

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
*Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Mödder*

# $^1\text{H}$ -Magnetresonanztomographie bei hepatischer Enzephalopathie

*Eine Querschnittsstudie an Alkoholikern und Nichtalkoholikern  
unter Anwendung von diffusions- und  
magnetisierungstransfergewichteter Bildgebung und  
single-volume  $^1\text{H}$ -Magnetresonanztomographie*

## Dissertation

*Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*

*Vorgelegt von*

Falk R. Miese

2006

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

Gez: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Nürnberg, Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Cohnen

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Bode

Widmung:

Meinen Eltern



---

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1	Die Leberzirrhose .....	7
1.2	Komplikationen der Leberzirrhose.....	7
1.3	Bedeutung der hepatischen Enzephalopathie.....	8
1.4	Klinik und Einteilung der hepatischen Enzephalopathie .....	8
1.5	Diagnose der hepatischen Enzephalopathie .....	8
1.6	Bedeutung der minimalen hepatischen Enzephalopathie.....	9
1.7	Diagnose der minimalen hepatischen Enzephalopathie .....	9
1.8	Präzipitierende Faktoren .....	10
1.9	Pathophysiologische Modelle .....	11
1.10	Magnetresonanztomographie der hepatischen Enzephalopathie.....	13
1.11	Problemstellung.....	14
1.12	Zielsetzung .....	14
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>15</b>
2.1	Patienten und Kontrollgruppe .....	15
2.2	Einteilung der hepatischen Enzephalopathie.....	17
2.3	Einteilung der Leberdysfunktion.....	17
2.4	Psychometrie .....	19
2.5	Magnetresonanztomographie .....	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1	Allgemeine Anmerkungen .....	31
3.2	Die <sup>1</sup> H-MRS .....	32
3.3	Die MTR .....	40
3.4	Der ADC .....	44
3.5	<sup>1</sup> H-MRS, MTR und ADC: Korrelation der Kontrollgrößen.....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>49</b>
4.1	Allgemeine Anmerkungen .....	49
4.2	Übersicht der untersuchten Areale .....	50
4.3	Die <sup>1</sup> H-MRS .....	52
4.4	Die MTR .....	63
4.5	Der ADC .....	69
4.6	<sup>1</sup> H-MRS , MTR und ADC: Ansatz zu einer Integration.....	73
4.7	Kritik der Methodik.....	76
4.8	Schlussfolgerung .....	78
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Appendix .....</b>	<b>85</b>
6.1	Tabellen.....	85
6.2	Danksagung.....	96
6.3	Lebenslauf.....	97
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>99</b>

---

# Verzeichnis der Abkürzungen

---

<b><sup>1</sup>H-MRS</b>	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
<b>ADC</b>	Aparent diffusion coefficient, Scheinbarer Diffusionskoeffizient
<b>CFF</b>	Critical Flicker Frequency, Kritische Flickerfrequenz
<b>Cho</b>	Cholin
<b>COG</b>	Cognitore (Test für Aufmerksamkeit & Konzentration)
<b>CPM</b>	Computerpsychometrie
<b>DWI</b>	Diffusion weighted imaging, Diffusionsgewichtete Bildgebung
<b>FID</b>	Free Induction Decay, freier Induktionszerfall
<b>FOV</b>	Field of view, Sichtfeld
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Amino-Buttersäure
<b>Glx</b>	Glutamin und Glutamat
<b>GPC</b>	Glycerophosphocholin
<b>HE</b>	Hepatische Enzephalopathie
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz Virus
<b>Hz</b>	Hertz
<b>LNT</b>	Linien-Nachfahr-Test
<b>mHE</b>	minimale hepatische Enzephalopathie
<b>mIns</b>	<i>myo</i> Inositol
<b>MIT</b>	Magnetisation Transfer Imaging, Magnetisierungstransferbildgebung
<b>MLS</b>	Motorische Leistungsserie
<b>MRI</b>	Magnetization Resonance Imaging, Magnetresonanzbildgebung
<b>MRS</b>	Magnetresonanzspektroskopie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MTC</b>	Magnetization Transfer Contrast, Magnetisierungstransferkontrast
<b>MTR</b>	Magnetization Transfer Ratio, Magnetisierungstransferverhältnis
<b>NAA</b>	N-Acetyl-Aspartat
<b>NAAG</b>	N-Acetyl-Aspartylglutamat
<b>NMR</b>	Nuclear Magnetic Resonance
<b>ppm</b>	Parts per million, 0/000000
<b>ROI</b>	Region of Interest, Region des Interesses
<b>RT</b>	Reaktionstest
<b>SHE</b>	"Subklinische" hepatische Enzephalopathie (siehe mHE)
<b>T</b>	Tesla
<b>TAVTMB</b>	Tachioskopischer Verkehrsauffassungstest Mannheim, Bildschirmversion
<b>TE</b>	Time of exitement, Anregungszeit
<b>TIPSS</b>	Transjugulärer intrahepatischer Stent-Shunt
<b>TR</b>	Time of repetition, Wiederholungszeit
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>ZST</b>	Zahlen-Symbol-Test
<b>ZVT</b>	Zahlen-Verbindungs-Test

### 1.1 Die Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist ein durch Entzündung, Nekrose, Regeneration und Bindegewebsproliferation charakterisierter knotiger Umbau der Leber. Sie ist kein eigenständiges Leiden, sondern gemeinsame Folge unterschiedlicher Erkrankungen. In Mitteleuropa entsteht sie meist auf dem Boden alkoholtoxischer Leberschädigung (60%). Weltweit überwiegen nicht-alkoholtoxische Zirrhosen, während sie in Mitteleuropa nur 20% der Fälle ausmachen. Metabolische Zirrhosen kennzeichnen die Endphase angeborener Stoffwechselstörungen, wie der Hämochromatose, des Morbus Wilson oder des  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel. Biliäre Leberzirrhosen sind Folge primärer oder sekundärer Gallenwegsentzündungen. Sie machen 5% der in Mitteleuropa diagnostizierten Leberzirrhosen aus. Auch medikamentös-toxische und stauungsbedingte Leberzirrhosen bei Rechtsherzinsuffizienz und beim Budd-Chiari-Syndrom kommen vor. 10% aller Zirrhosen sind kryptogen, hier lässt sich die Ätiologie nicht sicher klären. Vorsichtigen Schätzungen zufolge ist in Deutschland mit mehr als 700.000 Zirrhotikern zu rechnen. [1, 2]

### 1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Der bindegewebige Umbau des hepatischen Parenchyms führt zu Störungen der Mikro- und Makrozirkulation des Pfortaderstromgebietes. Präsinusoidal ist der Blutzufuhr, post- und intrasinusoidal ist der Blutabfluss der Hepatozyten behindert. Die resultierende portale Hypertension führt zur Ausbildung portokavaler Anastomosen. Mikrozirkulatorisch senken diese den portalen Perfusionsdruck, bis hin zu einer kontraproduktiven sinusoidalen Flussumkehr. Intrahepatische portovenöse und arterioportale Shunts reduzieren so die hepatische metabolische Leistung (zirkulatorische Leberinsuffizienz). Makrozirkulatorisch gilt der Rupturgefahr der submukösen Ösophagusvarizen besondere klinische Aufmerksamkeit. Über 30% der Zirrhotiker versterben binnen 5 Jahren an einer Ösophagusvarizenblutung.

