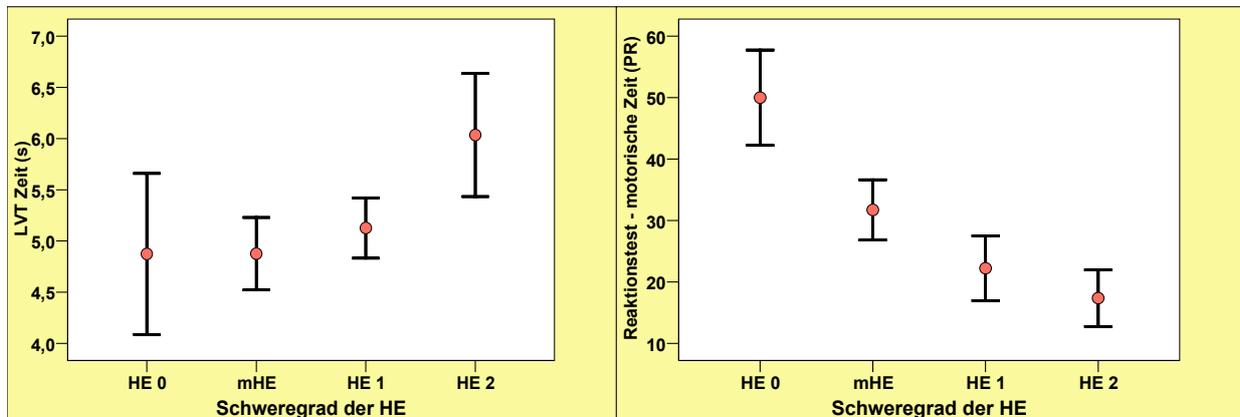


Abb. 5.4.1.4.a+b LVT-Zeit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die LVT-Zeit stieg mit progredienter HE an, so dass die niedrigste Zeit im Stadium HE 0 mit  $4,9 \pm 2,0$  s und die höchste mit  $6,0 \pm 1,7$  s bei HE 2 gemessen wurde. Die LVT-Zeiten stiegen insgesamt mit steigendem HE-Stadium kontinuierlich an, wobei hierfür keine statistische Signifikanz errechnet werden konnte (ANOVA;  $p=0,357$ ).

### LVT-Score

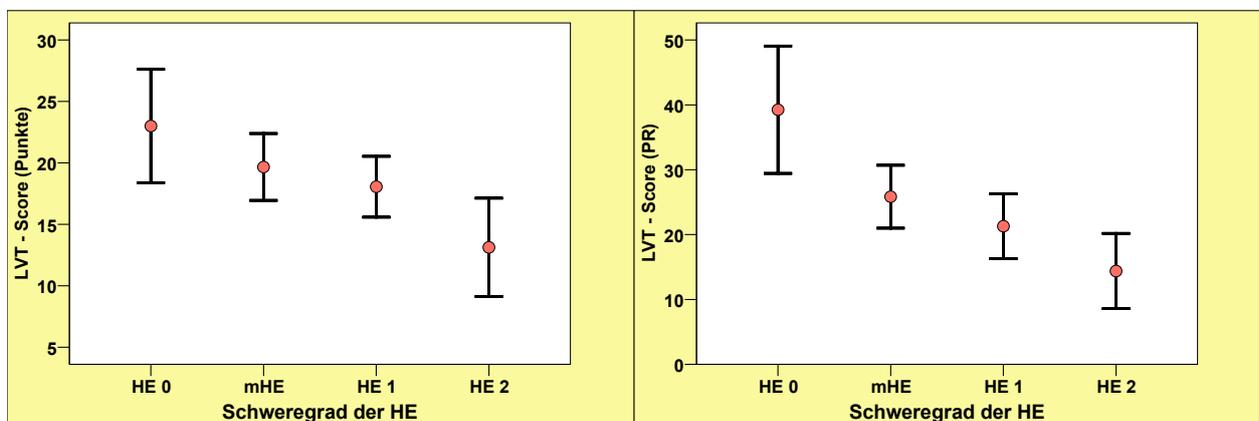


Abb. 5.4.1.4.c+d LVT-Score bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Patienten mit HE 0 hatten den höchsten LVT-Score mit  $23,0 \pm 13,0$  Punkten, während die niedrigsten Punktzahlen von  $13,1 \pm 11,3$  bei Patienten mit HE 2 auftraten. Patienten mit mHE und HE 1 hatten mittlere Werte zwischen 18,0 und 19,7, so dass insgesamt ein kontinuierlicher Rückgang des LVT-Scores zu beobachten war. Trotz der großen Unterschiede ließ sich zwar ein Trend, jedoch keine statistische Signifikanz berechnen (ANOVA;  $p=0,362$ ).

## LVT-richtige Antworten

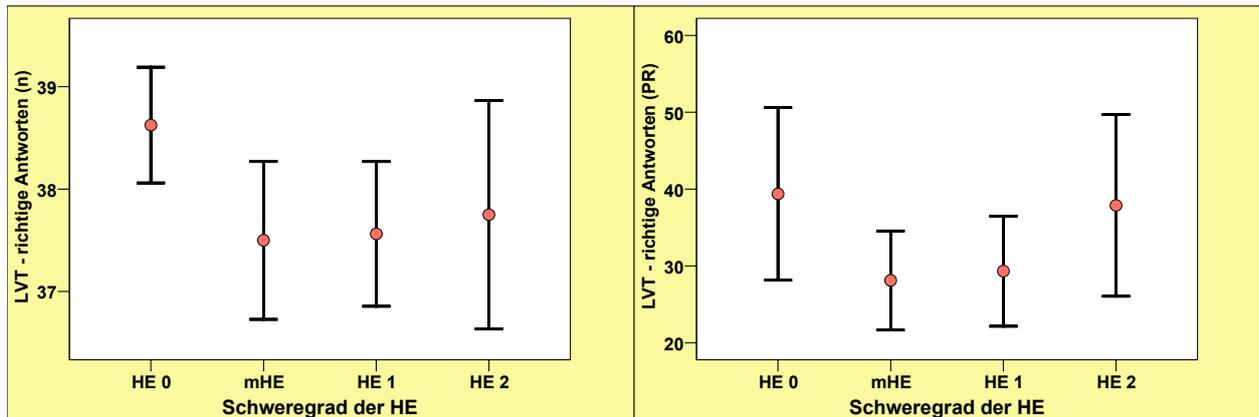


Abb. 5.4.1.4.e+f LVT-richtige Antworten bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die mittlere Anzahl der richtigen Antworten beim LVT lag zwischen  $37,6 \pm 2,8$  bei HE 1 und  $38,6 \pm 1,6$  bei HE 0, ohne dass ein signifikanter Einfluss des HE-Stadiums auf die Anzahl der richtigen Antworten im LVT ersichtlich war (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,816$ ).

## 5.4.1.5. Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest (TAVTMB)

### TAVTMB-Überblick

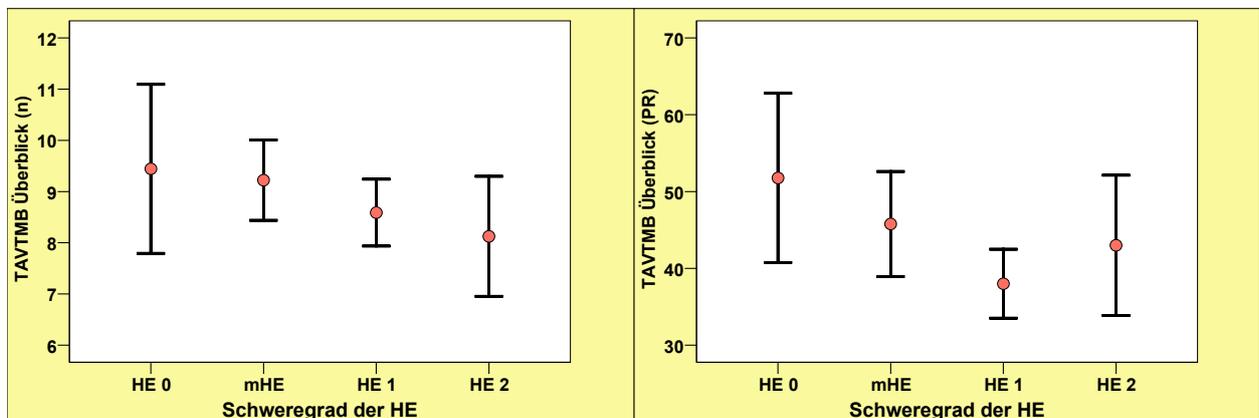


Abb. 5.4.1.5.a+b TAVTMB-Überblick bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Wie der Abb. 5.4.1.5.a zu entnehmen ist, nahm der TAVTMB-Überblick mit fortschreitender HE kontinuierlich von  $9,4 \pm 5,0$  bei HE 0 auf  $8,1 \pm 3,3$  bei HE 2 ab, wobei zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden (ANOVA;  $p=0,822$ ).

## TAVTMB Anzahl der richtigen Antworten (n)

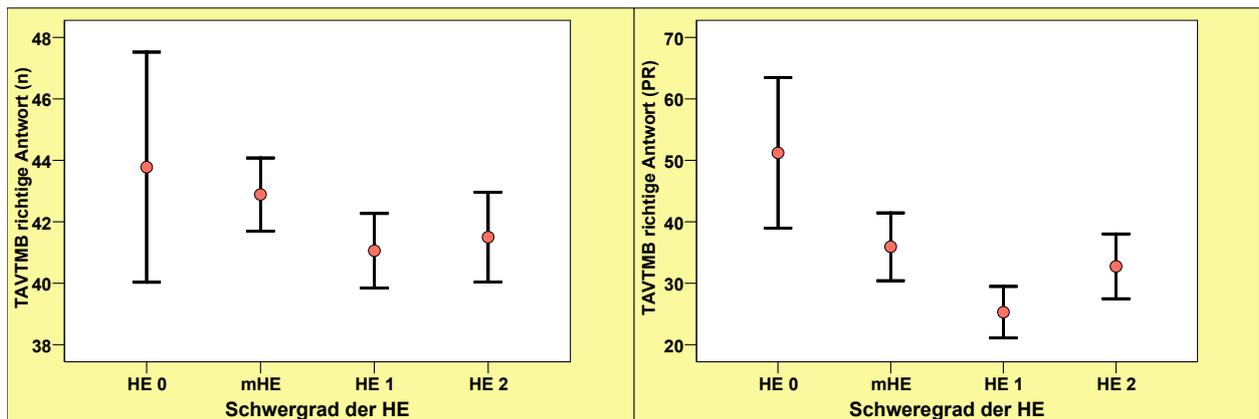


Abb. 5.4.1.5.c+d TAVTMB richtige Antwort bei unterschiedlichen HE-Graden

Die Anzahl der richtigen Antworten beim TAVTMB reichte von  $41,1 \pm 5,0$  bei HE 1 bis  $43,8 \pm 11,2$  bei HE 0; signifikante Unterschiede bestanden dabei nicht (ANOVA;  $p=0,708$ ).

Der Prozentwert der richtigen Antworten beim TAVTMB war bei HE 0 mit  $51,2 \pm 36,8$  (%) am höchsten und bei HE 1 am niedrigsten, wo er mit  $25,3 \pm 17,2$  (%) weniger als die Hälfte des Wertes von HE 0 betrug. In der ANOVA ließen sich zwischen den Gruppen tendenzielle, jedoch nicht signifikante Unterschiede berechnen ( $p=0,076$ ).

## TAVTMB Anzahl der falschen Antworten

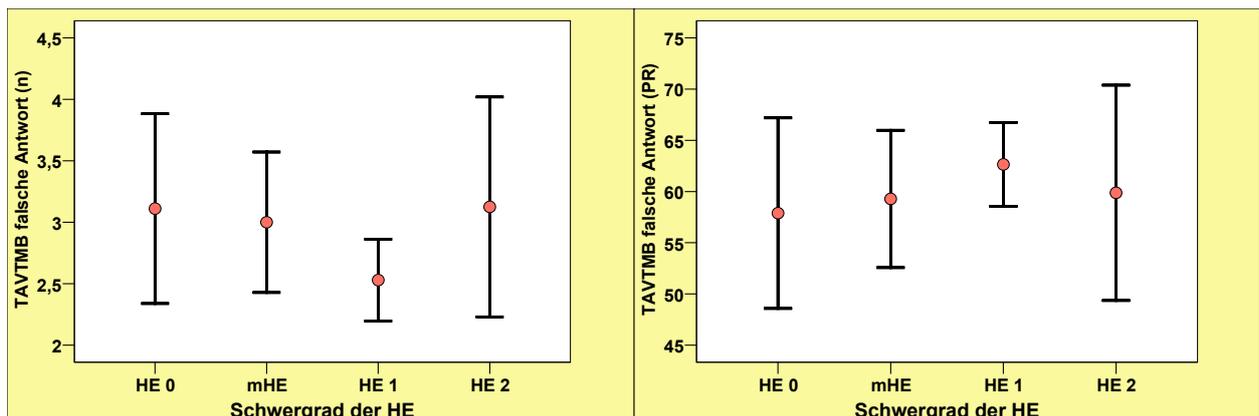


Abb. 5.4.1.5.e+f TAVTMB falsche Antwort bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Anzahl der falschen Antworten war in den untersuchten Gruppen ohne signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,993$ ).

## 5.4.2. Flimmerfrequenzanalyse

### Flimmerfrequenz (Hz)

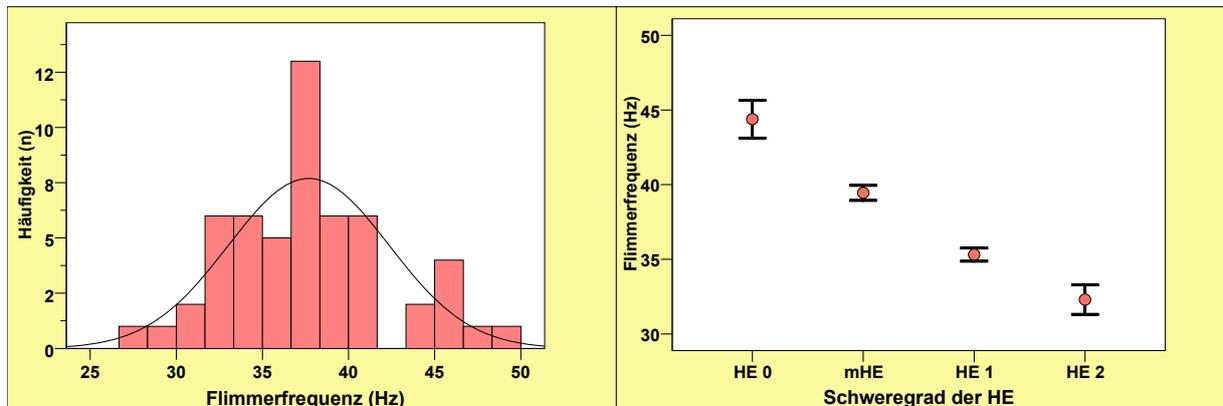


Abb. 5.4.2.a+b Flimmerfrequenz im Gesamtkollektiv und bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Flimmerfrequenz im Gesamtkollektiv reichte von 28,1 – 48,5 Hz, wobei der Mittelwert bei  $37,7 \pm 4,7$  Hz lag. Die höchste Flimmerfrequenz von  $44,4 \pm 3,6$  Hz hatten Patienten mit HE 0, während die zweithöchste von  $39,5 \pm 2,1$  Hz bei der mHE gemessen wurde. Die mittlere Flimmerfrequenz im HE Stadium 1 lag bei  $35,3 \pm 1,9$  Hz, dagegen wurde die niedrigste Flimmerfrequenz von  $32,3 \pm 2,8$  Hz im HE Stadium 2 registriert. Hinsichtlich der aufgeführten Unterschiede besteht eine hohe Signifikanz (ANOVA;  $p < 0,001$ ), wobei in den durchgeführten post-hoc Tests mittels Bonferroni folgende Signifikanzen errechnet wurden.

Tab. 5.4.2.a Bonferroni-Tests

	p
mHE vs. HE0	<b>&lt; 0,001</b>
mHE vs. HE1	<b>&lt; 0,001</b>
mHE vs. HE 2	<b>&lt; 0,001</b>
HE 0 vs. HE 1	<b>&lt; 0,001</b>
HE 0 vs. HE 2	<b>&lt; 0,001</b>
HE 1 vs. HE 2	<b>0,03</b>

### Sensitivität und Spezifität der Flimmerfrequenzanalyse

Eine Flimmerfrequenz  $\leq 39$  Hz wird als pathologisch gewertet, so dass in Tabelle und Abb. 5.4.2.c die normalen und pathologischen Befunde wiedergegeben sind. Hinsichtlich der Unterschiede bei pathologischen und normalen Befunden in der

Flimmerfrequenzanalyse zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).

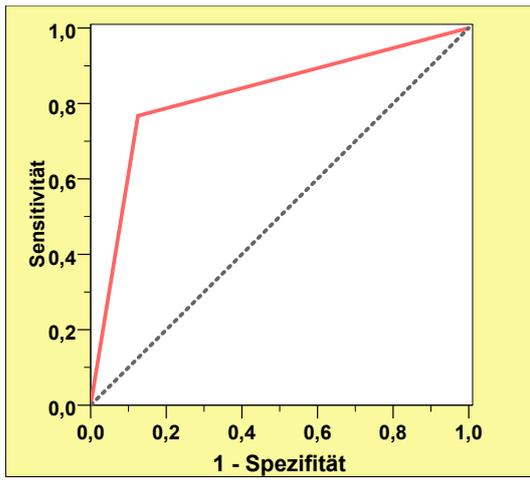
Tab. 5.4.2.c Zahl der normalen und pathologischen Befunde der Flimmerfrequenzanalyse

Schweregrad der HE		Flimmerfrequenz (Hz)		Gesamt
		> 39 Hz	≤ 39 Hz	
HE 0	Anzahl	7	1	8
	% von Schweregrad	87,5%	12,5%	100,0%
mHE	Anzahl	10	8	18
	% von Schweregrad	55,6%	44,4%	100,0%
HE 1	Anzahl	0	18	18
	% von Schweregrad	0%	100%	100,0%
HE 2	Anzahl	0	8	8
	% von Schweregrad	0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	17	35	52
	% von Schweregrad	32,7%	67,3%	100,0%

Tab. 5.4.2.d Sensitivität und Spezifität

	Gesamt	Für mHE
<b>Sensitivität</b>	77,7 %	44,4 %
<b>Spezifität</b>	87,5 %	87,5 %
<b>positiv prädiktiver Wert</b>	97,1 %	88,9 %
<b>negativ prädiktiver Wert</b>	41,1 %	47,2 %

Während für das Gesamtkollektiv eine akzeptable Sensitivität nachweisbar war, bestand für die mHE eine Sensitivität von 44,4%. Die ROC-Kurve weist eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,82 auf.



ROC-Kurve für die Vorhersagekraft der Flimmerfrequenzanalyse

## 5.5. Vergleich der Lebensqualität und des psychopathologischen Status bei verschiedenen Stadien der HE

### 5.5.1. Gottfries-Brane-Stein Skala (GBS)

#### GBS-SA

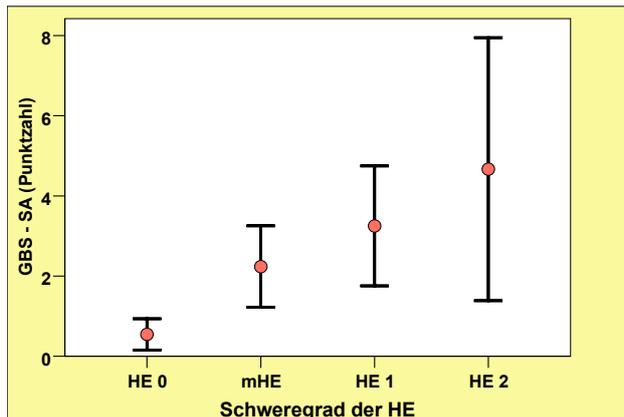


Abb. 5.5.1.a GBS-SA bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Man kann mit Verschlechterung der HE bei der GBS-SA einen ansteigenden Wert von  $0,5 \pm 1,4$  bei HE 0 bis maximal  $4,7 \pm 1,3$  bei HE 2 nachweisen. Patienten mit mHE wiesen im Mittel eine GBS-SA von  $2,2 \pm 1,1$  Punkten auf, so dass der mittlere Wert zwischen HE 0 und HE 1 lag. Obwohl sich keine statistische Signifikanz bezüglich der beschriebenen Unterschiede nachweisen lässt, gibt es doch einen erkennbaren Trend zu einer höheren Punktzahl beim GBS-SA-Score bei Patienten mit fortgeschrittener HE (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,383$ ).

#### GBS-SB

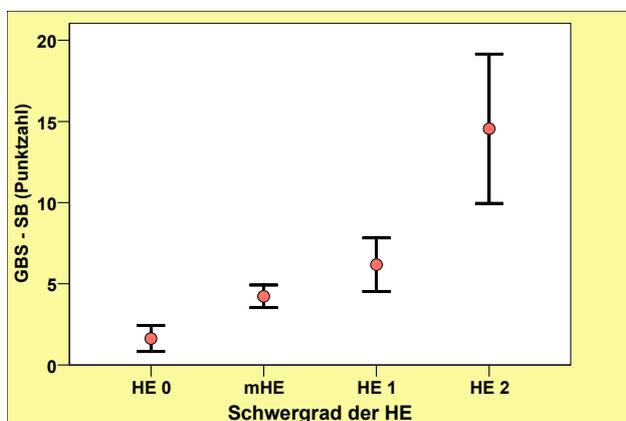


Abb. 5.5.1.b GBS-SB bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Patienten mit fortgeschrittener HE hatten signifikant höhere mittlere Werte beim GBS-SB, wobei die Werte vom Schweregrad HE0 bis HE1 von  $1,6 \pm 2,3$  Punkte auf  $6,2 \pm 6,8$  Punkte anstiegen und im Stadium HE2 mit  $14,6 \pm 13,8$  annähernd 2,5-fach höher waren als im Stadium HE1. Im Kruskal-Wallis-Test ließ sich für die Unterschiede eine statistische Signifikanz berechnen ( $p=0,043$ ).

## GBS-SC

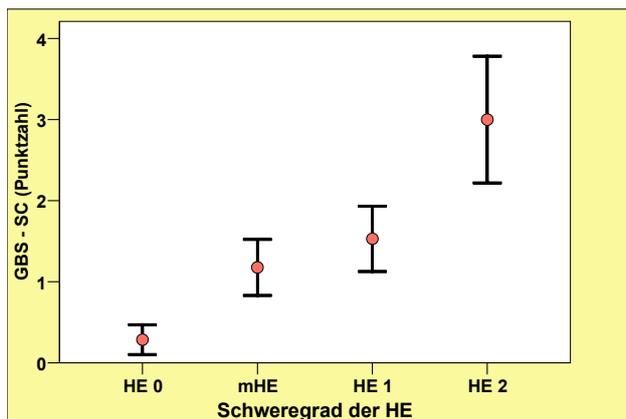


Abb. 5.5.1.c GBS-SC bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die niedrigsten Messungen wurden bei der HE 0 mit  $0,3 \pm 0,5$  registriert. Während sich die Werte von GBS-SC bei mHE und HE1 nur geringfügig voneinander unterschieden ( $1,2 \pm 1,4$ , bzw.  $1,5 \pm 1,6$ ), waren die dokumentierten Werte bei Patienten mit HE2 im Mittel mehr als doppelt so hoch. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,034$ ).

## GBS-SD

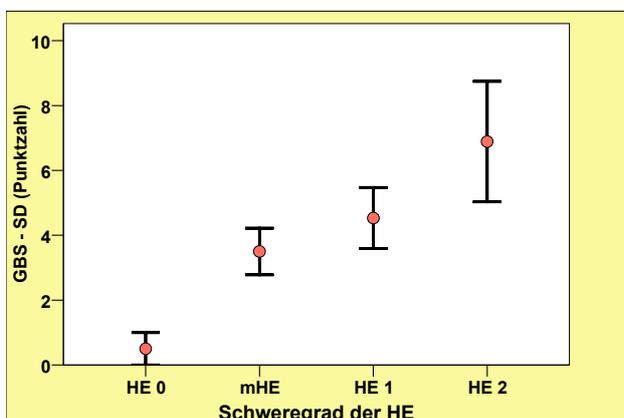


Abb. 5.5.1.d GBS-SD bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Mit zunehmender Hepatischer Enzephalopathie ließ sich ein ansteigender Punktwert des GBS-SD beobachten, so dass die niedrigsten mittleren Werte mit  $0,5 \pm 1,4$  Punkten im Stadium HE 0 und die höchsten mittleren Werte mit  $6,9 \pm 5,6$  Punkte bei Patienten im Stadium HE 2 gemessen wurden. Bezüglich der Unterschiede lässt sich eine hohe Signifikanz nachweisen (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,004$ ).

## **GBS-Score**

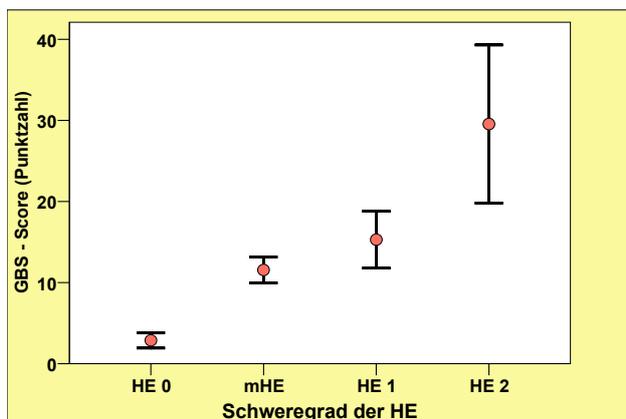


Abb. 5.5.1.e GBS-Score bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Es besteht eine Assoziation zwischen der HE und dem GBS-Score, wobei die niedrigsten Werte bei HE 0 und die höchsten bei HE 2 ermittelt wurden. Der GBS-Score war dabei im Stadium HE 2 im Mittel ca. 10-fach höher als bei HE 0, während der GBS-Score bei mHE zwischen dem bei HE 0 und HE 1 lag. Zwischen den Gruppen lässt sich eine hohe Signifikanz hinsichtlich des GBS-Scores nachweisen (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,003$ ).

## **Normale und pathologische Befunde im GBS-Score**

Als Trennwert zur Einteilung in normal (ohne HE) vs. pathologisch (mit HE) wurde ein Score von  $<8/\geq 8$  Punkten gewählt. Es besteht eine hochsignifikante Assoziation zwischen dem GBS-Score und dem HE-Stadium (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,002$ ).

Tab. 5.5.1.f normale und pathologische Befunde im GBS-Score

Schweregrad der HE		GBS-Score (Cut-off <8/≥8)		
		nicht pathologisch	pathologisch	Gesamt
HE 0	Anzahl	8	0	8
	% von Schweregrad	100,0%	0%	100,0%
mHE	Anzahl	5	13	18
	% von Schweregrad	27,7%	72,3%	100,0%
HE 1	Anzahl	6	11	17
	% von Schweregrad	35,2%	64,8%	100,0%
HE 2	Anzahl	2	7	9
	% von Schweregrad	22,2%	77,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	21	31	52
	% von Schweregrad	40,4%	59,6%	100,0%

Tab. 5.5.1.g Sensitivität und Spezifität

	Gesamt	für mHE
<b>Sensitivität</b>	70,5 %	72,7%
<b>Spezifität</b>	100 %	100 %
<b>positiv prädiktiver Wert</b>	100 %	100 %
<b>negativ prädiktiver Wert</b>	38,1 %	61,5 %

Die GBS-Skala hatte hinsichtlich der Befundung im Gesamtkollektiv eine mittlere Sensitivität bei 100%iger Spezifität. Bei der Diagnostik der mHE wurde ebenfalls eine Spezifität von 100% bei einer Sensitivität von 72,7% erreicht.

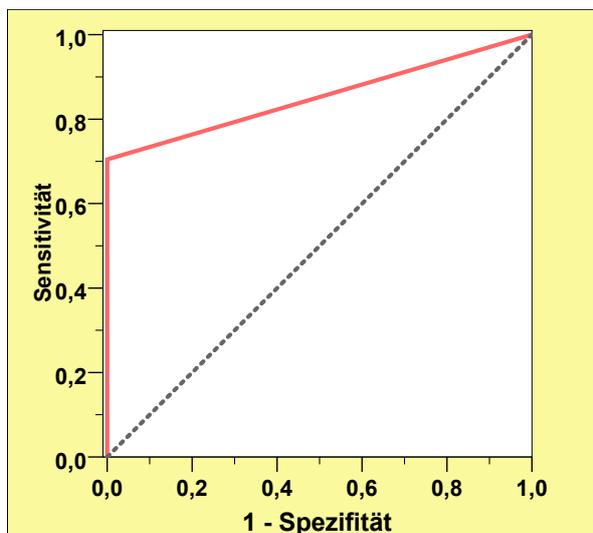


Abb. 5.5.1.g ROC-Kurve für die Vorhersagekraft des GBS-Scores

Die ROC-Kurve weist eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,852 auf.

## 5.5.2. Münchner Lebensqualitäts-Dimensionsliste (MLDL)

### Lebenszufriedenheit

#### Physis

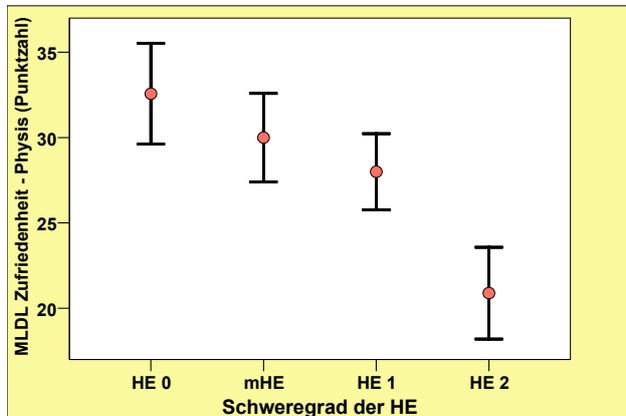


Abb. 5.5.2.a MLDL Zufriedenheit-Physis bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die MLDL Zufriedenheit-Physis war in den Stadien HE 0, mHE und HE 1 ohne wesentliche Unterschiede; dagegen wurde bei Patienten mit HE 2 im Mittel um ca. 30% niedrigere Punktzahlen erhoben. Hinsichtlich dieser Unterschiede wurde eine grenzwertige Signifikanz berechnet (ANOVA;  $p=0,052$ ).

#### Psyche

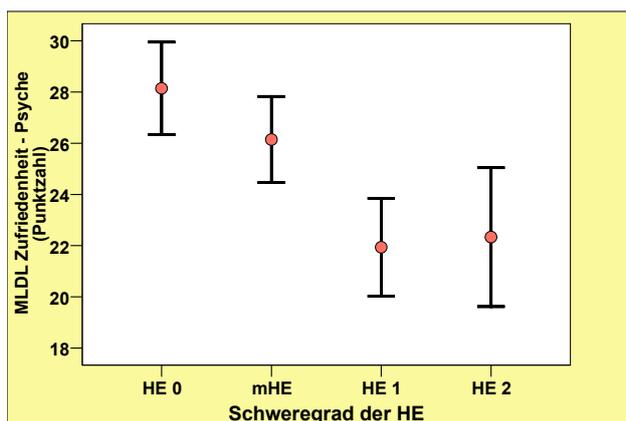


Abb. 5.5.2.b MLDL Zufriedenheit-Psyche bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Bei der MLDL Zufriedenheit-Psyche wurden die höchsten mittleren Werte mit  $28,1 \pm 4,8$  Punkten bei der mHE und die niedrigsten bei der HE 1 bzw. HE 2 erzielt

(21,9±7,6 Punkte bei HE 1 bzw. 22,3±8,1 Punkte bei HE 2), wobei durch die ANOVA keine signifikanten Unterschiede berechnet wurden ( $p=0,149$ ).

## Alltagsleben

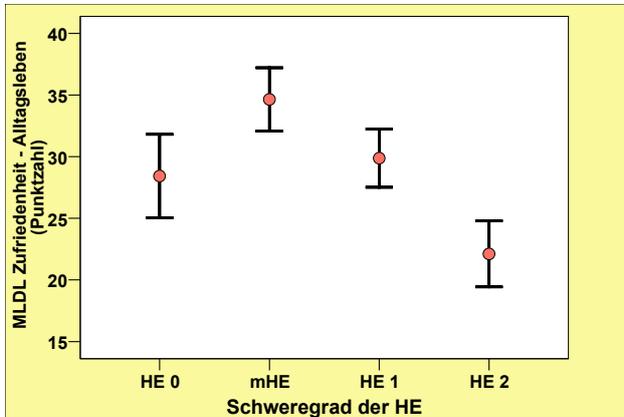


Abb. 5.5.2.c MLDL Zufriedenheit-Alltagsleben bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Im vorliegenden Kollektiv gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich der MLDL Zufriedenheit-Alltagsleben: Patienten mit HE 0 hatten im Mittel einen Punktwert von  $28,4 \pm 9,0$ , während Patienten mit der mHE die höchsten Punktzahlen mit  $34,6 \pm 9,6$  erreichten. Vom Stadium mHE bis zu HE 2 wurde ein Abfall der MLDL Zufriedenheit-Alltagsleben auf minimal  $22,1 \pm 8,0$  Punkten beobachtet, wobei die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant waren (ANOVA;  $p=0,025$ ). In dem post-hoc Test wurde ein signifikanter Unterschied zwischen mHE vs. HE 2 ermittelt (Bonferroni-Test;  $p=0,016$ ), während die anderen Vergleiche keine signifikante Unterschiede ergaben.

## Soziales

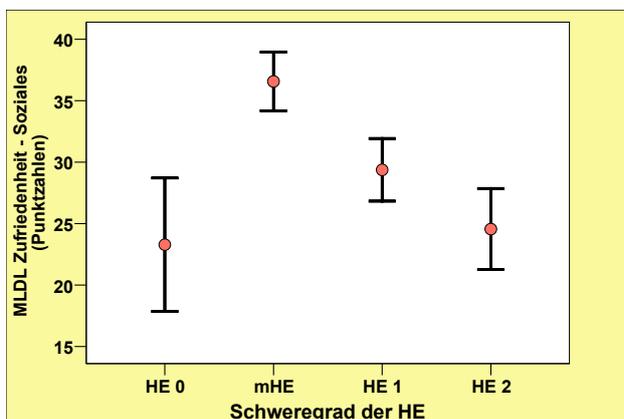


Abb. 5.5.2.d MLDL Zufriedenheit-Soziales bei unterschiedlichen Schweregraden

Die niedrigsten Punktzahlen bei MLDL Zufriedenheit-Soziales wurden bei der HE 2 mit  $24,6 \pm 9,9$  Punkten und die höchsten bei der mHE mit  $36,6 \pm 8,9$  Punkten gemessen. Bezüglich der Unterschiede zwischen den Gruppen mHE vs. HE 0 besteht eine statistische Signifikanz (ANOVA;  $p=0,021$ ), wofür im Bonferroni-Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied nachgewiesen wurde ( $p=0,05$ ).