Die Leberinsuffizienz kann durch die hypertone Belastung des portalen Stromgebietes und den verminderten onkotischen Druck infolge der Hypalbuminämie zu Aszites führen. Aufgrund der eingeschränkten metabolischen Leistung der Leber werden Gerinnungsfaktoren in unzureichendem Maße synthetisiert, eine vermehrte Blutungsneigung ist die Folge. Der reduzierte Abbau steroidaler Hormone kann zu einer Feminisierung bei männlichen Zirrhotikern mit Gynäkomastie und Bauchglatze, seltener zur Virilisierung bei weiblichen Patienten führen.

Im Rahmen des hepatorenalen Syndroms kommt es zu einer verminderten Natriurese mit Flüssigkeitsretention und funktioneller Niereninsuffizienz. Pathogenetisch wird ein Mangel an

natriuretischen Hormon, sowie eine Störung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems diskutiert.

10-15% der an einer Leberzirrhose leidenden Patienten entwickeln im weiteren Verlauf der Erkrankung ein hepatozelluläres Karzinom. [1]

### 1.3 Bedeutung der hepatischen Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine der häufigsten Komplikationen der Zirrhose. Fünf Jahre nach Diagnosestellung einer Zirrhose lag die Häufigkeit einer oder mehrerer HE-Episoden bei 26% der Patienten [3]. Die akute Dekompensation einer hepatischen Enzephalopathie ist prognostisch ungünstig, gegen eine 5-Jahresüberlebensrate von 55% [4] bis 70% [3] bei Zirrhotikern ohne HE, überlebten nur noch 16% [3] bis 22% [4] der Zirrhotiker, die eine Enzephalopathie entwickelt hatten, die nächsten fünf Jahre.

Eine Beziehung zwischen der Schwere der HE und der Morbidität wurde ebenfalls berichtet [5]. Lag die Ein-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer HE ersten oder zweiten Grades bei 88% so war sie für Patienten mit einer dritt- oder viertgradigen HE dagegen nur ca. 18%

### 1.4 Klinik und Einteilung der hepatischen Enzephalopathie

Die heute meist verwendete Einteilung der HE in vier Stadien geht auf Parsons-Smith (1957) zurück [6]. Die meisten Publikationen beziehen sich auf diese Graduierung:

Grade	Clinical Feature
0	No abnormality.
1	Trivial lack of awareness; euphoria or apathy in the absence of unequivocal neurological abnormalities and impairment of simple psychomotor tests; constructional apraxia; dyscalculia.
2	Obvious personality change with definite neurological abnormality of which flapping tremor is most characteristic; gross façade of personality is preserved.
3	Advanced confusion and disorientation.
4	Stuporous but responsive to painful stimuli.

**Tabelle 1: Klinische Graduierung der hepatischen Enzephalopathie nach Parsons-Smith et al. (1957)**

Die verbale Intelligenz bleibt oft bis in die manifesten Stadien der HE erhalten. Eine Weiterführung dieser Einteilung stellt die HE Graduierung nach den West-Haven Kriterien dar [7]. Sie trägt der Tatsache Rechnung, dass bestimmte Symptome für einzelne Stadien charakteristisch sind, in anderen aber nicht vorkommen. Aufgrund ihres umfangreichen und differenzierten Symptomkatalogs findet sie heute verbreitete Verwendung. Sie liegt auch der HE Stadieneinteilung der vorliegenden Arbeit zugrunde und ist im Methodenteil abgebildet (siehe Tabelle 3).

### 1.5 Diagnose der hepatischen Enzephalopathie

Die sichere Diagnose der hepatischen Enzephalopathie lässt sich nur nach Ausschluss jeder anderen, nicht durch die Leberdysfunktion bedingten neurologischen Erkrankung stellen. Differenzialdiagnostisch ist die Abgrenzung zur Wernicke-Enzephalopathie wichtig, schwierig kann die Unterscheidung von Leiden sein, die sowohl die hepatische als auch die zerebrale Funktion beeinträchtigen können, wie einem M. Wilson. Die Graduierung der manifesten Form der hepatischen Enzephalopathie erfolgt nach dem klinischen Bild.



## **1.6 Bedeutung der minimalen hepatischen Enzephalopathie**

Die minimale hepatische Enzephalopathie (mHE) betrifft 20-80% der Zirrhotiker [8-13], wobei die unterschiedlich angegebene Häufigkeit auf das jeweils verwendete Diagnoseverfahren und unterschiedliche Zirrhoseursachen in den Studienpopulationen zurückgeführt wird.

Im Stadium einer minimalen HE ist der Patient weitgehend beschwerdefrei. Anamnestisch sind keine der zum Stadium I der HE gehörenden Symptome zu erheben. In psychometrischen und neuropsychologischen Tests fallen aber pathologische Ergebnisse auf. Zirrhotische Patienten mit einer mHE weisen gegenüber solchen ohne HE eine schlechtere Langzeitprognose, eine verminderte Lebensqualität und eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit auf [14, 15]. Als Vorläuferstadium zu einer manifesten hepatischen Enzephalopathie kommt so der Diagnose und Behandlung der minimalen hepatischen Enzephalopathie präventive Bedeutung zu.

## **1.7 Diagnose der minimalen hepatischen Enzephalopathie**

Zur Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie ist die Durchführung geeigneter psychometrischer Tests Voraussetzung, zur Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie ersten Grades sind solche Tests ebenfalls hilfreich.

Da das klinische Bild der hepatischen Enzephalopathie oft diffus ist und manchmal sogar eine psychotische Symptomatik zeigt, ist die Entwicklung spezifischer Tests erschwert. Es haben sich nur wenige Verfahren in der Klinik etabliert, die häufig nicht ohne Mängel sind.

Tremor und psychomotorische Verlangsamung lassen sich in auf Papier durchzuführenden Tests, den sogenannten „Paper- and Penciltests“ quantifizieren. Derzeit empfohlener klinischer Standard ist die Anwendung des PSHE-Tests [16].

Zur Erfassung pathologischer Reaktionszeiten kommen verschiedene Reaktionstests zur Anwendung. Neurologische Defizite lassen sich durch geeignete Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits-, Geschicklichkeits-, Auffassungsgeschwindigkeitstests messen.

Das EEG bei hepatischer Enzephalopathie zeigt langsame Wellen mit erhöhter Amplitude. Es konnte gezeigt werden dass mit steigender HE-Schwere weniger Wellen pro Zeiteinheit messbar sind. Diese Veränderung ist allerdings unspezifisch für die HE [17, 18].

### **1.7.1 Die kritische Flimmerfrequenz**

Ein neues, am Universitätsklinikum Düsseldorf entwickeltes Verfahren zur Diagnose und Quantifizierung einer HE ist die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF). Dies ist die Frequenz, bei der ein immer langsamer flackerndes Licht einer Leuchtdiode vom Patienten erstmals nicht mehr als konstant leuchtend empfunden wird. Die CFF, in Hz angegeben, dient zur Abschätzung der Vigilanz und der visuellen Differenzierungsfähigkeit und findet Anwendung in der neurologischen Diagnostik. Sie ist bereits bei der mHE erniedrigt, um bei Patienten mit manifester HE mit steigendem Schweregrad weiter abzusinken. Sie erfasst die psychomotorischen Veränderungen als Kontinuum und reagiert sensibel auch auf kurzfristige intraindividuelle Exazerbation oder Amelioration einer HE. Diese Methode findet erst seit kurzer Zeit Anwendung zur Diagnose der mHE. Verglichen mit anderen zur Diagnose der mHE verwendeten psychometrischen Tests ist sie sehr reliabel und objektiv [19].

### **1.7.2 Kritik der einzelnen Tests**

Kein einzelner Test ist derzeit geeignet, eine minimale hepatische Enzephalopathie zu diagnostizieren. Bei einer Kombination verschiedener Tests lässt sich eine verbesserte Spezifität annehmen, doch sind eine so hohe Anzahl verschiedener Testkombinationen möglich, dass die Ergebnisse unterschiedlicher Gruppen nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Ein allgemein anerkanntes Testverfahren als Auswahl dieser Möglichkeiten, das bei zufriedenstellenden Testgütekriterien ausreichend praktikabel, ist hat sich bisher nicht durchgesetzt.

Die weit verbreiteten Paper- and Penciltests haben sich als geeignet erwiesen, orientierend die wesentlichen funktionellen Defizite bei mHE wiederzugeben. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sie anfällig für Lern- und Bildungseffekte sind [20]. Darüber hinaus sind sie nicht in der Lage, die Ausprägung einer HE als fortschreitendes Kontinuum zu erfassen. Insbesondere zu Studienzwecken werden sie daher durch weitere Tests ergänzt.

Eine computerpsychometrische Testbatterie bietet gegenüber den Paper- and Penciltests den Vorteil einer testerunabhängigen Messung und ist leichter auswertbar. Apparativ aufwendig, kann sie jedoch am Patientenbett nicht eingesetzt werden. Sie erlaubt zur Zeit die genaueste Diagnose und Graduierung einer mHE. Die Computerpsychometrie ist allerdings ebenfalls anfällig für Lerneffekte und deshalb gegenüber geringen intraindividuellen Veränderungen nicht ausreichend sensibel.

Als einziges Diagnostikum ist die CFF in der Lage, die HE von nicht-enzephalopathischen Stadien über die mHE bis zur manifesten Enzephalopathie als Kontinuum zu erfassen. Mit ihr lassen sich auch intraindividuelle Veränderungen gut dokumentieren. Die CFF ist nur in Kombination mit einem psychometrischen Test aussagekräftig, da sie nicht spezifisch für die HE ist. Ihre Anwendung zu Studienzwecken eröffnet eine differenziertere Quantifizierung der HE-Schwere als bisher übliche Testverfahren. Zur Zeit liegen jedoch noch keine Studien vor, die bei Patienten mit HE die CFF mit Veränderungen in der MR-Bildgebung korrelierten.

## **1.8 Präzipitierende Faktoren**

Es sind eine Reihe von verschiedenen Einflüssen beschrieben, die bei Zirrhotikern zu einer Auslösung oder Exazerbation einer hepatischen Enzephalopathie führen können. Ein brauchbares Modell der Pathogenese der HE muss erklären können, wie so viele grundsätzlich verschiedene präzipitierende Faktoren zu einer Manifestation dieses Syndroms führen können. Keines der z.Z. diskutierten Modelle leistet dies allein, so dass von einer multifaktoriellen Pathogenese ausgegangen wird. [2]. Einige dieser Faktoren werden im folgenden vorgestellt.

### **1.8.1 Ammoniak**

Der am besten untersuchte und bedeutsamste Faktor, der eine HE-Episode auslösen kann ist eine Hyperammoniämie. Eine erhöhte Proteinaufnahme, gastrointestinale Blutungen, Infektionen, chirurgische Eingriffe und Azotämien steigern den Stickstoffstoffwechsel. Gastrointestinale Blutungen und Azotämien führen zu einem erhöhten Abbau von Proteinen und Harnstoff durch intestinale Mikroorganismen. Bei Obstipation wird die intestinale Verfügbarkeit von Stickstoff noch erhöht.

Gastrointestinale Blutverluste führen über Hypovolämie und Schock zu einer reduzierten hepatischen Perfusion, was die Ammoniakentgiftung zusätzlich behindert. Sind in dieser Situation Blutkonserven indiziert, belasten diese ebenfalls den Ammoniakhaushalt.

Die renale Ammoniakbildung kann durch Störungen des Elektrolythaushaltes bei Hypovolämie, Aszitespunktion, Gabe von Diuretika, Hypokaliämie und Hyponatriämie gesteigert werden.

Die bei HE häufig beobachtete Alkalose stellt einen wichtigen Antrieb für die hepatische Harnstoffsynthese dar. Eine Azidose dagegen hat einen negativen Einfluss. [2, 21]

### **1.8.2 Psychopharmaka**

Benzodiazepine und Barbiturate binden an den GABA<sub>A</sub> Rezeptor, verstärken seine Aktivität, und wirken neurodepressiv. Sie sind bei Schlafstörungen (wie bei HE häufig) kontraindiziert. Aufgrund der reduzierten Leberfunktion ist ihre Halbwertszeit zudem deutlich erhöht.