## Zufriedenheit-Gesamtscore

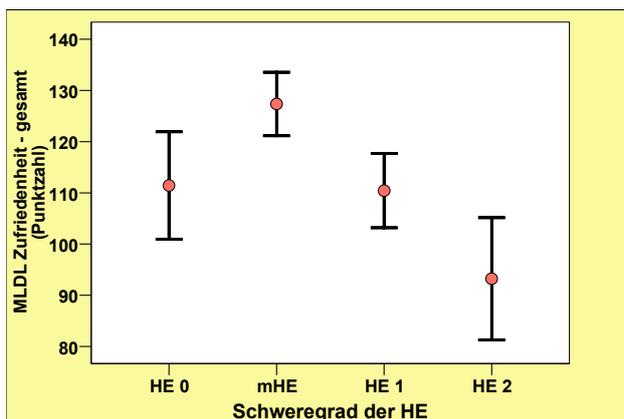


Abb. 5.5.2.e MLDL Zufriedenheit-Gesamtscore bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Tab. 5.5.2.f MLDL Zufriedenheit-Gesamtscore bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	P (ANOVA)
Zufriedenheit-Gesamtscore	111,4±27,8	127,4±23,2	110,4±29,0	93,2±35,8	<b>0,062</b>

Wie in Abb. 5.5.2.e und Tab. 5.5.2.f ersichtlich, unterschieden sich die Patienten mit verschiedenen Schweregraden der HE erheblich bezüglich der MLDL Zufriedenheit-Gesamt. Die höchsten mittleren Werte mit  $127,4 \pm 23,2$  Punkten wurden dabei bei der mHE und die niedrigsten bei HE 2 ( $93,2 \pm 35,8$  Punkte) gesehen (ANOVA;  $p=0,062$ ).

## Wichtigkeit

### Physis

Die erhobenen Werte bei der MLDL Wichtigkeit-Physis reichten von  $43,2 \pm 15,1$  bis  $47,2 \pm 3,8$  Punkten. Dabei besteht kein Zusammenhang zwischen der MLDL Wichtigkeit-Physis und den verschiedenen Schweregraden der HE (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,688$ ).

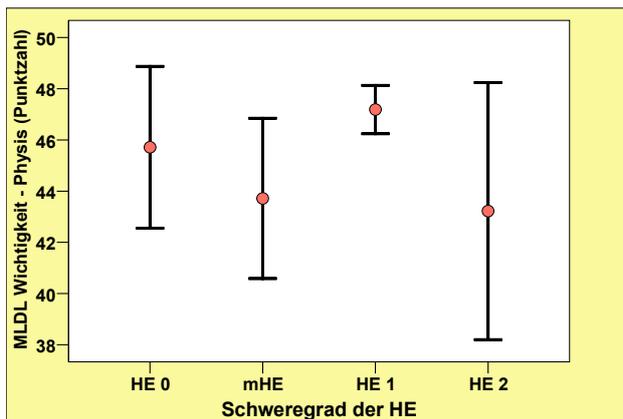


Abb. 5.5.2.f MLDL Wichtigkeit-Physis bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

### Psyche

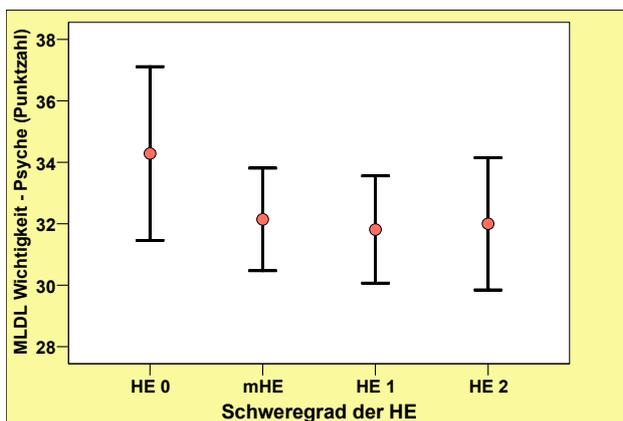


Abb. 5.5.2.g MLDL Wichtigkeit-Psyche bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Patienten mit HE 0 hatten die höchste Punktzahl bei MLDL Wichtigkeit-Psyche von im Mittel  $34,3 \pm 7,5$ , während bei allen anderen Stadien niedrigere Mittelwerte um 32 Punkte erfasst wurden. Bei der statistischen Analyse waren die Unterschiede nicht signifikant (ANOVA;  $p=0,869$ ).

## Alltagsleben

In allen HE-Gruppen lagen die Punktzahlen der MLDL Wichtigkeit-Alltagsleben nahe beieinander zwischen 37,1 – 39,2, so dass sich kein Anhalt für einen Einfluss der HE auf die MLDL Wichtigkeit-Alltagsleben ergibt (ANOVA;  $p=0,901$ ).

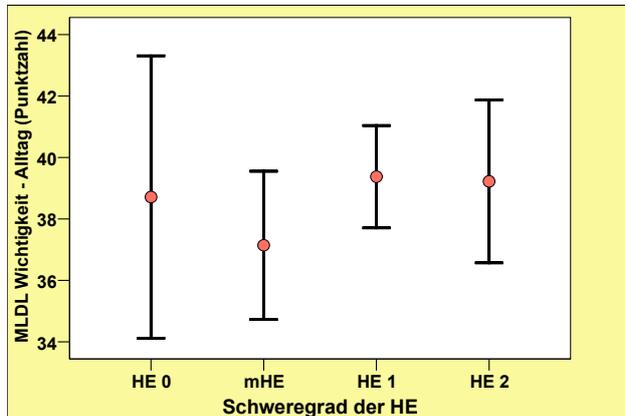


Abb. 5.5.2.h MLDL Wichtigkeit-Alltagsleben bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

## Soziales

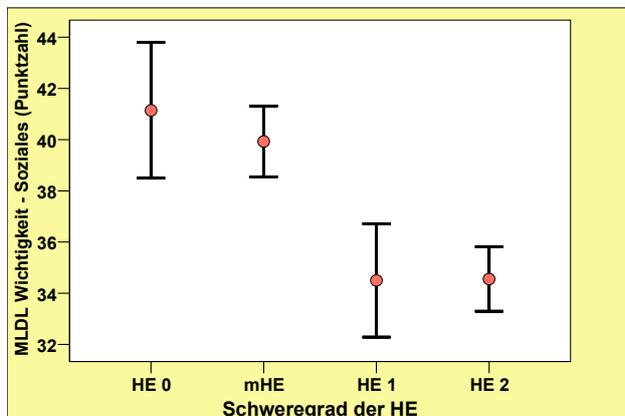


Abb. 5.5.2.i MLDL Wichtigkeit-Soziales bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Mit progredienter HE konnte ein signifikanter Abfall der MLDL Wichtigkeit-Soziales beobachtet werden, so dass die höchsten Punktzahlen mit  $41,1 \pm 7,0$  bei der HE 0 und die niedrigsten bei HE 1 und HE 2 (beide um 34) gesehen wurden (ANOVA;  $p=0,049$ ). Die mittlere Punktzahl bei mHE lag zwischen HE 0 und HE 1. Im post hoc-Test wurde ein signifikanter Unterschied zwischen HE 0 vs. HE 1 berechnet (Bonferroni;  $p=0,05$ ), während die anderen Vergleiche ohne signifikante Unterschiede waren.

## Wichtigkeit-Gesamtscore

Eine fortgeschrittene HE ging mit einem leichten Abfall des MLDL Wichtigkeit-Gesamtscores von  $159,9 \pm 26,9$  bei HE 0 auf  $149,6 \pm 30,4$  bei HE 2 einher, wobei sich zwischen den Stadien kein signifikanter Unterschied berechnen ließ (ANOVA;  $p=0,877$ ).

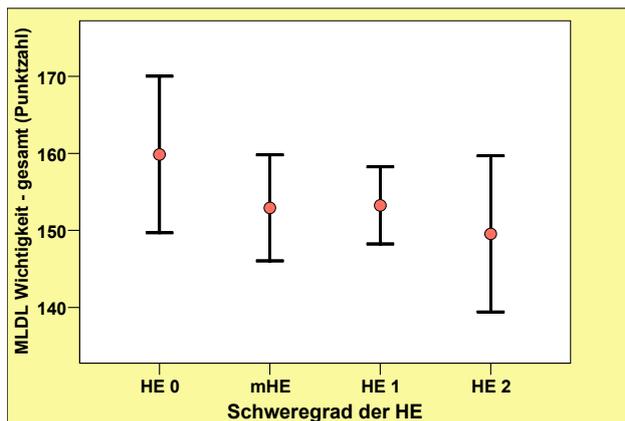


Abb. 5.5.2.j MLDL Wichtigkeit-Gesamtscore bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

## 5.5.3. Eigenschaftswörterliste EWL 60s

### Aktiviertheit

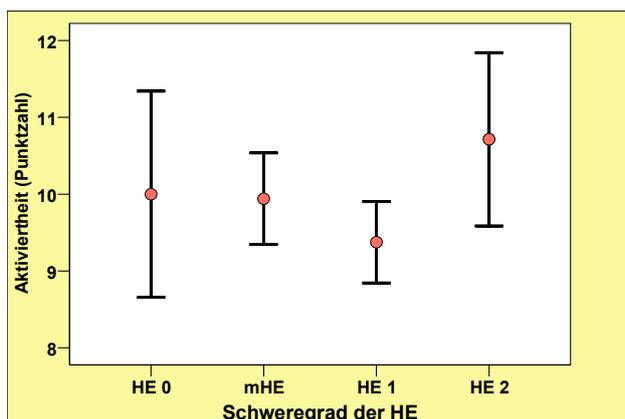


Abb. 5.5.3.a Aktiviertheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die mittlere Punktzahl der Aktiviertheit lag zwischen  $9,4 \pm 2,1$  bei HE 1 und  $10,7 \pm 3,0$  bei HE 2, während bei HE 0 und mHE Punktzahlen zwischen diesen Werten registriert wurden. Insgesamt gesehen besteht kein Zusammenhang zwischen

steigenden oder fallenden Punktzahlen der Aktiviertheit und Zunahme der HE (ANOVA;  $p=0,706$ ).

## Konzentriertheit

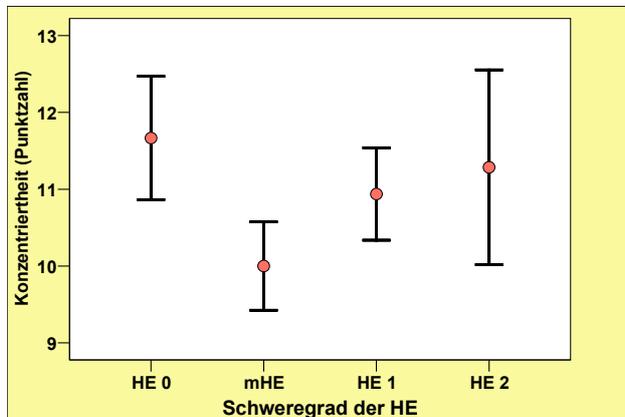


Abb. 5.5.3.b Konzentriertheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die niedrigsten Punktzahlen bei Erfassung der Konzentriertheit hatten Patienten mit mHE mit  $10,0 \pm 2,4$ , während die HE 0 mit den höchsten Werten mit  $11,7 \pm 2,0$  Punkten einherging. Im vorliegenden Kollektiv ergab sich kein Anhalt für einen Einfluss der HE auf den Punktwert bei Erfassung der Konzentriertheit (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,271$ ).

## Desaktiviertheit

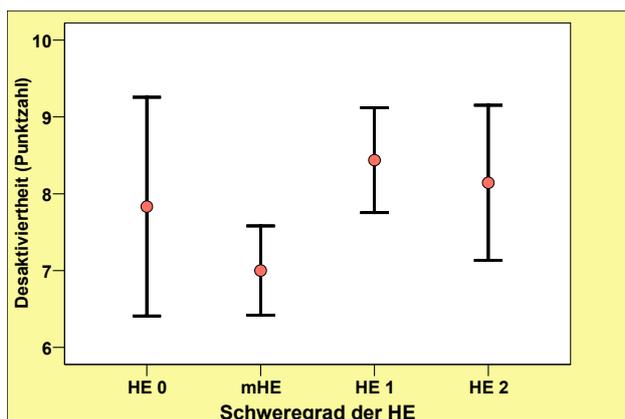


Abb. 5.5.3.c Desaktiviertheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Punktzahlen der Desaktiviertheit reichten von  $7,0 \pm 2,4$  bei mHE bis  $8,4 \pm 2,7$  bei HE 1, wobei sich kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der HE und der Punktzahl der Desaktiviertheit berechnen ließ (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,418$ ).

## Müdigkeit

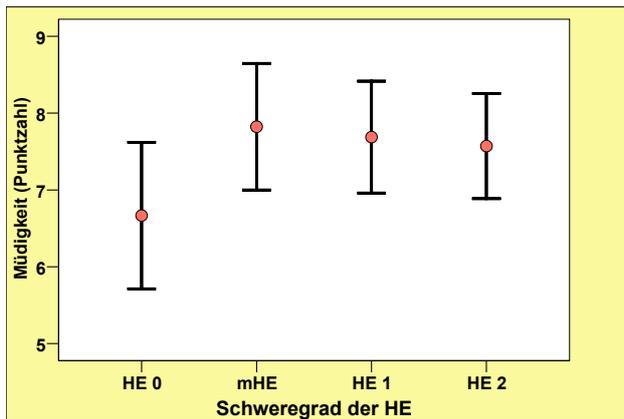


Abb. 5.5.3.d Müdigkeit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

In der Studienkohorte wurden sehr ähnliche mittlere Punktzahlen zwischen 6,7 – 7,8 bei der Bestimmung der Müdigkeit erhoben, so dass es keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der HE und der Müdigkeit gab (ANOVA;  $p=0,876$ ).

## Benommenheit

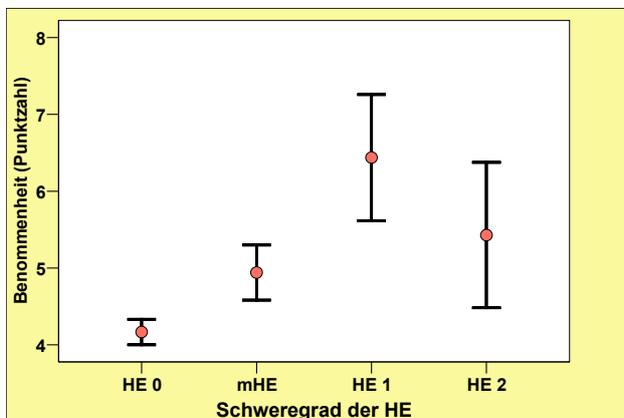


Abb. 5.5.3.e Benommenheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Patienten mit HE 0 und mHE wiesen ähnliche Punktzahlen bei Bestimmung der Benommenheit auf ( $4,2\pm 0,4$  bei HE 0 bzw.  $4,9\pm 1,5$  bei mHE), während die höchsten Werte bei HE 1 gemessen wurden. Hinsichtlich dieser Unterschiede besteht kein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,161$ ).

## Extravertiertheit

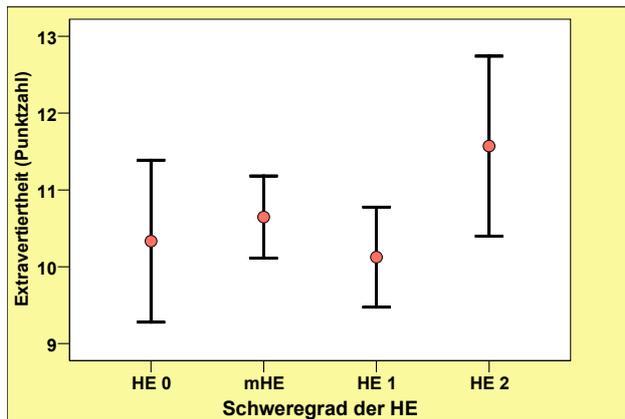


Abb. 5.5.3.f Extravertiertheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die mittlere Punktzahl der Extravertiertheit lag zwischen  $10,1 \pm 2,6$  bei HE 1 und  $11,6 \pm 3,1$  bei HE 2. Dabei ließen sich zwischen den verschiedenen Stadien der HE keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Extravertiertheit nachweisen (ANOVA;  $p=0,651$ ).

## Introvertiertheit

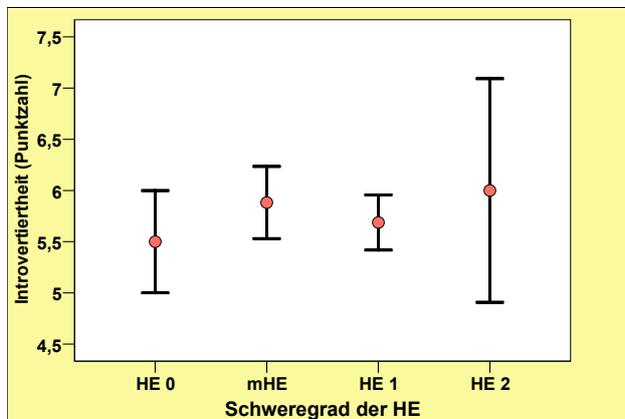


Abb. 5.5.3.g Introvertiertheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

In den verschiedenen Stadien der HE wurden sehr ähnliche Punktzahlen bei Erfassung der Introvertiertheit dokumentiert, so dass es keinen Anhalt für eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der HE und der Introvertiertheit gibt (ANOVA;  $p=0,932$ ).