### **1.8.3 Alkohol**

Auch der neurodepressiv wirkende Ethylalkohol kann eine HE-Episode auslösen. Besteht eine Alkoholhepatitis, so kann Alkoholkonsum eine Exazerbation auslösen und die hepatische Leistung zusätzlich verschlechtern.

### **1.8.4 Portokavale Shunts**

Die Anlage eines portokavalen Shunts dient der Rezidivprophylaxe nach einer Ösophagus- oder Magenvarizenblutung oder der Mobilisation eines therapierefraktären Aszites. Am häufigsten werden dazu transjuguläre portosystemische Stent-Shunts (TIPSS) gelegt. Ein TIPS-Shunt führt in 20% - 36% der Fälle zur Manifestation oder Exazerbation einer bestehenden hepatischen Enzephalopathie [22-26]. Grund hierfür ist die Reduktion der hepatischen Clearance: Das durch den Shunt in eine Lebervene fließende Portalblut entgeht der hepatischen Entgiftung. Die reduzierte portokavale Druckdifferenz wirkt sich negativ auf die hepatische Perfusion aus. So kann es sogar zur Flussumkehr in den Azini kommen, was deren Funktion beeinträchtigt. Der Shuntdurchmesser ist mit dem Auftreten einer HE korreliert [27].

## **1.9 Pathophysiologische Modelle**

Es sind zahlreiche pathophysiologische Modelle zur Genese der HE entwickelt worden. Die wichtigsten werden im folgenden vorgestellt.

### **1.9.1 Defekte der Blut-Hirn-Schranke**

Für das akute Leberversagen im Tiermodell wurde ein generelles Defizit der Blut-Hirn-Schranke beschrieben [28]. Im Gegensatz dazu ließ sich kein Defekt der Blut-Hirn-Schranke bei portokaval geshunteten Tieren nachweisen [29]. Der Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke im Experiment wird mit dem Hirnödem beim akuten hepatischen Koma assoziiert.

### **1.9.2 Veränderungen im Ammoniakstoffwechsel**

Bereits 1877 wurde bei Hunden mit ligierter Portalvene nach Fütterung mit Fleisch das Auftreten von Stupor, Koordinationsstörungen und letztendlich Koma beschrieben [30]. Kommt es bei einer hepatischen Insuffizienz zur Retention von Ammoniak kann dieser in relevanten Mengen über die Blut-Hirn-Schranke diffundieren [31], sein einziger intrazerebraler Eliminationsweg führt über die astrozytische Glutamin-Synthetase-Reaktion zur Akkumulation von Glutamin. Sowohl die daraus möglicherweise resultierende astrozytäre Schwellung als auch das Ammoniak selbst beeinflussen die Expression und Funktion von Ionenkanälen und Oberflächenrezeptoren [32].

Als Folgen der Hyperammoniämie sind Veränderungen der Transportvorgänge an der Blut-Hirn-Schranke und die Stabilisierung des Membranpotentials durch Behinderung des neuronalen Cl<sup>-</sup> Ausstroms beschrieben worden [31, 33, 34].

### **1.9.3 Veränderungen der Neurotransmission**

Für eine Reihe von Defekten der Neurotransmission wird eine (Mit)Ursächlichkeit bei der HE diskutiert. Erhöhte Spiegel von Noradrenalin [35, 36], Dopamin [37] und ein Anstieg von Serotonin [36] im Tierexperiment wurden publiziert. Die Abnahme der Dopaminrezeptordichte im Globus pallidus wurde als Hinweis auf Defekte der dopaminergen Neurotransmission diskutiert [38].

Die Verteilungsdichte des peripheren Benzodiazepinrezeptors (PBR) an zerebralem Autopsiematerial im Leberkoma verstorbener Zirrhotiker ist erhöht [39]. Die Stimulation des peripheren Benzodiazepinrezeptors verstärkt in vitro eine Ammoniak-induzierte Zellschwellung [40]. Folge der Stimulation des PBR ist eine vermehrte Synthese von Neurosteroiden, die wiederum Modulatoren des GABA<sub>A</sub> Rezeptors sind [40].

Die zerebrale Glutaminkonzentration ist bei chronischer hepatischer Insuffizienz erhöht [41]. Eine verminderte NMDA Rezeptordichte bei portokaval geshunteten Ratten [42] und eine reduzierte non-NMDA Rezeptordichte an Hirnen von Hunden mit angeborener portosystemischer Enzephalopathie [43] wurden berichtet, was als Hinweis auf Störungen der glutamatergen Neurotransmission gewertet wurde.

### **1.9.4 Veränderungen des Energiemetabolismus**

In der <sup>31</sup>P-kernspinspektroskopischen Analyse phosphorhaltiger Substanzen (<sup>31</sup>P-MRS) konnte eine Verminderung energiereicher Phosphate gezeigt werden, die als Energiemangelzustand interpretiert wurde [44, 45]. Dieser Befund wurde als neuronale Depression diskutiert [46].

### **1.9.5 Das minimale astrozytäre Ödem als gemeinsame pathophysiologische Endstrecke**

Die in den letzten Jahren veröffentlichten Befundkombinationen in der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (<sup>1</sup>H-MRS) zeigten bei HE erhöhte zerebrale Spiegel des osmotisch wirksamen Glutamin und erniedrigte Spiegel von myo-Inositol. Dies hat zur Entstehung neuer integrativer pathophysiologischer Modelle beigetragen.

Das charakteristische Metabolitenmuster wurde als Glutaminakkumulation infolge der Ammoniakbelastung interpretiert, begleitet vom Abbau des osmosensitiven myo-Inositolpools, der zur Aufrechterhaltung eines konstanten Zellvolumens notwendig ist [47].