## Selbstsicherheit

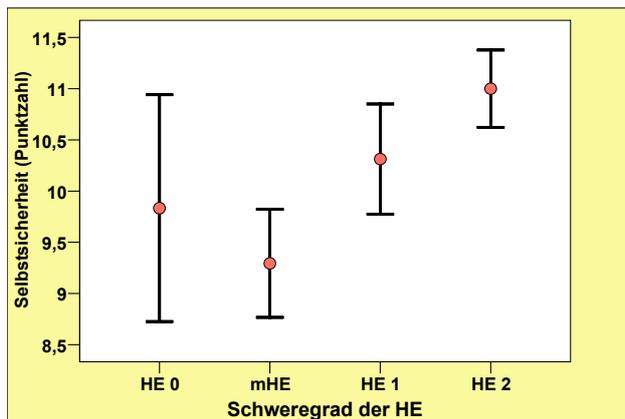


Abb. 5.5.3.h Selbstsicherheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Während Patienten mit mHE im Mittel mit  $9,3 \pm 2,2$  Punkten die niedrigsten Werte bei der Selbstsicherheit hatten, wurden bei der HE 0 nur etwas höhere Werte mit  $9,8 \pm 2,7$  Punkten gemessen. Im Stadium HE 1 wurden deutlich höhere Punktzahlen von im Mittel  $10,3 \pm 2,2$  registriert, während bei HE 2 die Ergebnisse von  $11,0 \pm 1,0$  Punkten nachweisbar waren. Bezüglich der ansteigenden Punktzahlen bei fortschreitender HE besteht ein Trend, jedoch keine statistische Signifikanz (ANOVA;  $p=0,293$ ).

## Gehobene Stimmung

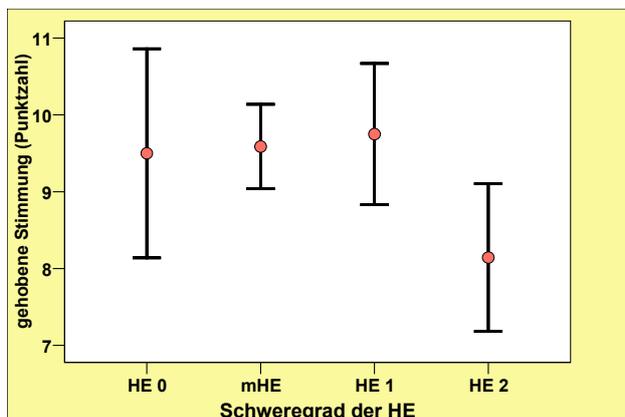


Abb. 5.5.3.i gehobene Stimmung bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Messungen bei Bestimmung der gehobenen Stimmung reichten in den Stadien HE 0 bis HE 1 von  $9,5 \pm 3,3$  bis  $9,6 \pm 2,3$  Punkten und waren somit ohne wesentliche Unterschiede, während die Punktzahl beim Stadium HE2 im Mittel geringer ausfiel und  $8,1 \pm 2,5$  betrug. Für die Unterschiede konnte keine statistische Signifikanz berechnet werden (ANOVA;  $p=0,681$ ).

## Erregtheit

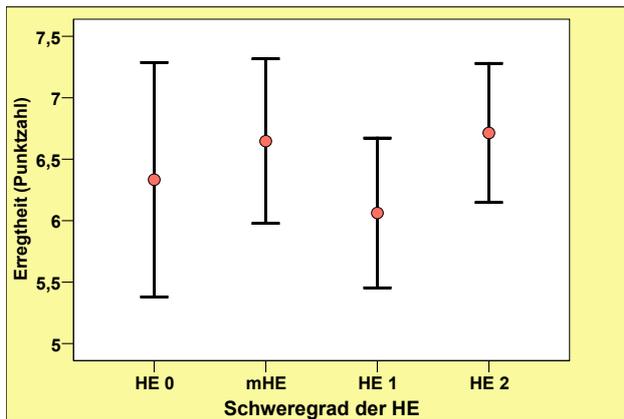


Abb. 5.5.3.j Erregtheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Erregtheit hatte mittlere Werte von minimal  $6,1 \pm 2,4$  bei der HE 1 und maximale Werte von  $6,7 \pm 2,8$  bei der mHE, wobei sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede ermitteln ließen (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,701$ ).

## Empfindlichkeit

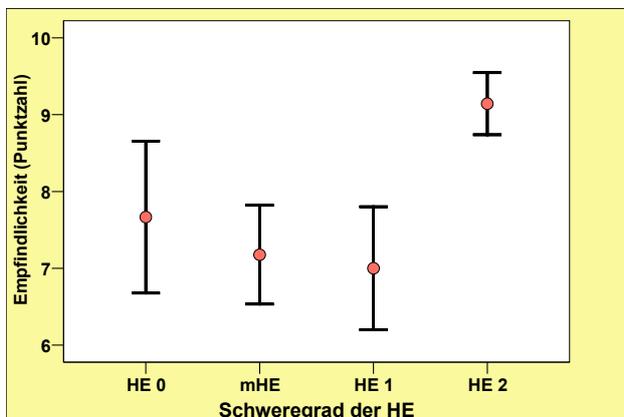


Abb. 5.5.3.k Empfindlichkeit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Messungen bei der Empfindlichkeit fielen von He 0 bis HE 1 von  $7,7 \pm 2,4$  auf  $7,0 \pm 3,2$  Punkte und stiegen im Stadium HE 2 auf ein Maximum von  $9,1 \pm 1,1$  Punkte. Zwischen den Stadien lassen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit errechnen (ANOVA;  $p=0,341$ ).

## Ärger

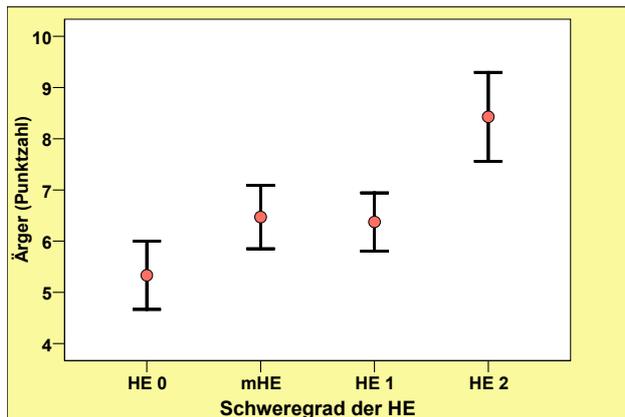


Abb. 5.5.3.l Ärger bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Während die mittleren Punktzahlen des Ärgers von HE 0 bis HE 1 mit  $6,4 \pm 2,6$  bzw.  $6,3 \pm 2,4$  annähernd identisch waren, wurde im Stadium HE 2 ein nicht signifikanter Anstieg des Scores auf  $8,4 \pm 2,3$  Punkte gemessen (ANOVA;  $p=0,141$ ).

## Ängstlichkeit

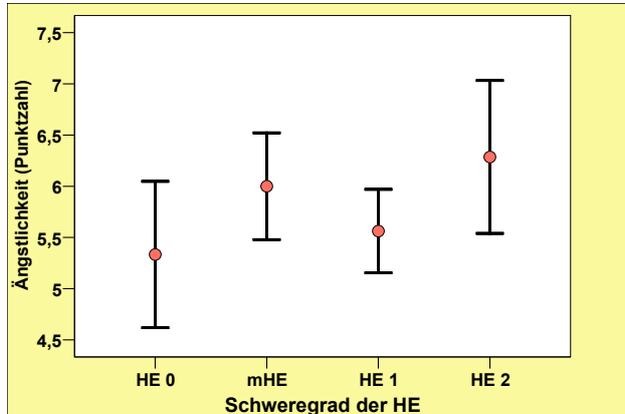


Abb. 5.5.3.m Ängstlichkeit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Bei Bestimmung der Ängstlichkeit wurden mittlere Scores zwischen  $5,3 \pm 1,8$  Punkten bei HE 0 und  $6,3 \pm 2,0$  Punkten bei HE 2 gemessen. Insgesamt ergab sich kein Anhalt für einen signifikanten Einfluss der HE-Stadiums auf die Ängstlichkeit (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,798$ ).

## Deprimiertheit

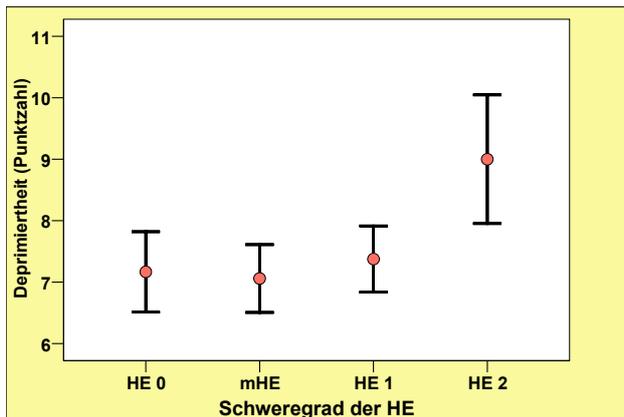


Abb. 5.5.4.n Deprimiertheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Während sich die Stadien HE 0 bis HE 1 hinsichtlich der Deprimiertheit nur unwesentlich unterschieden (7,2±1,6 Punkte bei HE 0, 7,1±2,3 Punkte bei mHE und 7,4±2,2 Punkte bei HE 1), wurden bei Patienten mit HE 2 im Mittel nicht-signifikant höhere Scores von 9,0±2,8 Punkten gemessen (ANOVA; p=0,28).

## Verträumtheit

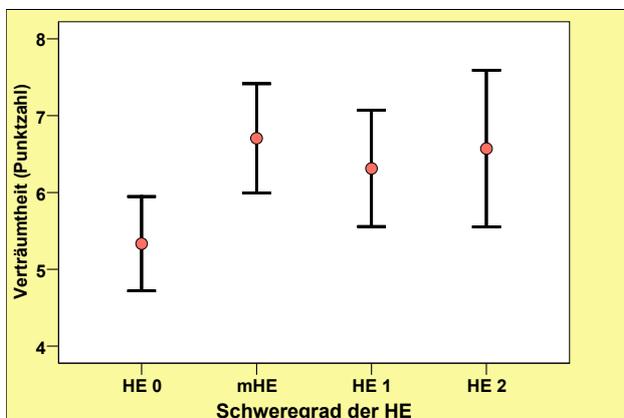


Abb. 5.5.3.o Verträumtheit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Die Ergebnisse der Verträumtheit stiegen von 5,3±1,50 Punkten bei HE 0 auf 6,7±2,9 Punkten bei HE 1 an, während bei den fortgeschritteneren Stadien ähnliche Werte zwischen 6,3 - 6,6 beobachtet wurden. Hinsichtlich der beschriebenen Unterschiede ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen, so dass es keinen Anhalt für einen relevanten Einfluss der HE-Stadien auf die Verträumtheit gibt (Kruskal-Wallis-Test; p=0,714)

## 5.6. Gemeinsame Auswertung des GBS-Scores und der Flimmerfrequenz

### 5.6.1 Korrelation

#### GBS-Score

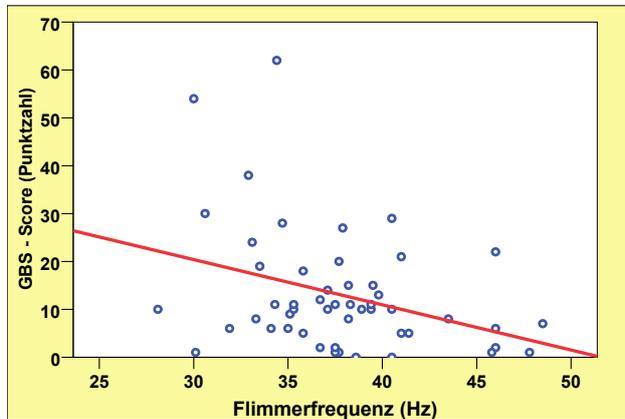


Abb. 5.6.1a Korrelation zwischen dem GBS-Score und der Flimmerfrequenz

Zwischen dem GBS-Score und der Flimmerfrequenz besteht statistisch eine geringe Korrelation (Pearson), die auch signifikant (2-seitig) ist ( $r = -0,341$ ;  $p = 0,014$ ).

### 5.6.2 Berechnung eines neuen Scores aus dem GBS-Score und der Flimmerfrequenz

Nachfolgend wird ein neuer Score aus dem GBS-Score und der Flimmerfrequenzanalyse berechnet, wobei die pathologischen Befunde addiert werden. Somit wird ein neuer Score erstellt, der zwischen 0-2 liegt. Ein pathologischer Score wird angenommen, wenn der neue Score mindestens 1 beträgt und somit zumindest ein Testverfahren pathologisch ist:

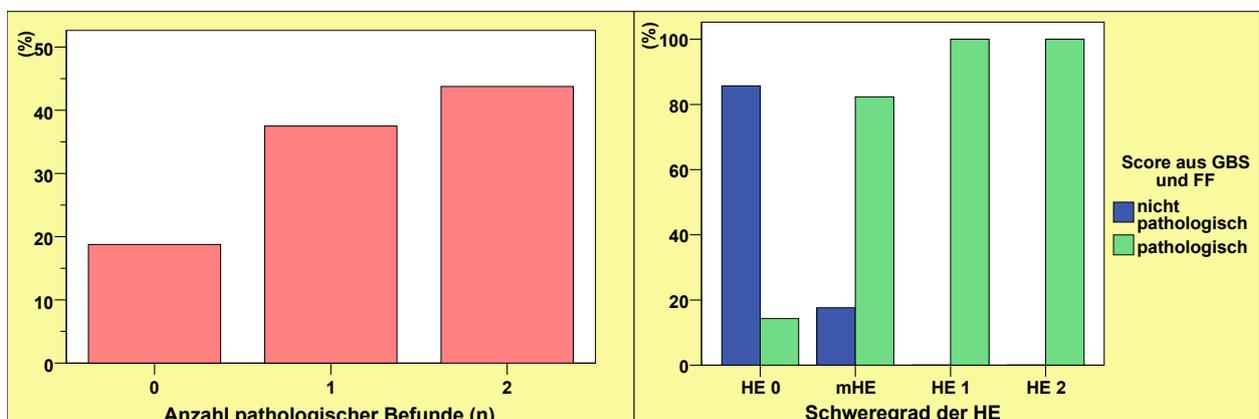


Abb. 5.6.2.a+b Normale und pathologische Befunde beim neuen Score aus der Flimmerfrequenz und dem GBS-Score

Tab. 5.6.2.a Normale und pathologische Befunde beim Score aus der Flimmerfrequenz und dem GBS-Score

			Score aus FF und GBS-Score		
Schweregrad der HE			keine HE	HE	Gesamt
HE 0	Anzahl		6	1	7
	% von Schweregrad		85,7%	14,3%	100,0%
mHE	Anzahl		3	14	17
	% von Schweregrad		18,8%	81,2%	100,0%
HE 1	Anzahl		0	16	16
	% von Schweregrad		0%	100,0%	100,0%
HE 2	Anzahl		0	8	8
	% von Schweregrad		0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		9	39	48
	% von Schweregrad		18,8%	81,2%	100,0%

Während alle Patienten mit HE 1 und HE 2 richtig vom Test eingruppiert wurden, wurden 81,2 % der Patienten mit mHE und 85,7 % der Patienten mit HE 0 richtig eingestuft (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).

Tab. 5.6.2.b Sensitivität und Spezifität

	Gesamt	für mHE
<b>Sensitivität</b>	92,7 %	82,3 %
<b>Spezifität</b>	85,7 %	85,7 %
<b>positiv prädiktiver Wert</b>	97,4 %	93,3 %
<b>negativ prädiktiver Wert</b>	66,7 %	66,7 %

Der neue Score aus GBS-Score und Flimmerfrequenz erreicht eine Sensitivität von 92,7% bei einer Spezifität von 85,7%.

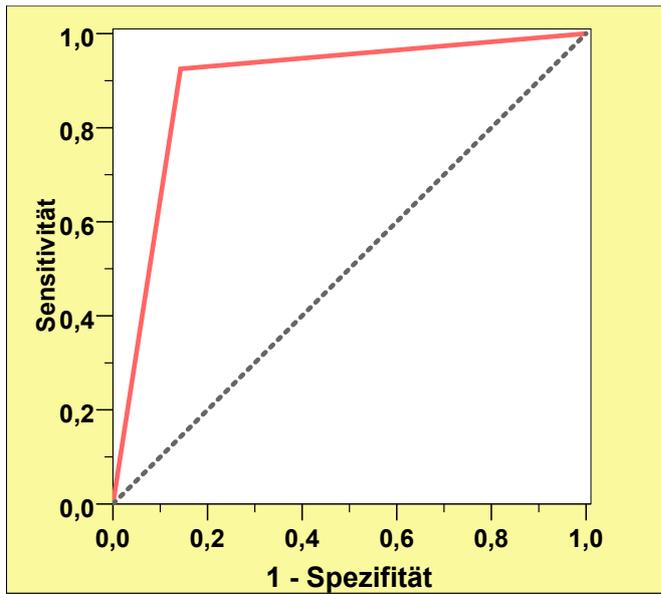


Abb. 5.6.2.c ROC-Kurve für die Vorhersagekraft des neuen Scores

Die ROC-Kurve weist eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,891 auf.