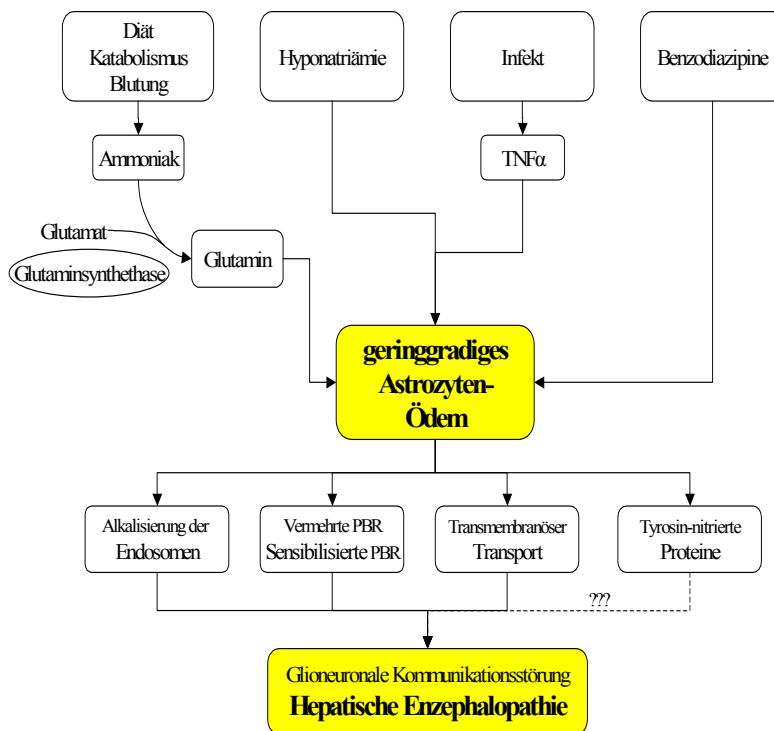
In vitro kann eine Astrozytenschwellung zusätzlich durch Hyponatriämie [48], einige Neurotransmitter [40], Tumornekrosefaktor  $\alpha$  [49] und Benzodiazepine ausgelöst werden [40].

Es gibt Hinweise, dass bei HE neben myo-Inositol auch andere Osmoregulatoren wie Taurin und  $\alpha$ -Glycerophosphorylcholin reduziert sind [44, 50, 51].

Als Folge einer Astrozytenschwellung in vitro sind die Aktivierung extrazellulär regulierter Proteinkinasen [48], ein Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration [52] und die Sensibilisierung des peripheren Benzodiazepinrezeptors [53] beschrieben worden. Der Inhalt von Endozytose-Vesikeln ist bei geschwollenen Astrozyten alkalisiert, Auswirkungen auf die Rezeptorverteilung und -Dichte wurden als mögliche Folge diskutiert [54]. Unter dem Einfluss der Hyperammoniämie und der astrozytären Schwellung kommt es zudem zur

Tyrosin-Nitrierung zahlreicher Proteine, unter anderem des PBR und der Glutamin-Synthetase, deren Folgen weitgehend unbekannt ist [55].

Die schwellungsinduzierte Expression und Sensibilisierung von PBR zieht die Synthese GABA<sub>A</sub>-modulierender Neurosteroiden nach sich, die als Erklärung für die bei HE erhöhte GABA<sub>A</sub>-Aktivität diskutiert wurde [40, 47].



**Abbildung 1: Modell zur Rolle des astrozytären Ödems in der Pathogenese der HE.** Mit dem Modell des minimalen astrozytären Ödems lässt sich erklären, wie verschiedene präzipitierende Faktoren wie intestinale Blutungen, Hyponatriämie, Infektionen und die Einnahme von Benzodiazepinen eine HE-Episode auslösen können. Es steht ergänzend zu anderen pathogenetischen Modellen.

## 1.10 Magnetresonanztomographie der hepatischen Enzephalopathie

### 1.10.1 Die <sup>1</sup>H- Magnetresonanzspektroskopie

Die bedeutendste Rolle in der bildgebenden Diagnostik bei HE spielt die <sup>1</sup>H-Magnetresonanzspektroskopie (<sup>1</sup>H-MRS). Die charakteristische Verschiebung im Verhältnis der Konzentrationen der Metaboliten Glutamin und Glutamat, myo-Inositol und Cholin zu der des Kreatins ist in vielen Studien reproduziert worden [56-60]. Diese Befunde haben maßgeblich zur Entwicklung neuer pathophysiologischer Modelle der HE, insbesondere des Modells des minimalen astrozytären Ödems, beigetragen [47, 61]. Die <sup>1</sup>H-MRS ist ein apparativ aufwendiges Verfahren, das für die Diagnose und Verlaufskontrolle der HE zur Zeit keine Rolle in der klinischen Routine spielt, zu Studienzwecken jedoch breite Anwendung gefunden hat. Aufgrund der als gesichert anzusehenden Datenlage gilt die <sup>1</sup>H-MRS als Referenzmethode für die vorliegende Arbeit.

### 1.10.2 Konventionelle MRT

Für die T<sub>1</sub>-gewichteten Bildgebung wurde publiziert, dass sich der Globus Pallidus bei Zirrhotikern häufig hyperintens darstellt [62, 63]. Dies wurde auf Ablagerungen des neurotoxischen Mangans zurückgeführt, die sich auch im Tierexperiment und bei Sektionen

fanden. Da dieser Befund nicht mit der Ausprägung der Enzephalopathie korrelierte, sondern vielmehr bei allen Zirrhotikern gleich häufig ist, ist seine Bedeutung in Hinblick auf die zerebrale Leistungsänderung schwer einzuordnen [62]. Auf die Akquisition T<sub>1</sub>-gewichteter Daten wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, da vor diesem Hintergrund ein Wissenszuwachs nicht zu erwarten war.

### **1.10.3 Der Magnetisierungstransferkontrast**

Zwischen Makromolekülen und freien Wasserprotonen findet ein Austausch von Magnetisierung statt. Der Magnetisierungstransfereffekt lässt sich mit der Magnetisierungs-Transfer-Ratio (MTR) quantifizieren und erlaubt Rückschlüsse auf Veränderungen auf makromolekularer Ebene. Insbesondere liefert die MTR Information über den Hydratationszustand des Hirnparenchyms. 2001 wurde von Cordoba et al. erstmals eine Reduktion des Magnetisierungstransferkontrastes in Zusammenhang mit der hepatischen Enzephalopathie beschrieben, nach erfolgreicher Lebertransplantation normalisierte sich der als minimales Ödem interpretierte Befund [64]. Als Methode, das Ausmaß eines minimalen intrazellulären Ödems abzuschätzen, findet die magnetisierungstransfergewichtete Bildgebung Anwendung in der vorliegenden Arbeit.

### **1.10.4 Die Diffusionsgewichtete Bildgebung**

Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist sensitiv für die Ansammlung freier Protonen. Sie erlaubt die frühzeitige Darstellung eines zytotoxischen Ödems und kommt in der Schlaganfalldiagnostik zur Anwendung [65, 66]. 2004 konnten Lodi et al. erstmals einen Anstieg der Diffusivität bei hepatischer Enzephalopathie nachweisen [67]. Die diffusionsgewichtete Bildgebung wurde in der vorliegenden Arbeit mit der Intention durchgeführt, ein extrazelluläres Ödem von einem intrazellulärem astrozytärem Ödem abzugrenzen.

## **1.11 Problemstellung**

- a) Experimentelle Arbeiten haben Hinweise auf ein minimales astrozytäres Ödem bei HE gegeben. Sein Ausmaß, besonders in Hinblick auf die unterschiedlichen HE Stadien und die ethyltoxische Genese der HE, bleibt unklar.
- b) Die heute gängigen Methoden zur Graduierung einer hepatischen Enzephalopathie sind für den klinischen Alltag ausreichend. Für Verlaufskontrollen und zu Studienzwecken fehlen hingegen einfache und verlässliche Verfahren zur Quantifizierung einer hepatischen Enzephalopathie.
- c) Die Erfassung eines minimalen astrozytären Ödems mit objektiven Methoden in vivo ist schwierig, erste Ansätze dazu sind mit der MRT gefunden worden.

## **1.12 Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit:

- a) Untersuchung, in wie weit ein minimales astrozytäres Ödem bei hepatischer Enzephalopathie mit Hilfe der magnetresonanztomographischen Methoden <sup>1</sup>H-MRS, MIT und DWI nachgewiesen und quantifiziert werden kann.
- b) Korrelation der in Bezug auf die HE neuen klinischen Diagnosemethode der CFF mit Befunden der diffusions- sowie magnetisierungstransferkontrastgewichteten MR-Bildgebung sowie den magnetresonanztomographischen relativen zerebralen Metabolitenkonzentrationen.

## 2.1 Patienten und Kontrollgruppe

### 2.1.1 Patienten: Einschlusskriterien

Einschlusskriterium für die Gruppe der Patienten war eine sonographisch und laborklinisch und/oder histologisch gesicherte Leberzirrhose. Die Patienten wurden an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (Direktor: Prof. Dr. med. D. Häussinger) des Universitätsklinikum Düsseldorf stationär oder ambulant betreut. Bei den meisten von ihnen war die Zirrhose seit Jahren bekannt. Alle Patienten und Probanden nahmen nach ausführlicher individueller Aufklärung freiwillig an der Studie teil. Bei 26 der 45 Patienten lag eine alkoholinduzierte Zirrhose vor, in neun Fällen eine Zirrhose in Folge einer chronischen Hepatitis C. In je zwei Fällen war die Zirrhose Folge einer Hämochromatose und einer primär chronischen Cholangitis, in je einem Fall einer chronischen Hepatitis B und eines M. Wilson. Bei den vier Patienten mit einer kryptogenen Zirrhose konnte Alkoholabusus ausgeschlossen werden.

Eine detaillierte Beschreibung der Zusammensetzung der Patientengruppen und der Kontrollgruppe findet sich in Tabelle 2.

### 2.1.2 Patienten: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für Patienten waren die Einnahme ZNS - wirksamer Medikamente, wie Sedativa oder Antidepressiva, um eine Beeinflussung der psychometrischen Tests und eine Verfälschung der MR-Bildgebung auszuschließen. Medikamente ohne zentrale Wirkung wurden nach dem bestehenden Therapieschema weiter verabreicht. HIV – Infektionen können ebenfalls mit zerebralen Veränderungen einhergehen, so dass HIV-positive Zirrhotiker ausgeschlossen wurden.

Träger magnetisierbarer Metallimplantate wurden nicht in die Studie aufgenommen, da sie dem Risiko einer kernspintomographischen Untersuchung nicht ausgesetzt werden konnten. Patienten mit neurologischen Erkrankungen (außer einer hepatischen Enzephalopathie (HE)), wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten, die unfähig waren, die Leuchtdiode bei der Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) zu fixieren. Ausgeschlossen wurden des Weiteren Patienten, die an einer Rot-Grün-Blindheit oder anderen schweren Augenerkrankungen litten, sowie Patienten, die offensichtlich unkooperativ oder alkoholisiert waren.

Patienten, die an einer hepatischen Enzephalopathie dritten oder vierten Grades litten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Im derart fortgeschrittenen Stadium der HE hätten die psychometrischen Tests nicht mehr verlässlich durchgeführt werden können. Die kernspintomographische Untersuchung wurde bei diesen Patienten als unzumutbar erachtet. Bei Vorliegen eines Tremors ist sie überdies ohne erhebliche Artefaktbelastung kaum durchführbar.

Akute gastrointestinale Blutungen und eine spontane bakterielle Peritonitis innerhalb der letzten sieben Tage führten zum Ausschluss aus der Studie, ebenso schwere Erkrankungen anderer Organsysteme, wie eine fortgeschrittene Nieren- oder Herzinsuffizienz, oder ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus. Eine Überlagerung des Einflusses einer HE auf die psychometrischen und kernspintomographischen Messungen durch die Symptome anderer Erkrankungen sollte so ausgeschlossen werden.

### 2.1.3 Kontrollen: Einschlusskriterien

Die altersangepasste Kontrollgruppe setzte sich aus Freiwilligen zusammen, die teils aus dem Patientengut anderer Abteilungen, teils aus dem persönlichen Umfeld der Untersucher stammten. Bei allen Kontrollpersonen ergab sich anamnestisch und labordiagnostisch kein Anhalt für eine Lebererkrankung. Sie waren neurologisch unauffällig.

### 2.1.4 Kontrollen: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für Kontrollpersonen waren eine bekannte Hepatitis, erhöhte Transaminasen, eine erhöhte  $\gamma$ -GT, Alkoholabusus sowie schwerwiegende organische Erkrankungen und die Einnahme psychotroper Pharmaka.

Probanden, die die Psychometrie nicht durchführen konnten, oder durch ein Augenleiden dabei behindert wurden, wurden ausgeschlossen, ebenso Probanden mit magnetisierbaren Implantaten, die einer MRT nicht gefahrlos zugeführt werden konnten.