## **6. Diskussion**

### **6.1. Patientencharakteristika**

#### **6.1.1. Alter und Geschlecht**

Die in der Literatur beschriebenen Patientencharakteristika bei Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie weisen große Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht auf:

So wurde das mittlere Alter bei 210 Patienten mit HE von Prasad et al. <sup>85</sup> mit 47,9 Jahren bei einem Range zwischen 34-75 Jahren beziffert. Sehr ähnliche Ergebnisse fanden Groeneweg et al. <sup>58</sup>, deren Patienten ein mittleres Alter von 50±14 Jahren hatten. Höhere Altersangaben schwanken zwischen 54,4 Jahren <sup>86</sup> bis 61,1±12,4 Jahren <sup>87</sup>, wobei sich die letzte Angabe allein auf Patienten mit nichtalkoholtoxischer Leberzirrhose bezieht. Neben der Ätiologie der HE hat auch das HE-Stadium einen bedeutsamen Einfluss auf das Patientenalter. So wurde von Shah et al. <sup>43</sup> bei der mHE ein mittleres Alter von 46,8±8,6 Jahren dokumentiert, während bei fortgeschrittener manifester HE das Alter 71,0±7,8 Jahre betrug.

In unserem Patientenkollektiv wurde ein mittleres Alter von 58±11 Jahren bei einem Range von 40-85 Jahren gefunden. Im Vergleich des mittleren Alters in den verschiedenen Stadien der HE wurde ein Trend zu einem jüngeren Alter bei Patienten (51,3±10,5 Jahre) ohne HE im Vergleich zu den Patienten mit mHE bzw. manifester HE gefunden (alle Gruppen zwischen 59-60 Jahre; s. Tab. 5.3.1.a). Dieser Unterschied ist hauptsächlich durch die Tatsache zu erklären, dass es sich bei der Hepatischen Enzephalopathie um ein parallel zur Leberzirrhose fortschreitendes Krankheitsbild handelt.

Im Vergleich zu anderen Erhebungen war unser Patientenkollektiv in allen Gruppen tendenziell älter. Die Ursache hierfür ist teilweise in der Art des Studienaufbaus zu sehen: Die Patienten in den Stadien HE0 bis HE2 wurden konsekutiv erfasst, so dass auch klinisch relativ symptomatische Patienten in die Studie aufgenommen wurden. In den anderen hier aufgeführten Studien bestand z.T. eine Patientenselektion, da diese Medikamentenstudien mit strengeren Ein- und Ausschlusskriterien waren <sup>88</sup>. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass durch die teilweise sehr aufwändigen

Untersuchungen wie z.B. das MRT oder PET, ebenfalls nur geeignete Patienten erfasst werden<sup>81</sup>.

Die sehr heterogenen Patientencharakteristika spiegeln sich ebenfalls in der Geschlechtsverteilung wider: Der Männeranteil wird in der Literatur zwischen 63,1%<sup>58</sup> bis maximal 83,3%<sup>85</sup> angegeben.

In der vorliegenden Studie waren 64,3% männlich, wobei die Frauen allenfalls tendenziell eine etwas mildere Form der HE aufwiesen. Die Ursache der Leberzirrhose der Patienten war bis auf zwei Fälle jeweils äthyltoxisch, so dass sich so der höhere Anteil von Männern erklärt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Patientencharakteristika in der Literatur differieren, wobei hierfür ursächlich neben unterschiedlichen Studiendesigns und verschiedenen Ätiologien der HE auch die Schweregrade der HE im Rahmen der fortschreitenden Leberzirrhose zu sehen sind.

### **6.1.2. Schweregrade der Leberzirrhose**

Hinsichtlich der publizierten Verteilungen der Schweregrade der Leberzirrhose bestehen große Unterschiede: Während überwiegend CHILD A am häufigsten mit einer Häufigkeit von 40,4% - 65,2% diagnostiziert wurde<sup>41, 42, 44, 81</sup>, kam bei Prasad et al.<sup>88</sup> CHILD B mit 48,1 % häufiger als CHILD A vor. CHILD C hat in der Regel die geringste Inzidenz mit 7,6% - 23,7%<sup>41, 42, 44, 88</sup>.

Die Zusammensetzung unseres Kollektivs war hinsichtlich der CHILD-Klassen abweichend von den oben beschriebenen Verteilungen, wobei 17,9% auf CHILD A, 53,6% auf CHILD B und 28,6% auf CHILD C entfielen. Dies ist ein Hinweis für das im Vergleich zu anderen Studien kränkere Kollektiv.

### **6.1.3. Schweregrade der Hepatischen Enzephalopathie**

Die Problematik der Bestimmung der Schweregrade der HE ist, dass die mHE nicht mit den West Haven Kriterien oder einfachen klinischen Kriterien erfasst werden kann und somit nicht diagnostiziert wird<sup>24, 25</sup>. Die Diagnose mHE wird insbesondere seit Verwendung der Flimmerfrequenzanalyse und von psychometrischen Computertests gestellt, so dass das Vorliegen der mHE mit steigender Häufigkeit innerhalb der letzten Dekade gefunden wird<sup>3, 24, 32, 34, 59</sup>.

Der Schweregrad der Leberzirrhose und der Schweregrad der HE scheinen zu korrelieren: Manche Autoren beschreiben bei klinisch inapparenten Patienten mit Leberzirrhose das Auftreten der mHE im Vergleich zur HE0 häufiger in den CHILD-Stadien B und C als bei CHILD A<sup>3, 44</sup>.

Im untersuchten Kollektiv an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf betrug der Anteil von Patienten mit HE0 16,1%, mit mHE 33,9%, mit HE1 33,9% und mit HE2 16,1%. Die etwas größere Häufigkeit der Befunde von mHE bei gleichzeitig geringerem Anteil an HE0 spricht für die umfassenden und gründlichen psychometrischen Verfahren, die bei allen Patienten durchgeführt wurden.

Daraus abzuleiten ist der Wunsch, in den nächsten Jahren die Sensibilität von Screeningverfahren weiter zu erhöhen. Diese sollten auch breite Anwendung finden, damit eine einheitliche Diagnosestellung ermöglicht wird.

## **6.2. Computerpsychometrische Testverfahren zur Diagnosestellung der HE**

### **6.2.1. Wiener Testsystem**

Computerpsychometrische Tests haben sich in der Diagnostik bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen<sup>89-91</sup>, verschiedenen cerebralen Erkrankungen<sup>13, 92</sup> und obstruktiver Schlafapnoe<sup>92, 93</sup> etabliert und werden außerdem häufig zur Diagnosestellung der HE eingesetzt<sup>51</sup>. Insbesondere mit computerpsychometrischen Testbatterien wie dem Wiener Testsystem können dabei auch Patienten mit mHE identifiziert werden<sup>24, 25, 41</sup>. Obwohl das Wiener Testsystem noch nicht standardisiert ist, wird es bereits zunehmend als Goldstandard bei der Diagnostik der mHE angesehen<sup>25, 41</sup>.

In der vorliegenden Studie wurde das Wiener Testsystem als Referenzmethode zur Diagnose der HE und insbesondere der mHE verwendet. Während in der Literatur eine Detektion der mHE bei 50% der Patienten ohne manifeste HE beschrieben wird<sup>41</sup>, wurde bei uns die mHE bei 33,9% der Patienten im Gesamtkollektiv gefunden, was einem vergleichbaren Anteil von 60,5% der Patienten ohne manifeste HE entspricht. Wie bereits in vergangenen Kapiteln ausgeführt, bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Patientenkollektive, so dass auch größere Unterschiede bezüglich der Ausprägung des Krankheitsstadiums erklärbar sind.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Stadien der HE bei folgenden Einzeltests: Cognitron (mittlere Zeit), motorische Leistungsserie (Aiming Gesamtdauer, Liniennachfahren Fehler und Fehlerdauer), Reaktionstest (Reaktionszeit und motorische Zeit), Linienvorfahrungstest und beim tachistoskopischen Verkehrsauffassungstest (richtige Antworten). Da die Bedeutung des Wiener Testsystems in der Gesamtheit zu sehen ist und sich aus den beschriebenen 22 Einzelkomponenten zusammensetzt, wird auf die Diskussion dieser Einzelbefunde verzichtet. Wichtiger ist die Feststellung, dass sich die Anwendbarkeit des Wiener Testsystems auch im vorliegenden Kollektiv gezeigt hat, wobei ein hoher Anteil an mHE diagnostiziert wurde.

Die Problematik bei der Anwendung des Wiener Testsystems wird weniger in der Validität der Testergebnisse, sondern vielmehr in der Praktikabilität gesehen:

Aufgrund des erheblichen Zeit- und Personalaufwands ist eine Durchführung des Wiener Testsystems als Routineverfahren im klinische Alltag nicht geeignet<sup>42, 63</sup>. In der vorliegenden Studie wurde pro Patient alleine bei der Durchführung der Testbatterie eine Zeit von ca. 1 1/2 - 2 Stunden benötigt, was die Komplexität und Limitation der Anwendbarkeit widerspiegelt. Die Anwendung des Wiener Testsystems ist mit hohen Kosten für Hard- und Software verbunden und damit im Klinik- oder Hausarzt- Bereich nicht zur Standarddiagnostik einsetzbar.

## **6.2.2. Flimmerfrequenzanalyse**

Die Flimmerfrequenzanalyse ist ein etabliertes Verfahren zur Untersuchung des kortikalen Wachheitsgrades<sup>41, 42, 44</sup> bzw. der cerebralen Leistungsfähigkeit und hat sich bei der Anwendung bei Patienten mit Morbus Alzheimer<sup>64</sup>, multipler Sklerose<sup>65</sup>, psychiatrischen Erkrankungen<sup>94</sup> und hirnorganischen Syndromen<sup>66</sup> etabliert. Darüber hinausgehend ist die Flimmerfrequenz in den letzten Jahren vielfach in der Diagnostik der HE eingesetzt worden<sup>24, 39-44, 46, 95</sup>. Mit Hilfe der Flimmerfrequenzanalyse kann dabei zwischen Patienten mit und ohne HE unterschieden werden, wobei als Trennwert zwischen krank und gesund meist ein Grenzwert von 39 Hz verwendet wird<sup>24, 41, 42, 46, 47</sup>. Zusätzlich kann die Flimmerfrequenz über die Möglichkeiten anderer Testverfahren hinaus einen wertvollen Beitrag zur Quantifizierung der HE leisten, wodurch die Diagnose der mHE gestellt werden kann<sup>24, 39-42, 45, 47, 96</sup>. In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass die Flimmerfrequenz ein valides und reproduzierbares Verfahren ist und nicht oder nur unbedeutend durch Alter, Geschlecht und Erziehung beeinflusst wird<sup>24, 41, 42, 44</sup>.

In der vorliegenden Studie waren die Ergebnisse der Flimmerfrequenzanalyse bei 4 Patienten aufgrund ophthalmologischer Erkrankungen (rot-grün-Anomalie und Katarakt-OP's) nicht plausibel, so dass sie aus den Auswertungen herausgenommen werden mussten. Bei den 52 von 56 in der Auswertung berücksichtigten Patienten konnte ein signifikanter Abfall der Flimmerfrequenz bei ausgeprägter HE nachgewiesen werden.

Dabei wurden bei der HE0 im Mittel eine Flimmerfrequenz von  $44,4 \pm 3,6$  Hz, bei der mHE von  $39,5 \pm 2,1$  Hz, bei der HE1 von  $35,3 \pm 1,9$  Hz und bei der HE2 von  $32,3 \pm 2,8$  Hz gemessen ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse mit den absinkenden Flimmerfrequenzen bei den ausgeprägteren HE-Stadien spiegeln die Ergebnisse anderer Befunde wider,

wobei im Vergleich zu Kircheis et al. <sup>41</sup>, die dokumentierten Flimmerfrequenzen bei der HE0 und der mHE tendenziell höher waren (Befunde bei Kircheis et al. <sup>41</sup>: 41,8±2,0 Hz bei HE0, 38,7±1,6 Hz bei mHE; 36,0±1,4 Hz bei HE1 und 32,0±2,7 bei HE2). Zieht man vergleichend die Studie von Romero-Gómez et al. <sup>42</sup> hinzu, fällt auf, dass hier bei den Patienten mit HE0 und mHE noch niedrigere Messwerte von 40,5±3,7 Hz bei der HE0 und 35,6±4,1 Hz bei der mHE ermittelt wurden.

Kircheis et al. <sup>32, 41</sup> haben für die Flimmerfrequenz eine Grenze von 39 Hz für die Unterscheidung von HE0 und manifester HE1 definiert, unter der ein pathologischer Befund angenommen wird. Bei Anwendung dieser Einteilung ließen sich in unserer Studie hochsignifikante Unterschiede zwischen den Stadien der HE nachweisen: Jeweils 100% (n=8) der Patienten mit HE2 und 18 von 18 (=100%) der Patienten mit HE1 konnten durch die Flimmerfrequenzanalyse identifiziert werden. Von den Patienten mit mHE wurden 44,4% (8 von 18) erkannt, während 87,5% der Patienten mit HE0 (7 von 8) richtig zugeordnet wurden. Diese Zahlen ergeben im Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 77,7% bei einer Spezifität von 87,5%, während die AUC 0,82 beträgt. Für die mHE ist die Sensitivität mit 44,4% deutlich schlechter.

Insgesamt gesehen kann man von einer großen diagnostischen Relevanz der Flimmerfrequenzanalyse ausgehen. Die Messlevels zeigen jedoch zwischen den untersuchten Kollektiven eine gewisse Schwankungsbreite, die einerseits durch unterschiedliche Messsysteme oder verschiedene Ausprägung der jeweiligen Krankheitsstadien bedingt sein kann. Weiterhin ist die oft beschriebene Schwierigkeit der Stadieneinteilung zu berücksichtigen, die zu einer möglicherweise divergierenden Zuordnung zu den HE-Stadien führen kann <sup>97</sup>.

## **6.3. Vergleich der Lebensqualität und des psychologischen Status bei verschiedenen Stadien der HE**

### **6.3.1. Gottfries-Brane-Steen Skala (GBS)**

Die Gottfries-Brane-Steen-Skala wurde 1982 von Gottfries, Brane und Steen entwickelt und ist ein Instrument zur Diagnostik von Demenzsymptomen <sup>75-77</sup>. Die Skala umfasst Items zur Beurteilung von kognitiven Fähigkeiten, von Emotionen, der

Lebensaktivität und von dementiellen Symptomen inklusive der Beurteilung von psychischen Komponenten<sup>98</sup>. Die Skala kann zur Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens einer Demenz eingesetzt werden<sup>99, 100</sup>. Weiterhin können jedoch insbesondere auch Langzeitverläufe von Demenzsymptomen erfasst werden, wobei eine sehr gute Reliabilität zwischen den Untersuchern beschrieben wurde<sup>76, 101</sup>. Die GBS-Skala kann von Ärzten, Psychologen und Krankenschwestern erhoben werden, was eine gute Praktikabilität des Tests bedingt<sup>76</sup>.

Im Laufe der Jahre hat die GBS-Skala in mehreren Studien Anwendung gefunden, wobei das Untersuchungskollektiv überwiegend Patienten mit seniler oder vaskulärer Demenz umfasste<sup>100, 102, 103</sup>. Als positive Eigenschaft des Tests fiel dabei eine hohe Sensibilität bezüglich der Diagnose der Demenz auf, wobei bei Nachweis von pathologischen Testergebnissen eine enge Assoziation zu CCT-Befunden dokumentiert wurde<sup>103</sup>.

Der GBS-Score ist bisher noch nicht bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie angewandt worden. Aufgrund der beschriebenen guten Reliabilität und insbesondere wegen der differenzierten Analyse von emotionalen und psychischen Symptomen erscheint eine Anwendung bei der HE sinnvoll.

Die vorliegende Studie ergab einen Anhalt für einen signifikanten Einfluss des HE-Stadiums auf den GBS-Score: Während Patienten mit HE 0 einen Score von  $2,9 \pm 2,7$  Punkten hatten, betrug der Score bei der mHE  $11,6 \pm 6,9$  Punkte und bei der HE1  $15,3 \pm 14,5$  Punkte. Die höchsten mittleren Punktzahlen wurden mit  $29,6 \pm 29,2$  bei der HE2 erzielt, wobei sich im Vergleich der einzelnen Testergebnisse eine Signifikanz hinsichtlich der beschriebenen Unterschiede nachweisen ließ (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,003$ ).

Es wurde in unserer Studie ein Trennwert zur Definition pathologischer GBS-Scores benannt: Alle Scores  $\geq 8$  wurden als pathologisch erachtet. Mit dieser Einteilung wurden 77,8% der Patienten mit HE2 erkannt, 64,8% der Patienten mit HE1 sowie 72,3% der Patienten mit mHE, während 100% der Patienten mit HE0 richtig gesund eingestuft wurden. Diese Werte entsprechen im Gesamtkollektiv einer Sensitivität

von 70,5% bei einer Spezifität von 100%, während bei der mHE die Sensitivität mit 72,7% berechnet wurde. Die AUC beträgt 0,852.

Das Ergebnis gibt einen Hinweis, dass es eine deutliche Beeinflussung der GBS-Skala durch die HE-Stadien gibt. Diagnostisch wertvoll ist besonders der Unterschied zwischen der HE0 und der mHE bezüglich des Gesamtscores zu sehen, so dass die GBS möglicherweise eine Identifizierung von klinisch inapparenten Verlaufsformen der HE erlaubt. Besonders diese Unterscheidung ist mit allen anderen Testsystemen schwierig. Die Sensitivität für das Gesamtkollektiv ist allenfalls akzeptabel, während für die mHE eine bessere Sensitivität zu bestehen scheint. Aufgrund der grenzwertigen Signifikanz und dem begrenzten Stichprobenumfang ist zur definitiven Festlegung der diagnostischen Wertigkeit des GBS-Scores eine prospektive Studie mit größerer Patientenzahl anzustreben.