## Zusammensetzung des Probanden- & Patientenkollektivs

**Tabelle 2: Die Zusammensetzung des Patienten - und Probandenkollektivs. Insgesamt nahmen 45 Zirrhotiker und 18 Kontrollpersonen an der Studie teil. Der Altersunterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Patientengruppen ist statistisch nicht signifikant. Die Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.**

**\*\* Signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe mit  $p < 0,01$ ; n.s.: kein signifikanter Unterschied (Student t-Test)**

	Kontrollgruppe	Alkoholiker	Nichtalkoholiker
<b>Anzahl</b>	18	26	19
<b>(m/f)</b>	(8m/10w)	(18m/8w)	(14m/5w)
<b>Alter</b>			
<b>(a <math>\pm</math> SD)</b>	55,7 $\pm$ 13,8	54,3 $\pm$ 12,7 n.s.	61,1 $\pm$ 12,4 n.s.
<b>CFF</b>			
<b>(Hz <math>\pm</math> SD)</b>	41,3 $\pm$ 1,6	37,3 $\pm$ 5,0 **	36,6 $\pm$ 4,9 **
<b>Child-Pugh-Grad</b>			
<b>A</b>		10	9
<b>B</b>		11	5
<b>C</b>		5	5
<b>HE-Grad</b>			
<b>HE 0</b>		7	5
<b>m HE</b>		8	3
<b>HE 1</b>		5	6
<b>HE 2</b>		6	5



## 2.2 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie

**HE 0:** Als Patienten der Gruppe HE 0 wurden Zirrhotiker ohne manifeste zerebrale Symptomatik klassifiziert. Als Zuordnungskriterium zu dieser Gruppe wurde das Erreichen eines schlechteren Ergebnisses als eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der für sie relevanten Altersgruppe der Eichstichprobe in maximal einem Test der aus fünf Tests bestehenden computerpsychometrischen Batterie.

**mHE:** Die Patienten der Gruppe mHE litten ebenfalls nicht an klinisch manifesten neurologischen Symptome, wiesen aber in geeigneten Test Defizite auf. Dies hat zur Prägung des Begriffes der subklinischen oder minimalen hepatischen Enzephalopathie geführt. In Übereinstimmung mit Praxis und Literatur, wiesen wir Zirrhotiker ohne manifeste neurologische Symptomatik der Gruppe mHE zu, wenn sie in mindestens zwei der fünf Tests schlechtere Resultate als eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der relevanten Eichstichprobe erreichten [16, 19, 68].

**HE 1 & HE 2:** Zirrhosepatienten mit klinisch manifesten neurologischen Symptomen wurden nach dem in Tabelle 2 aufgeführten Schema nach den West-Haven Kriterien graduiert und je nach Ausprägung ihrer Klinik der Gruppe HE 1 (leichtgradige HE) oder HE 2 (mittelgradige HE) zugeordnet. Erhoben wurden dazu Hinweise auf Veränderungen der Bewusstseinslage, des Intellektes, Hinweise auf Verhaltensauffälligkeiten und auf neuromuskuläre Störungen.

## 2.3 Einteilung der Leberdysfunktion

Die Beurteilung des Ausmaßes der Leberdysfunktion wurde entsprechend der Klassifikation nach Child-Pugh ermittelt [69]. Ihr liegen nicht nur eine Reihe von Laborparametern zugrunde, sondern auch das klinische Erscheinungsbild des Leberversagens. Zunächst wurden 5 Einzelkriterien erfasst: Die Serumspiegel von Bilirubin und Albumin sowie der Quick-Wert, der Grad der Enzephalopathie und das Ausmaß des Aszites. Diesen fünf Kriterien wird nach ihrer Ausprägung jeweils ein Punktwert 1-3 zugeordnet. Aus der Summe, also 5-15 Punkte, wurde das Stadium nach folgendem Schlüssel bestimmt: Child-Pugh A: 5 bis 6 Punkte; Child-Pugh B: 7 bis 9 Punkte; Child-Pugh C: 10 bis 15 Punkte.

### Modifizierte Child-Pugh-Klassifikation

Parameter	Zugeordneter Punktwert		
	1	2	3
<b>Laborwert</b>			
Serum Bilirubin	< 2 mg / L	2 – 3 mg / L	> 3 mg / L
Serum Albumin	> 35 g / L	28 – 35 g / L	< 28 g / L
Quick	> 75 %	50 – 75 %	< 50 %
<b>Klinik</b>			
Aszites	Keine	wenig Diuretika	gespannt, refraktär
Enzephalopathie	Keine	HE 1 oder 2	HE 3 oder 4

**Tabelle 3.: Modifizierte Child-Pugh-Klassifikation.** Aus der Gesamtpunktzahl des Patienten ergibt sich die Child-Pugh-Klassifikation A bis C: Child-Pugh A: 5 bis 6 Punkte; Child-Pugh B: 7 bis 9 Punkte; Child-Pugh C: 10 bis 15 Punkte.

GRAD DER ENZEPHALOPATHIE	BEWUSSTSEINSLAGE	INTELLEKT	VERHALTEN	NEUROMUSKULÄRE STÖRUNGEN	EEG
<b>Grad 0 (kein)</b>	Unauffällig	unauffällig	unauffällig	nicht nachweisbar	Unauffällig
<b>MHE (kein)</b>	Unauffällig	unauffällig	unauffällig	nicht nachweisbar	psychometrische Tests pathologisch
<b>Grad I (leicht)</b>	Schlafstörungen  (Hyper-/Insomnie, Inversion des Schlafrhythmus)	Verminderte Reaktionsgeschwindigkeit  verminderte Aufmerksamkeit,  verminderte Konzentration,  verminderte Konzentrations- / Aufmerksamkeitsdauer	Persönlichkeitsakzentuierung  Neurasthenie  Euphorie/Depress.  Geschwätzigkeit  Reizbarkeit	Feinmotorik  Tremor feinschlägig    Schriftveränderung	Allgemeinveränderungen  verlangsamte Grundaktivität
<b>Grad II (mittel)</b>	Verlangsamung  Lethargie	kein Zeitgefühl  grobe Beeintr. des Rechnens  Amnesie	Hemmungslosigkeit  auffällige Persönlichkeitsänderung  Angst Apathie  inadäquates Verhalten	Asterixis  verwaschene Sprache  Hyporeflexie  Rigor  Ataxie	4-7/sek.  vereinzelte bi- und triphasische Potentiale
<b>Grad III (schwer)</b>	Desorientiertheit  Somnolenz  Verwirrtheit  Stupor	Amnesie für PSE    Unfähigkeit zu Rechnen	bizarres Verhalten    Paranoia    Rage	Hyperreflexie    Nystagmus Babinski Clonus  Spastizität	0.5-3/sek.    überwiegend bi- und triphasische Potentiale
<b>Grad IV (Coma)</b>				Pupillendilatation Opisthotonus	Abflachung
	BEWUSSTLOSIGKEIT	KEINE FUNKTION	ERLOSCHEN	AREFLEXIE TONUSVERLUST	ISOELEKTRISCH

**Tabelle 3:** Symptome der HE. *Bewusstsein, Intellekt, Verhalten und neuromuskulärer Status* wurden zur Graduierung der HE bei zwei oder mehr pathologischen Testresultaten untersucht. Das abgebildete Schema fand dazu in der Klinik Verwendung. (PSE: Portosystemische Enzephalopathie) nach:[7]

## 2.4 Psychometrie

### 2.4.1 Computerpsychometrie (CPM)

Die psychometrischen Untersuchungen wurden in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt (Direktor: Prof. Dr. med. D. Häussinger). Sie fanden alle im selben Raum der MNR-Klinik jeweils am späten Nachmittag direkt vor oder im Anschluss an die Magnetresonanztomographie statt. Die Psychometrie aller Probanden und Patienten wurde vom selben Tester (G.K.) durchgeführt. Eine Batterie von fünf Tests aus dem Wiener Testsystem [70, 71], geeignet, kognitive Störungen zu diagnostizieren, wurde bei allen Probanden und Patienten angewendet. Getestet wurde auf Störungen der konzentrierten Wahrnehmung, der Daueraufmerksamkeit, die Feinmotorik, die Reaktionsgeschwindigkeit und die Auffassungsgeschwindigkeit, welche die mHE charakterisieren.