Bei Betrachtung der GBS-Subskalen zeigt sich, dass es bei allen Erhebungen von GBS-SA bis GBS-SD zu einem kontinuierlichen Anstieg der Scores von HE0 bis HE2 kommt (s. Kapitel 5.5.1). In der Subscala der GBS-SA konnten wir erwartungsgemäß beobachten, dass Patienten ohne klinisch ausgeprägte HE deutlich bessere Werte in den motorischen Bereichen, die täglichen Verrichtungen wie Ankleiden, Körperpflege und selbständige Nahrungsaufnahme betreffen, zeigen. Mit ansteigender Schwere der HE kommt es zur deutlichen Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten. Im Alltag bedeutet das, dass Patienten mit zunehmendem Schweregrad häufig nicht mehr in der Lage sind sich selbst zu versorgen und damit auf die Hilfe Angehöriger oder Pflegeeinrichtungen angewiesen sind.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind jedoch statistisch nicht signifikant (s. Kapitel 5.5.1.) und zeigen lediglich einen Trend zu einer höheren Punktzahl bei Patienten mit fortgeschrittenen HE. Dagegen waren die Unterschiede in den Motorischen Leistungsserien des Wiener Testsystems deutlichen Gruppenunterschieden unterworfen. Eine mögliche Ursache der Ergebnisse liegt darin, dass die zu beurteilenden Aufgaben deutlich unter dem Anforderungsprofil des motorischen Teils des Wiener Testsystems lagen und Patienten, die in der computerpsychometrischen Testung bereits pathologische Ergebnisse hatten in der Beurteilung der Verrichtung der alltäglichen Bedürfnisse noch unauffällig waren oder nur geringe Einschränkungen zeigten.

In der Subskala der GBS-SB, die intellektuelle Fähigkeiten beurteilt, ist ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten ohne und mit niedrigem Schweregrad im Gegensatz zu Patienten mit HE 2 zu sehen. Dies beschreibt die Tatsache, dass räumliche, zeitliche und persönliche Orientierung, sowie Störungen des Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses erst in einem fortgeschrittenen Stadium signifikant ansteigen. Die Orientierung zur eigenen Person blieb jedoch bei allen Patienten auch im Stadium der HE II erhalten. Deutliche Unterschiede sahen wir in der Beantwortung von Fragen, die das Kurzzeitgedächtnis betreffen und in der Beurteilung der Konzentration des Patienten. Hier war es so, dass Patienten mit fortgeschrittener HE die häufigsten Einschränkungen zeigten.

In der Subskala GBS-SC, in der unterschiedliche emotionale Funktionen erfragt werden, ist in den Antworten zu sehen, dass differenzierte emotionale Fähigkeiten ähnlich in den Gruppen HE 0, mHE, HE1 erhalten sind. Einen großen Unterschied sehen wir zu der Gruppe der HE2. Hier kam es zum deutlichen Abfall der emotionalen Schwingungsfähigkeit, zur Abflachung des Antriebes und der Stimmung. In der letzten Subskala GBS-SD, in der dementielle Symptome erfragt werden, sehen wir eine deutliche und kontinuierliche Verschlechterung mit ansteigendem Schweregrad der HE. Patienten mit mHE zeigen hier häufig Zeichen psychischer Verstimmung. Dagegen zeigen Patienten mit HE1 und HE2 oftmals Symptome motorischer Unruhe und der Irritabilität. Selten zeigen Patienten in fortgeschrittenen Stadien der HE ein ausgeprägtes Angstgefühl. Der Patient mit einer mHE dagegen macht sich häufiger Sorgen über seinen Gesundheitszustand.

Obwohl sich in den Subskalen keine statistische Signifikanz berechnen lässt und lediglich die GBS-SD einen grenzwertig signifikanten Trend aufweist, erscheinen die Ergebnisse plausibel und sollten ebenfalls mittels eines größeren Patientenkollektivs validiert werden.

### **6.3.2. Münchner Lebensqualitäts-Dimensionsliste (MLDL)**

Die MLDL ist eine Befragung zur Erfassung der Lebensqualität im deutschsprachigen Raum mit den Subkategorien Lebenszufriedenheit und Beurteilung der Wichtigkeit einer hohen Lebensqualität. Während der Teilbereich Lebenszufriedenheit bei Verwendung der MLDL standardmäßig verwendet wird, wird die Beurteilung der Wichtigkeit der persönlichen Lebenszufriedenheit nicht von allen Untersuchern

erhoben <sup>104</sup>. Es werden bei beiden Teilbereichen jeweils 19 Items erfragt, die den Bereichen Physis, Psyche, Sozialleben und Alltagsleben zuzuordnen sind. Der psychometrische Test wurde von Steinbüchel et al. konzipiert und 1999 mit Hilfe von 1200 Patienten und Probanden mit unterschiedlichen Erkrankungen wie Epilepsie, HIV, Hirntumoren, arterieller Hypertonie und adrenogenitalem Syndrom validiert <sup>30</sup>. Dabei wurde eine zufriedenstellende Reliabilität und Validität des Testverfahrens nachgewiesen, wobei die Qualität und Sensitivität der Testung insbesondere bei fortgeschrittenen Erkrankungen überzeugte <sup>78</sup>. Seitdem wurde er in der Gerontopsychiatrie <sup>105</sup>, bei Patienten mit Schizophrenie <sup>106</sup>, sozialer Deprivation <sup>107</sup>, allergischer Rhinitis <sup>108</sup>, Nieren- oder Herztransplantation <sup>109, 110</sup> und bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe <sup>111-113</sup> verwendet. Neben der Erhebung des Ist-Zustandes liefert das Testverfahren auch zuverlässige Ergebnisse bei der Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität <sup>70, 98, 112</sup>.

Die MLDL ist bisher weder bei Patienten mit HE noch bei Patienten mit Demenz anderer Genese verwendet worden. Da in der MLDL eine umfassende Analyse von emotionalen, physischen und sozialen Aspekten mit insgesamt 19 Items erfolgt, erscheint eine Anwendung bei der HE sinnvoll. In der durchgeführten Studie wurde die MLDL mit beiden Teilbereichen der Lebenszufriedenheit und Beurteilung der Wichtigkeit durchgeführt.

Bei der Lebenszufriedenheit wurden im Gesamtscore deutliche Unterschiede hinsichtlich der Punktzahlen registriert: Während die niedrigsten Punktzahlen mit  $93,2 \pm 35,8$  bei der HE2 gemessen wurden, wiesen Patienten mit mHE mit  $127,8 \pm 24,1$  Punkten die höchste Punktzahl auf ( $p=0,062$  im Vergleich aller HE-Stadien und  $p=0,05$  im Vergleich mHE vs. HE2).; (s. Abb. 5.5.2.e). Bei Analyse der Subkategorien zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede im Bereich Zufriedenheit-Alltagsleben ( $p=0,025$ ), während die Skalen Physis und Soziales einen deutlichen Trend aufwiesen ( $p=0,052$  für Zufriedenheit-Physis und  $p=0,021$  für Zufriedenheit-Soziales). Für den Bereich Zufriedenheit-Psyche konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,149$ ).

In einer zusammenfassenden Bewertung fällt auf, dass bei der mHE sowohl in allen Teilbereichen als auch im Gesamtscore die höchsten Punktzahlen und bei der HE2

die niedrigsten Punkte erzielt wurden. Während ein Abfall der Punktzahl von der mHE bis zur HE2 einen Anhalt für die sinkende Lebenszufriedenheit gibt, ist die Ursache für das tendenziell bessere Testergebnis der mHE im Vergleich zur HE0 unklar. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die eher moderaten Unterschiede zwischen mHE und HE0 möglicherweise durch den begrenzten Stichprobenumfang erklärbar sind. Eine weitere mögliche Ursache ist, dass Patienten mit subklinischer milder HE ihre Lebenszufriedenheit besser bewerten. Dies wäre ein weiterer Hinweis darauf, dass der Einsatz von Selbstbeurteilungsskalen kritisch diskutiert werden sollte.

Insgesamt gesehen scheint somit die Lebenszufriedenheit der MLDL ein adäquates Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität bei der HE zu sein, während zur definitiven Klärung der Unterschiede zwischen mHE und HE0 ein umfangreicheres Kollektiv erforderlich ist.

Bei Betrachtung der Subkategorie Wichtigkeit lässt sich lediglich im Bereich Soziales ein signifikanter Unterschied zwischen den HE-Stadien berechnen ( $p=0,049$ ), während weder im Gesamtscore noch in den anderen Kategorien ein signifikanter Unterschied zwischen den HE-Stadien erkennbar war. Es besteht lediglich ein leichter Trend zu einem Abfall der Punktzahlen im Gesamtscore von HE0 ( $159,9\pm 26,9$ ) bis HE2 ( $149,6\pm 30,4$ ).

Insgesamt gesehen erscheint die Erfassung der MLDL-Subanalyse Wichtigkeit zur Beurteilung der Lebensqualität bei der HE wenig aussagekräftig, so dass die Anwendung nicht empfohlen werden kann.

### **6.3.3. Eigenschaftswörterliste EWL 60s**

Die Eigenschaftswörterliste wurde 1978 von Janke und Debus konzipiert und ist ein mehrdimensionales Selbstbeurteilungsverfahren zur quantitativen Beschreibung des aktuellen Befindens<sup>79</sup>. Das Verfahren erfasst insgesamt 60 Attribute, die zu 15 Befindlichkeitsaspekten zusammengefasst werden. Diese lassen sich 6 größeren Bereichen (leistungsbezogene Aktivität, allgemeine Desaktivität, Extra-/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit und Angst) zuordnen<sup>79, 85, 114</sup>.

In einer Vielzahl von Untersuchungen hat sich das Verfahren als zuverlässiges und valides Messinstrument für die Induktion von erhöhter Aktivität, Desaktivierung, emotionaler Entspannung und spezifischen Emotionen wie Angst oder Ärger erwiesen, wobei eine Anwendung bei unterschiedlichen Erkrankungen<sup>58, 87, 115-117</sup> erfolgte. Die innere Konsistenz (Cronbach's  $\alpha$ ) ist mit 0,72 - 0,94 vorbeschrieben<sup>116</sup>. Aufgrund der differenzierten Abfrage vieler emotionaler Stimmungen hat sich die EWL zur Erfassung von Stimmungen bei Gesunden etabliert<sup>8, 9, 118-122</sup>. Eine Verwendung der EWL bei Patienten mit HE ist bisher nicht beschrieben worden.

In der vorliegenden Studie wurde die EWL bei Patienten mit Leberzirrhose verwendet. Bereits bei der Testdurchführung traten bei vielen Patienten aufgrund der Komplexität des Tests zum Teil erhebliche Schwierigkeiten auf, da ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit dem Test überfordert war.

In allen 15 Befindlichkeitsaspekten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den HE-Stadien berechnet. Bei den Fragen zur Aktiviertheit, Konzentriertheit, Desaktiviertheit, Müdigkeit, Benommenheit, Extra-/Introvertiertheit, Ängstlichkeit, Erregtheit, Empfindlichkeit und Verträumtheit wurden annähernd gleiche oder nicht plausible Punktzahlen ermittelt, während die Selbstsicherheit tendenziell mit stärkerer Ausprägung der HE ausgeprägter war. Die gehobene Stimmung war bei der HE2 etwas niedriger als in anderen Stadien, dagegen gaben Patienten mit HE2 im Vergleich zu den anderen Stadien etwas vermehrten Ärger und Deprimiertheit an.

Insgesamt gesehen sind die Daten wenig überzeugend, so dass auf eine weitere Berechnung der Sekundärzahlen verzichtet wird. Eine weitere Verwendung des EWL zur Diagnostik der Stimmungslage der HE wird nicht angeraten.

#### **6.4. Gemeinsame Auswertung des GBS-Scores und der Flimmerfrequenz**

In der vorliegenden Studie wurde als möglicherweise klinisch praktikable Screeningmethode zur Diagnose der HE neben der Flimmerfrequenzanalyse die GBS identifiziert. Zwischen den beiden Parametern besteht eine zwar signifikante,

jedoch nur geringe Korrelation ( $r=-0,34$ ;  $p=0,014$ ). Dies ist zu werten als Hinweis für differierende Inhalte, die durch die jeweiligen Testverfahren erfasst werden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass die Flimmerfrequenz eine funktionelle Beurteilung der kortikalen Aktivität ist, während die GBS durch eine Fremdbeurteilung entsteht. Damit würden durch eine Kombination der Tests mit der Flimmerfrequenzanalyse und der GBS auch kognitive Fähigkeiten, Emotionen, die Lebensaktivität, dementielle Symptome sowie psychische Komponenten berücksichtigt.

Dadurch können möglicherweise die Sensitivitäten und Spezifitäten der GBS und Flimmerfrequenzanalyse verbessert und die Vorhersagekraft der Tests erhöht werden.

Im Studienkollektiv wurde durch die Berechnung des neuen Scores, in den die Flimmerfrequenzanalyse und der GBS eingingen, eine deutliche Verbesserung der Sensitivität im Gesamtkollektiv erzielt: Die Sensitivität betrug im Gesamtkollektiv durch Kombination der Verfahren 92,7%. Die Spezifität für das Gesamtkollektiv betrug 85,7%.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch Kombination der GBS mit der Flimmerfrequenzanalyse die Sensitivität und Spezifität der HE und insbesondere der mHE deutlich verbessert wird.

In einem Screeningtest wird primär eine hohe Sensitivität gefordert, so dass sich der neue Score möglicherweise als diagnostische Methode im klinischen Alltag eignet. Die Wertigkeit des neuen Scores als Screeningtest ist jedoch erst nach Validierung in einem prospektiven Versuchsansatz abschließend beurteilbar.

## **7. Zusammenfassung**

Von Januar 2007 bis Juli 2007 wurden 56 konsekutive Patienten mit Leberzirrhose der Stadien HE0 sowie mHE – HE2 in die Studie eingeschlossen. Während bei 54 Patienten eine äthyltoxische Leberzirrhose vorlag, wurde bei 2 Patienten eine primär biliäre Leberzirrhose diagnostiziert. Es wurden klinische Parameter, das CHILD-Pugh-Stadium und die West Haven Kriterien erfasst. Zusätzlich erfolgte bei allen Patienten eine computerpsychometrische Testung mittels des Wiener Testsystems, wonach unter gleichzeitiger Berücksichtigung der West Haven Kriterien eine Zuordnung zu den Stadien der Hepatischen Enzephalopathie (HE) erfolgen konnte. Weiterhin wurde bei allen Patienten eine Flimmerfrequenzanalyse, eine Fremdbeurteilung durch die Gottfries-Brane-Steen-Skala und eine Eigenbeurteilung durch die Eigenschaftswörterliste 60s und die Münchner Lebensqualitäts-Dimensionsliste MLDL durchgeführt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich von Patienten mit und ohne HE hinsichtlich emotionaler und sozialer Aspekte sowie kognitiver und motorischer Fähigkeiten. Weiterhin sollte die diagnostische Wertigkeit von Selbstbeurteilungsfragebögen wie der Münchner Dimensionsliste (MLDL) bzw. der Eigenschaftswörterliste (EWL 60s) und einer Fremdbeurteilungsskala (Gottfries-Brane-Steen-Skala [GBS-Skala]) überprüft werden. Die wichtigste daraus resultierende Fragestellung war, ob durch Kombination der Flimmerfrequenzanalyse mit Eigen- oder Fremdbeurteilungsskalen eine vergleichbare Sensitivität beim Screening der HE erzielt werden kann wie durch komplexe computer-psychometrische Testverfahren.

Im vorliegenden Kollektiv litten jeweils annähernd ein Drittel der Patienten (33,9%; n=19) an einer mHE oder einer HE Stadium 1, während bei 16,1% (n=9) eine HE Stadium 0 und bei 16,1% (n=9) eine HE Stadium 2 vorlag.

Die bekannte diagnostische Wertigkeit des Wiener Testsystems konnte in der Studie nachvollzogen werden, wobei sich signifikante Unterschiede zwischen den Stadien der HE bei folgenden Einzeltests zeigten: Cognitron (mittlere Zeit), motorische Leistungsserie (Aiming Gesamtdauer, Liniennachfahren Fehler und Fehlerdauer), Reaktionstest (Reaktionszeit und motorische Zeit), Linienvorgangstest und der tachistoskopische Verkehrsauffassungstest (richtige Antworten).

In der Flimmerfrequenzanalyse wurden hochsignifikante Unterschiede zwischen den Stadien der HE dokumentiert ( $p < 0,001$ ). Verwendet man als Cut-off eine Flimmerfrequenz von 39 Hz, so beträgt bei der Diagnostik der manifesten HE die Sensitivität 77,7% bei einer Spezifität von 87,5%, während die Sensitivität der Diagnose einer mHE mit 44,4% bei einer Spezifität von 87,5% schlechter ist.

Die Gottfries-Brane-Steen-Skala als Fremdbeurteilungsverfahren ergab einen Gesamtscore mit großen Unterschieden zwischen den HE-Stadien zwischen  $2,9 \pm 2,7$  Punkten bei HE0 bis  $29,6 \pm 29,2$  Punkten bei HE2. Wählt man einen Cut-off von  $< 8$  vs.  $\geq 8$  Punkten, besteht für das Gesamtkollektiv hinsichtlich der Identifizierung der HE im Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 70,5% bei einer Spezifität von 100%, während für die mHE eine Sensitivität von 72,7% bei einer Spezifität von 100% nachweisbar ist.

Die Münchner Lebensqualitäts-Dimensionsliste (MLDL) zeigte in der Subanalyse Lebenszufriedenheit im Teilbereich Alltagsleben zwischen den HE-Stadien einen signifikanten Unterschied und eine grenzwertige Signifikanz im Gesamtscore ( $p = 0,056$ ), während sich in der Subanalyse Wichtigkeit lediglich im Teilbereich Soziales ein signifikanter Unterschied berechnen ließ.

Bei der Eigenschaftswörterliste (EWL) bestanden in allen Einzeltests keine signifikanten Unterschiede zwischen den HE-Stadien. Insgesamt waren viele Teilbereiche nicht plausibel, so dass der EWL keine diagnostische Wertigkeit bei der HE zugesprochen werden kann.

In einer gemeinsamen Auswertung der GBS-Skala und der Flimmerfrequenz wurde nachgewiesen, dass zwischen den beiden Parametern eine geringe Korrelation besteht ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,014$ ), was einen Anhalt für die Verschiedenheit beider Messgrößen gibt, da beide Tests unterschiedliche Qualitäten messen.

Kombiniert man die Scores der Flimmerfrequenzanalyse (Cut-off: 39 Hz) und GBS-Skala (Cut-off: 8 Punkte) miteinander zu einem neuen Score und definiert diesen bei pathologischem Befund einer der beiden Tests als positiv für das Vorliegen einer HE, so wird für die Diagnose einer HE im Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 92,7% bei einer Spezifität von 85,7% erzielt. Für die mHE wird eine Sensitivität von 82,3% bei

einer Spezifität von 85,7% erreicht. Bei der ROC-Analyse entspricht dies einer AUC von 0,891.

Zusammenfassend zeigt sich als Ergebnis der Studie, dass bei der Diagnostik der HE die EWL keine und die MLDL allenfalls mäßige Bedeutung hat. Die Flimmerfrequenzanalyse und die GBS-Skala stellen sich als diagnostisch wertvoll heraus. Durch die Kombination der beiden Tests mit Ermittlung eines neuen Scores konnten sehr hohe Sensitivitäten bei der Identifizierung der HE und mHE erreicht werden. Die klinische Wertigkeit des neuen Scores ist in dieser Studie nicht abschließend zu bewerten und sollte in einer prospektiven Studie evaluiert werden.

## **8. Literaturverzeichnis**

1. Gerok W, Hartmann W, Pfreundschuh M, Phillip T, Schuster HP, Sybrecht GB. Klinik der Gegenwart. Urban & Schwarzenberg, 1991.
2. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1622-6.
3. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-9.
4. Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJ, Darlington AS. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Neth J Med* 2007;65:227-34.
5. Ong SC, Mak B, Aung MO, Li SC, Lim SG. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2008.
6. Tarter RE, Switala J, Plail J, Havrilla J, Van Thiel DH. Severity of hepatic encephalopathy before liver transplantation is associated with quality of life after transplantation. *Arch Intern Med* 1992;152:2097-101.
7. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008;48:567-77.
8. Ott H. Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hypnotics? *Psychopharmacology Suppl* 1984;1:133-51.
9. Pietrowsky R, Braun D, Fehm HL, Pauschinger P, Born J. Vasopressin and oxytocin do not influence early sensory processing but affect mood and activation in man. *Peptides* 1991;12:1385-91.
10. vom Dahl S, Kircheis G, Häussinger D. Hepatic encephalopathy as a complication of liver disease. *World J Gastroenterol* 2001;7:152-6.
11. Häussinger D, Warskulat U, Schliess F. Osmosignalling and osmolytes in liver and astrocytes. *Adv Exp Med Biol* 1997;420:195-215.
12. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000;32:1035-8.
13. Häussinger D, Görg B, Reinehr R, Schliess F. Protein tyrosine nitration in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005;20:285-94.
14. Häussinger D, Schliess F. Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2005;47:64-70.
15. Wettstein M, Luthen R, Cohnen M, von Wrisberg F, Modder U, Häussinger D. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: indications and long-term outcome. *Zentralbl Chir* 2005;130:246-9.
16. Eichler M. Psychological Changes Associated with Induced Hyperammonemia. *Science* 1964;144:886-8.
17. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529-38.
18. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., McGuire B, Lynch P, Mehta R, Larsen FS, Gornbein J, Stange J, Blei AT. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-62.
19. Kircheis G, Häussinger D. Management of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl 3:S260-7.

20. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:337-41.
21. Häussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem J* 1990;267:281-90.
22. Häussinger D, Gerok W. Hepatocyte heterogeneity in ammonia metabolism: impairment of glutamine synthesis in CCl<sub>4</sub> induced liver cell necrosis with no effect on urea synthesis. *Chem Biol Interact* 1984;48:191-4.
23. Schliess F, Foster N, Gorg B, Reinehr R, Häussinger D. Hypoosmotic swelling increases protein tyrosine nitration in cultured rat astrocytes. *Glia* 2004;47:21-9.
24. Wettstein M, Kircheis G, Häussinger D. Hepatic encephalopathy--diagnostics. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:2654-7.
25. Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005;20:369-79.
26. Weissenborn K, Giewekemeyer K, Heidenreich S, Bokemeyer M, Berding G, Ahl B. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005;20:359-67.
27. Timmermann L, Butz M, Gross J, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A. Neural synchronization in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005;20:337-46.
28. Timmermann L, Gross J, Butz M, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A. Mini-asterixis in hepatic encephalopathy induced by pathologic thalamo-motor-cortical coupling. *Neurology* 2003;61:689-92.
29. Timmermann L, Gross J, Butz M, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A. Pathological oscillatory coupling within the human motor system in different tremor syndromes as revealed by magnetoencephalography. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004;2004:26.
30. Timmermann L, Gross J, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A. Cortical origin of mini-asterixis in hepatic encephalopathy. *Neurology* 2002;58:295-8.
31. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253-67.
32. Kircheis G, Fleig WE, Gortelmeyer R, Grafe S, Häussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol* 2007;47:642-50.
33. Letswaart M, Carey DP, Della Sala S. Tapping, grasping and aiming in ideomotor apraxia. *Neuropsychologia* 2006;44:1175-84.
34. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
35. Hauser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:157-63.
36. Kuhlbusch R, Enck P, Häussinger D. Hepatic encephalopathy: neuropsychological and neurophysiological diagnosis. *Z Gastroenterol* 1998;36:1075-83.
37. Lacevic N, Vanis N, Bratovic I. Reduced quality of life in liver cirrhosis. *Med Arh* 2000;54:93-6.
38. Quero Guillen JC, Groeneweg M, Jimenez Saenz M, Schalm SW, Herrerias Gutierrez JM. Is it a medical error if we do not screen cirrhotic patients for minimal hepatic encephalopathy? *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:544-57.
39. Häussinger D. Hepatic encephalopathy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006;95:1543-9.
40. Häussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:1187-90.

41. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357-66.
42. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, de Madaria E, Montoliu C, Nunez D, Flavia M, Company L, Rodrigo JM, Felipe V. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-85.
43. Shah NJ, Neeb H, Zaitsev M, Steinhoff S, Kircheis G, Amunts K, Häussinger D, Zilles K. Quantitative T1 mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2003;38:1219-26.
44. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67-73.
45. Timmermann L, Butz M, Gross J, Ploner M, Sudmeyer M, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A. Impaired cerebral oscillatory processing in hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2008;119:265-72.
46. Zafiris O, Kircheis G, Rood HA, Boers F, Häussinger D, Zilles K. Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study. *Neuroimage* 2004;22:541-52.
47. Häussinger D, Kircheis G. Hepatic encephalopathy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002;91:957-63.
48. Vienna Test System (WINWTS), Version 4.50. Dr. G. Schufried GmbH,
49. Banz K, Rohrbacher R, Schwicker D. Die Sozioökonomie der chronischen Lebererkrankungen in Deutschland: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Kosten. *Health Econ*, 1993.
50. Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saeian K. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology* 2007;45:833-4.
51. Schomerus H, Schreiegg J. Prevalence of latent portasystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. *Z Gastroenterol* 1993;31:231-4.
52. Ortiz M, Cordoba J, Doval E, Jacas C, Pujadas F, Esteban R, Guardia J. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:859-67.
53. Albrecht J, Jones EA. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *J Neurol Sci* 1999;170:138-46.
54. Häussinger D, Schliess F, Kircheis G. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl 3:S256-9.
55. Reinehr R, Gorg B, Becker S, Qvarskhava N, Bidmon HJ, Selbach O, Haas HL, Schliess F, Häussinger D. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia* 2007;55:758-71.
56. Schliess F, Gorg B, Häussinger D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol Chem* 2006;387:1363-70.
57. Schliess F, Häussinger D. Hepatic encephalopathy and nitric oxide. *J Hepatol* 2001;34:610-2.
58. Grabow L, Buse R. Preoperative anxiety--anxiety about the operation, anxiety about anesthesia, anxiety about pain? *Psychother Psychosom Med Psychol* 1990;40:255-63.
59. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-53.
60. Conn HO, Bircher J. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy: syndromes and therapies. *Medi Ed Press*, 1993.

61. Weissenborn K, Ruckert N, Hecker H, Manns MP. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1998;28:646-53.
62. Amodio P, Quero JC, Del Piccolo F, Gatta A, Schalm SW. Diagnostic tools for the detection of subclinical hepatic encephalopathy: comparison of standard and computerized psychometric tests with spectral-EEG. *Metab Brain Dis* 1996;11:315-27.
63. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.
64. Cronin-Colomb A, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, H. GJ, Bank K. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol* 1991;29:41-52.
65. Salmi T. Critical flicker frequencies in MS patients with normal or abnormal pattern VEP. *Acta Neurol Scand* 1985;71:354-8.
66. Wöllersdorf E, Barolin GS. Flimmerverschmelzungsfrequenzanalyse in der Differentialdiagnostik hirnerkranklicher Syndrome. *Therapiewoche* 1980;30:8080-8088.
67. Pieron H. Vision in Intermittent Light. Laws and Mechanisms of the Critical Frequency for Fusion. *Contrib Sens Physiol* 1965;14:179-264.
68. Weiß A, Kunz W, Köck P. Die Flimmerverschmelzungsfrequenz als Beanspruchungsindikator bei Schweißarbeiten. *Z Arbeitswiss* 1977;1:29-32.
69. Aufdembrinke B. Sources of variance in measuring the critical flicker frequency threshold. Beltz Verlag Weinheim, 1982.
70. Sjostrand FS. Color vision at low light intensity, dark adaptation, Purkinje shift, critical flicker frequency and the deterioration of vision at low illumination. Neurophysiology at the nanometer range of neural structure. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2003;35:117-27.
71. Goldstone S. Flicker fusion measurements and anxiety level. *J Exp Psychol* 1955;49:200-2.
72. Ott H, Kranda K. Flicker techniques in psychopharmacology. Weinheim Beltz Verlag
73. Otto E. Multifactorial relations of critical flicker fusion frequency (CFF)--correlation of the effect with physical and physiologic parameters. *Z Psychol Z Angew Psychol* 1987;195:261-81.
74. Smith JM, Misiak H. Critical flicker frequency (CFF) and psychotropic drugs in normal human subjects-a review. *Psychopharmacologia* 1976;47:175-82.
75. Gottfries CG, Brane G, Gullberg B, Steen G. A new rating scale for dementia syndromes. *Arch Gerontol Geriatr* 1982;1:311-30.
76. Gottfries CG, Brane G, Steen G. A new rating scale for dementia syndromes. *Gerontology* 1982;28 Suppl 2:20-31.
77. Gottfries CG, Balldin J, Blennow K, Brane G, Karlsson I, Regland B, Wallin A. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dementia disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1994;746:336-43; discussion 343-4.
78. von Steinbuechel N, Bullinger M, Kirchberger I. Die Münchener Lebensqualitäts Dimensionen Liste (MLDL): Entwicklung und Prüfung zur krankheitsübergreifenden Erfassung von Lebensqualität. *Z Med Psych* 1999;99-112.
79. Janke WJ, Debus G. Die Eigenschaftswörterliste EWL. Verlag für Psychologie, 1978.
80. Laubenberger J, Häussinger D, Bayer S, Gufler H, Hennig J, Langer M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1610-6.
81. Miese F, Kircheis G, Wittsack HJ, Wenserski F, Hemker J, Modder U, Häussinger D, Cohnen M. 1H-MR spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion-weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1019-26.

82. Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 1957;273:867-71.
83. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:453-62.
84. Kügler CF, Lotterer E, Petter J, Wensing G, Taghavy A, Hahn EG, Fleig WE. Visual event-related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992;103:302-10.
85. Otto JH. Effects of probabilistic judgments on negative moods. *Z Exp Angew Psychol* 1994;41:232-60.
86. Ladurner G, Tschinkel M, Klebl H, Lytwin H. Reaction time in cerebrovascular disease. *Arch Gerontol Geriatr* 1985;4:373-9.
87. Laux G, Lesch KP, Schwab M. Psychotropic effects of corticotropin-releasing hormone stimulation in depressive patients. *Neuropsychobiology* 1988;19:40-4.
88. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-59.
89. Brunbauer A, Laux G, Geiger E, Soyka M, Moller HJ. Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1776-81.
90. Landauer AA, Howat PA. Alcohol and the cognitive aspects of choice reaction time. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;78:296-7.
91. Saletu B, Semlitsch HV, Anderer P, Resch F, Presslich O, Schuster P. Psychophysiological research in psychiatry and neuropsychopharmacology. II. The investigation of antihypoxidotic/nootropic drugs (tenilsetam and co-dergocrine-mesylate) in elderlies with the Viennese Psychophysiological Test-System (VPTS). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989;11:43-55.
92. Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G, Malin JP. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J Neurol Sci* 1998;159:45-50.
93. Lee HJ, Kim L, Suh KY. Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:490-6.
94. Schnider P, Maly J, Mraz M, Brantner-Inthaler S, Zeiler K, Wessely P. MMPI and critical flicker frequency (CFF) analysis in headache patients with and without drug abuse. *Headache* 1995;35:17-20.
95. Gundling F, Schepp W. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: value of critical flicker frequency. *Z Gastroenterol* 2008;46:297-9.
96. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1406-12.
97. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281-312.
98. Bolitschek J, Rieder A, Broinger G, Rosenberger A, Kunze M, Aigner K. N-CPAP rejecters--a specific group of noncompliant patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:245-8.
99. Brane G, Gottfries CG, Winblad B. The Gottfries-Brane-Steen scale: validity, reliability and application in anti-dementia drug trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:1-14.
100. Parnetti L, Brooks JO, Pippi M, Caputo N, Chionne F, Senin U. Diagnosing Alzheimer's disease in very elderly patients. Relevance of some functional and psychobehavioral aspects assessed by the Gottfries-Brane-Steen Rating Scale for

- Dementia. Study Group on Brain Aging, Italian Society of Gerontology and Geriatrics. *Gerontology* 1997;43:335-42.
101. Villardita C, Lomeo C. Alzheimer's disease: correlational analysis of three screening tests and three behavioral scales. *Acta Neurol Scand* 1992;86:603-8.
  102. Dehlin O, Hedenrud B, Jansson P, Norgard J. A double-blind comparison of alaproclate and placebo in the treatment of patients with senile dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:190-6.
  103. Folnegovic-Smalc V, Mimica N, Makaric G, Loos V, Kittner B, Mimica N. Rating scales and computed tomography in multi-infarct dementia. *Neurol Croat* 1992;41:183-90.
  104. von Steinbuechel N, Petersen C, Bullinger M. Assessment of health-related quality of life in persons after traumatic brain injury--development of the Qolibri, a specific measure. *Acta Neurochir Suppl* 2005;93:43-9.
  105. Wormstall H, Morawetz C, Adler G, Schmidt W, Gunthner A. Treatment courses and therapeutic effectiveness of a psychogeriatric day hospital. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69:78-85.
  106. Holzner B, Kemmler G, Meise U. The impact of work-related rehabilitation on the quality of life of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:624-31.
  107. Salize HJ. Quality of life, social deprivation and mental disorders--is there an association in populations at risk? *Psychiatr Prax* 2006;33:323-9.
  108. Kremer B, Klimek L, Bullinger M, Mosges R. Generic or disease-specific quality of life scales to characterize health status in allergic rhinitis? *Allergy* 2001;56:957-63.
  109. Reimer J, Franke GH, Lutkes P, Kohnle M, Gerken G, Philipp T, Heemann U. Quality of life in patients before and after kidney transplantation. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2002;52:16-23.
  110. Riedmayr MI, Tammen AR, Behr TM, Wittig C, Bullinger M, Reichart B, Angermann CE. Perspectives of patients with terminal renal failure: quality of life and psychological adjustment before and in the first year after heart transplantation. *Z Kardiol* 1998;87:808-16.
  111. Bolitschek J, Schmeiser-Rieder A, Schobersberger R, Rosenberger A, Kunze M, Aigner K. Impact of nasal continuous positive airway pressure treatment on quality of life in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1998;11:890-4.
  112. Buttner A, Ruhle KH. Quality of life before and during nCPAP. *Pneumologie* 2004;58:651-9.
  113. Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, Helman JI, Chervin RD. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Med* 2001;2:477-91.
  114. Otto JH, Schmitz BB. Changes in positive mood states by analytic and creative information processing. *Z Exp Angew Psychol* 1993;40:235-66.
  115. Grube M. Emotional reactions of staff-members managing highly aggressive mentally ill patients. *Psychiatr Prax* 2003;30:187-91.
  116. Hell D. The spouses of depressive and schizophrenic patients. A controlled study. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;232:167-78.
  117. Lehmann E. The dose-effect relationship of 0.5, 1.0 and 1.5 mg fluspirilene on anxious patients. *Neuropsychobiology* 1989;21:197-204.
  118. Frey R, Decker K, Reinfried L, Klosch G, Saletu B, Anderer P, Semlitsch HV, Seidler D, Laggner AN. Effect of rest on physicians' performance in an emergency department, objectified by electroencephalographic analyses and psychometric tests. *Crit Care Med* 2002;30:2322-9.

119. Huber HP. Examination of psychic effects of a new analgesic agent of the cyclohexanols series. A contribution to a possible psychic dependence potential of tramadol. *Arzneimittelforschung* 1978;28:189-91.
120. Pietrowsky R, Krug R, Fehm HL, Born J. The effect of "stress hormones" on emotional sensitivity. *Z Exp Angew Psychol* 1992;39:278-98.
121. Wildmann J, Kruger A, Schmole M, Niemann J, Matthaei H. Increase of circulating beta-endorphin-like immunoreactivity correlates with the change in feeling of pleasantness after running. *Life Sci* 1986;38:997-1003.
122. Wortmann H, Knauth P, Schweflinghaus W. Schlafverhalten und zirkadiane Variation der Befindlichkeit unter dem Einfluss unterschiedlicher Tageslichtverhältnisse in der Antarktis. *Somnologie* 2006;3:289-299.

## **9. Danksagung**

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. D. Häussinger für die Überlassung des interessanten Themas, seine Unterstützung bei der Durchführung und die wertvollen Impulse bei der Auswertung der Studie.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. G. Kircheis, der mir jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und durch sein großes Interesse am Thema der Promotion und seine weitreichenden Kenntnisse auf dem Gebiet der Forschung zur Hepatischen Enzephalopathie eine große Hilfe war. Durch ihn wurde entscheidend mein Wunsch zur Promotion und zur Durchführung dieser interessanten Studie geprägt.

Ich danke meinem Ehemann Michael, meinen beiden Töchtern Claudia und Theresa für ihre Unterstützung und Geduld. Trotz weniger Freizeit, die noch für meine Familie übrig blieb, stand sie mir immer motivierend zur Seite.

## **10. Lebenslauf**

### *Persönliche Daten:*

*Name:* Ellen Ritschel, geb. Pfeifer  
*Adresse:* Am Hövel 19, 40667 Meerbusch  
*Geburtstag/ort:* 26.08.1964 in Gotha  
*Konfession:* römisch- katholisch  
*Familienstand:* verheiratet/ zwei Töchter (20, 24 Jahre)

### *Schulbildung:*

1971-1973 Grundschule in Gotha  
1973-1983 Gymnasium Arnoldi in Gotha  
1983 Abitur

### *Hochschulstudium:*

1998-2006 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf  
2001 Ärztliche Vorprüfung  
2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2005-2006 Praktisches Jahr  
2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2006 Approbation als Arzt

### *Dissertation:*

*seit 11/2005*

Wertigkeit von Fremd- und Selbst-  
beurteilungsskalen in der Diagnostik  
der hepatischen Enzephalopathie in  
Abhängigkeit vom Grad der HE

Klinik für Gastroenterologie,  
Hepatologie und Infektiologie  
Univ. Prof. Dr. D. Häussinger

Universitätsklinikum Düsseldorf

Abschluss 11/2008

Berufliche Laufbahn:

*Seit 11/2006*

Assistenzärztin in der medizinischen  
Klinik II des Lukas –Krankenhauses  
Neuss zur Ausbildung als Fachärztin für  
Innere Medizin und Gastroenterologie

# 11. Anhang

## 11.1 Tabellenwerk

Tab. 5.4.1.1.a Cognitrone-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Cognitrone-Treffer (n)	75,5±3,30	71,6±5,25	70,4±13,0	71,3±5,26	<b>0,281</b>
Cognitrone-Treffer (PR)	47,1±36,8	31,2±31,8	35,3±34,1	24,6±30,0	<b>0,502</b>

Tab. 5.4.1.1.c Cognitrone-mittlere Zeit-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Cognitrone-mittlere Zeit-Treffer (s)	2,9±0,8	3,9±1,7	3,6±1,2	4,9±2,7	<b>0,212</b>
Cognitrone-mittlere Zeit-Treffer (PR)	41,6±33,3	28,4±29,1	29,4±22,6	17,1±25,5	<b>0,186</b>

Tab. 5.4.1.1.e Cognitrone-korrekte Zurückweisung bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Cognitrone-korrekte Zurückweisung (s)	111,6±6,0	111,0±5,4	106,7±18,0	110,4±5,7	<b>0,934</b>
Cognitrone-korrekte Zurückweisung (PR)	34,8±39,2	29,7±26,8	38,0±36,1	34,6±35,5	<b>0,987</b>

Tab. 5.4.1.1.g Cognitrone – mittlere Zeit Korrekte Zurückweisung bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Cognitrone – mittlere Zeit (s)	3,3±0,89	4,5±1,86	4,0±1,25	6,5±6,09	<b>0,139</b>
Cognitrone – mittlere Zeit (PR)	39,3±34,7	26,5±26,9	29,1±23,5	15,9±16,4	<b>0,366</b>

Tab. 5.4.1.2.a MLS Aiming-Fehler bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Aiming-Fehler	1,0±1,3	1,4±1,9	0,9±2,0	3,4±3,4	<b>0,113</b>

Tab. 5.4.1.2.b MLS Aiming-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Aiming-Treffer	20,3±0,9	20,2±0,7	19,9±0,5	20,4±1,8	<b>0,523</b>

Tab. 5.4.1.2.c MLS Aiming-Fehlerdauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Aiming- Fehlerdauer (ms)	0,12±0,26	0,06±0,08	0,08±0,14	0,14±0,15	<b>0,735</b>

Tab. 5.4.1.2.d MLS Aiming-Gesamtdauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
Aiming-Gesamtdauer (ms)	9,5±2,2	11,3±3,1	10,9±2,2	13,2±3,5	<b>0,075</b>
Aiming-Gesamtdauer(PR)	44,7±26,7	22,3±26,5	20,3±17,4	16,1±24,7	<b>0,061</b>

Tab. 5.4.1.2.f MLS Steadiness-Fehler bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal- Wallis-Test)
Steadiness-Fehler (n)	6,4±9,65	13,4±17,5	13,0±13,8	15,4±14,6	<b>0,219</b>
Steadiness-Fehler(PR)	71,1±33,7	61,5±36,0	59,5±28,5	51,3±24,3	<b>0,371</b>

Tab. 5.4.1.2.g MLS Steadiness-Dauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal- Wallis-Test)
MLS Steadiness-Dauer (s)	0,7±1,21	1,3±1,74	1,4±1,63	2,3±3,65	<b>0,325</b>
MLS Steadiness-Dauer (PR)	67,2±39,4	55,0±38,9	50,3±34,5	42,1±27,6	<b>0,386</b>

Tab. 5.4.1.2.h MLS Liniennachfahren-Fehler (n) bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
MLS Liniennachfahren-Fehler (n)	25,3±9,5	32,9±10,5	31,9±15,3	54,9±32,9	<b>0,005</b>
MLS Liniennachfahren-Fehler (PR)	72,0±25,1	55,3±21,6	56,7±31,0	40,6±33,2	<b>0,145</b>

Tab. 5.4.1.2.k MLS Fehlerdauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal- Wallis-Test)
MLS Fehlerdauer(s)	3,0±2,48	3,5±1,35	4,0±1,94	7,4±5,90	<b>0,122</b>
MLS Fehlerdauer (PR)	52,9±33,4	34,4±25,4	30,5±30,3	23,0±30,0	<b>0,221</b>

Tab. 5.4.1.2.l MLS Liniennachfahren Gesamtdauer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
MLS Liniennachfahren Gesamtdauer (s)	26,9±9,10	27,0±14,1	23,2±9,1	38,3±18,0	<b>0,071</b>
MLS Liniennachfahren Gesamtdauer (PR)	65,8±32,1	64,4±36,1	75,9±34,8	35,3±39,4	<b>0,090</b>

Tab. 5.4.1.2.m MLS Tapping-Treffer bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
MLS Tapping-Treffer (n)	182,7±17,4	174,7±22,8	174,1±21,8	168,1±16,8	<b>0,551</b>
MLS Tapping – Treffer (PR)	42,8±21,3	33,8±27,5	33,0±22,9	29,1±17,8	<b>0,665</b>

Tab. 5.4.1.3.a Reaktionstest-Reaktionszeit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE (ms)

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
Reaktionstest-Reaktionszeit [ms]	494,3±91,5	534,8±131,4	606,5±120,7	659,0±119,5	<b>0,018</b>
Reaktionstest-Reaktionszeit (PR)	37,8±23,3	30,2±26,7	17,2±19,7	8,1±8,8	<b>0,02</b>

Tab. 5.4.1.3.d Reaktionstest-motorische Zeit bei unterschiedlichen Schweregraden Der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
Reaktionstest-motorische Zeit (ms)	191,9±44,2	229,6±55,3	277,8±89,8	270,5±44,8	<b>0,012</b>
Reaktionstest-motorische Zeit (PR)	50,0±23,3	31,7±20,8	22,2±21,7	17,4±13,0	<b>0,006</b>

Tab. 5.4.1.4.a LVT-Zeit bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
LVT-Zeit (s)	4,9±2,2	4,9±1,5	5,1±1,2	6,0±1,7	<b>0,357</b>
LVT-Zeit (PR)	39,6±33,5	30,1±24,3	20,8±17,4	10,8±13,4	<b>0,079</b>

Tab. 5.4.1.4.b LVT-Score bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
LVT-Score (Punkte)	23,0±13,0	19,7±11,6	18,0±10,2	13,1±11,3	<b>0,362</b>
LVT-Score (PR)	39,3±27,8	25,8±20,6	21,3±20,6	14,4±16,4	<b>0,121</b>

Tab. 5.4.1.4.c LVT-richtige Antworten bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
LVT-richtige Antworten (n)	38,6±1,6	37,5±3,3	37,6±2,8	37,8±3,2	<b>0,816</b>
LVT-richtige Antworten (PR)	39,4±31,8	28,1±27,3	29,3±28,7	37,9±33,4	<b>0,819</b>

Tab. 5.4.1.5.a TAVTMB-Überblick bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
TAVTMB-Überblick (n)	9,4±5,0	9,2±3,30	8,6±2,69	8,1±3,31	<b>0,822</b>
TAVTMB-Überblick (PR)	51,8±33,1	45,8±29,0	38,0±18,5	43,0±25,8	<b>0,626</b>

Tab. 5.4.1.5.b TAVTMB richtige Antwort (n) bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
TAVTMB- richtige Antwort (n)	43,8±11,2	42,9±5,0	41,1±5,0	41,5±4,1	<b>0,708</b>
TAVTMB-richtige Antwort (PR)	51,2±36,8	35,9±23,4	25,3±17,2	32,8±14,9	<b>0,076</b>

Tab. 5.4.1.5.d TAVTMB falsche Antwort bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
TAVTMB- falsche Antwort (n)	3,1±2,32	3,0±2,42	2,5±1,38	3,1±2,53	<b>0,993</b>
TAVTMB-falsche Antwort (PR)	57,9±27,9	59,3±28,4	62,7±16,8	59,9±29,7	<b>0,994</b>

Tab. 5.4.2.a Flimmerfrequenz (Hz) bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=8)	mHE (n=18)	HE 1 (n=18)	HE 2 (n=8)	p (ANOVA)
Flimmerfrequenz (Hz)	44,4±3,6	39,5±2,1	35,3±1,9	32,3±2,8	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 5.5.1.a GBS-SA bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
GBS- SA	0,5±1,4	2,2±4,1	3,1±5,8	4,7±9,8	<b>0,383</b>
GBS-SB	1,6±2,3	4,2±3,0	6,2±6,8	14,6±13,8	<b>0,043</b>
GBS- SC	0,3±0,5	1,2±1,4	1,5±1,6	3,0±2,3	<b>0,034</b>
GBS-SD	0,5±1,4	3,5±3,1	4,5±3,9	6,9±5,6	<b>0,004</b>
GBS-Score	2,9±2,7	11,6±6,8	15,3±14,5	29,6±29,2	<b>0,003</b>

Tab. 5.5.3.a MLDL Zufriedenheit- bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (ANOVA)
Zufriedenheit-Physis	32,6±7,8	30,0±9,7	28,0±8,9	20,9±8,1	<b>0,052</b>
Zufriedenheit-Psyche	28,1±4,8	26,1±6,3	21,9±7,6	22,3±8,1	<b>0,149</b>
Zufriedenheit-Alltagsleben	28,4±9,0	34,6±9,6	29,9±9,5	22,1±8,0	<b>0,025</b>
Zufriedenheit-Soziales	23,3±14,3	36,6±8,9	29,4±10,2	24,6±9,9	<b>0,021</b>
Zufriedenheit-Gesamtscore	111,4±27,8	127,4±23,2	110,4±29,0	93,2±35,8	<b>0,062</b>

Tab. 5.5.3.h MLDL Wichtigkeit- bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	p (Kruskal-Wallis-Test)
Wichtigkeit-Physis	45,7±8,4	43,7±11,7	47,2±3,8	43,2±15,1	<b>0,688</b>
Wichtigkeit-Psyche	34,3±7,5	32,1±6,2	31,8±7,0	32,0±6,5	<b>0,869</b>
Wichtigkeit -Alltagsleben	38,7±12,2	37,1±9,0	38,4±6,7	39,2±7,9	<b>0,901</b>
Wichtigkeit -Soziales	41,1±7,0	39,9±5,2	34,5±8,8	34,6±3,8	<b>0,049</b>
Wichtigkeit-Gesamtscore	159,9±26,9	152,9±25,7	153,3±20,0	149,6±30,4	<b>0,877</b>

Tab. 5.5.4.a Eigenschaftswörterliste – Kognitive, Konzentrative, sensorische Verhaltensweisen bei unterschiedlichen Schweregraden der HE

Schweregrad der HE	HE 0 (n=9)	mHE (n=19)	HE 1 (n=19)	HE 2 (n=9)	P[a] (ANOVA) P[kw] (Kruskal- Wallis-test)
Aktiviertheit	10,0±3,3	9,9±2,5	9,4±2,1	10,7±3,0	<b>P[a] 0,706</b>
Konzentriertheit	11,7±2,0	10,0±2,4	10,9±2,4	11,3±3,4	<b>P[kw] 0,271</b>
Desaktiviertheit	7,8±3,5	7,0±2,4	8,4±2,7	8,1±2,7	<b>P[kw] 0,418</b>
Müdigkeit	6,7±2,3	7,8±3,4	7,7±2,9	7,6±1,8	<b>P[a] 0,876</b>
Benommenheit	4,2±0,4	4,9±1,5	6,4±3,3	5,4±2,5	<b>P[kw] 0,161</b>
Extravertiertheit	10,3±2,6	10,7±2,2	10,1±2,6	11,6±3,1	<b>P [a] 0,651</b>
Introvertiertheit	5,5±1,2	5,9±1,5	5,7±1,1	6,0±2,9	<b>P [a] 0,932</b>
Selbstsicherheit	9,8±2,7	9,3±2,2	10,3±2,2	11,0±1,0	<b>P [a] 0,293</b>
Gehobene Stimmung	9,5±3,3	9,6±2,3	9,8±3,7	8,1±2,5	<b>P [a] 0,681</b>
Erregtheit	6,3±2,3	6,7±2,8	6,1±2,4	6,7±1,5	<b>P [kw] 0,701</b>
Empfindlichkeit	7,7±2,4	7,2±2,7	7,0±3,2	9,1±1,1	<b>P [a] 0,341</b>
Ärger	5,3±1,6	6,5±2,6	6,4±2,3	8,4±2,3	<b>P [a] 0,141</b>
Ängstlichkeit	5,3±1,8	6,0±2,2	5,6±1,6	6,3±2,0	<b>P [kw] 0,798</b>
Deprimiertheit	7,2±1,6	7,1±2,3	7,4±2,2	9,0±2,8	<b>P [a] 0,28</b>
Verträumtheit	5,3±1,50	6,7±2,9	6,3±3,0	6,6±2,7	<b>P [a] 0,714</b>

## 11.2 Normalverteilungstests

Die nachfolgend aufgeführten Verteilungsformen der untersuchten Parameter sind durch den Kolmogorov-Smirnov-Test als nicht normalverteilt berechnet worden.

Tab. 11.2.a Nichtnormalverteilte Variablen

Parameter
COG Treffer
COG Treffer –Zeit
COG korrekte Zurückweisung
COG mittlere Zeit korrekter Zurückweisung
MLS-Aiming-Fehler
MLS-Aiming-Treffer
MLS-Aiming-Fehlerdauer
MLS-Steadiness-Fehler
Liniennachfahren-Fehlerdauer
LVT-Zeit
LVT-Richtige Antworten
TAVTMB-falsche Antworten
GBS-SA
GBS-SB
GBS-SC
GBS-SD
GBS-Score
EWL-Konzentriertheit
EWL-Deaktiviertheit
EWL-Benommenheit
EWL-Erregtheit
EWL-Ängstlichkeit
EWL-Verträumtheit