#### *Linienverfolgungstest (LVT)*

Der LVT ist ein visueller Wahrnehmungstest zur Erfassung der konzentrierten gezielten Wahrnehmung. Für die Lösung der 40 Aufgaben der Testform S2 wurden etwa fünf Minuten veranschlagt. Der Linienverfolgungstest findet derzeit vor allem im Rahmen verkehrspsychologischer Fragestellungen Anwendung. Er erfasst die visuelle Orientierungsleistung, einfache optische Strukturen in einem relativ komplexen Umfeld zielgerichtet zu verfolgen, ohne Distractionen aber unter Zeitdruck.

Bestimmt wurden absolut und als Prozentrang und T-Wert im Vergleich mit der Eichstichprobe (repräsentative Stichprobe der Bevölkerung mit n=448):

- a) Median der Zeit richtiger Antworten (s),
- b) Median der Zeit falscher Antworten (s),
- c) Anzahl der richtigen Antworten und
- d) Anzahl der betrachteten Bilder.

#### *Cognitore (COG)*

Allgemeiner Leistungstest zur Erfassung von Aufmerksamkeit und Konzentration (Testform S1 mit Figuresatz 1).

Nach zwanzig Vorlagen mit je zehn Reizen waren 80 zu bestätigen und 120 zurückzuweisen. Der gesamte Test nahm etwa 11 Minuten in Anspruch. Bestimmt wurden:

- a) mittlere Zeit zur Erkennung eines Treffers (s),
- b) mittlere Zeit zur Erkennung einer Nichtübereinstimmung (s),
- c) Anzahl der richtigen und falschen Treffer,
- d) Anzahl der richtigen und falschen Zurückweisungen, sowie
- e) gesamte Bearbeitungszeit in Minuten.

Die Ergebnisse wurden auch als Prozentrang und T-Wert im Vergleich mit der entsprechenden Altersgruppe (nach Dekaden) der Eichstichprobe des Testanbieters angegeben. Die Eichstichprobe bestand aus 599 Personen im Alter von 11-76 Jahren und wird vom Anbieter als repräsentativ für Deutschland und Österreich bezeichnet.

#### *Motorische Leistungsserie (MLS)*

Verfahren zur Messung der Feinmotorik (Testform S2). Zu seiner Durchführung wurden etwa 8 Minuten benötigt. Der MLS wird vor allem in der Neuropsychologie und Neurologie, in der Entwicklungs- und Pharmapsychologie, in der Arbeits-, Betriebs- und Sportpsychologie sowie in der Rehabilitation eingesetzt. Sechs Faktoren der Feinmotorik werden von ihm erfasst: Aiming, Tremor, Präzision, Handgeschicklichkeit, Geschwindigkeit und die Handgelenk-

Finger-Geschwindigkeit. Er besteht aus vier Einzeltests je Hand, die an einer Arbeitsplatte durchzuführen sind.

*Subtest Steadiness:* Bestimmt wurde bei einer motorischen Halteaufgabe die Anzahl der Fehler und die Berührungszeit in Sekunden.

*Subtest Liniennachfahren:* Bewertet wurden Fehlerzahl, sowie die Fehlerdauer und die Gesamtdauer dieses Subtestes in Sekunden.

*Subtest Aiming:* Gemessen wurde die Anzahl der Treffer und der Fehler (Antippen der Platte), sowie die Gesamtdauer des Subtestes.

*Subtest Tapping:* Innerhalb von 90 Sekunden war ein quadratischer 40x40 mm großer Kontakt auf der Platte so häufig wie möglich mit dem Metallgriffel zu berühren. Bestimmt wurde die Anzahl der Berührungen.

Alle Ergebnisse wurden auch als Prozentrang und als T-Wert im Vergleich mit der Eichstichprobe, 'Patienten ohne neurologische Symptomatik' angegeben, die aus je 25 Frauen und Männern in vier Altersgruppen bestand (n=200).

### **Reaktionstest (RT)**

Test zur Messung der Reaktionszeit auf optische und akustische Reize. Dauer zur Durchführung der Testform S3: 12 Minuten. Der RT kommt besonders in der Leistungs- und Eignungsdiagnostik und in der Verkehrs-, Sport- und Pharmakopsychologie zur Anwendung.

Bestimmt wurde für jeden Probanden:

- a) Median der Reaktionszeit,
- b) Median der motorischen Zeit,
- c) Streuungsmaß der Reaktionszeit sowie
- d) Streuungsmaß der motorischen Zeit.

Angegeben wurden die Ergebnisse jeweils in Millisekunden und als Prozentrang und T-Wert im Vergleich mit der entsprechenden Altersgruppe der Eichstichprobe (n=377).

### **Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest Mannheim in der Bildschirmvorgabe**

Der TAVTMB (für Länder mit Rechtsverkehr, Testform S1) ist ein Verfahren zur Prüfung der optischen Wahrnehmungsleistung und der Auffassungsgeschwindigkeit. Sehschärfe und Verkehrserfahrung bieten keine Vorteile bei der Bearbeitung dieses Testes. Sein Hauptanwendungsgebiet ist naturgemäß die Verkehrspsychologie. Die zur Durchführung der Testversion S1 benötigte Zeit betrug ca. 5 Minuten.

Gewertet wurden:

- a) Anzahl der richtigen Antworten,
- b) Anzahl der falschen Antworten, sowie
- c) Bearbeitungszeit in Sekunden,

jeweils auch angegeben als Prozentrang und T-Wert im Vergleich mit der Eichstichprobe, in diesem Falle 'TÜV-Klienten.'

## **2.4.2 Kritische Flimmerfrequenz**

Die kritische Flimmerfrequenz (CFF) wurde mit Hilfe des Schuhfried Test Systems ermittelt [71, 72]. Mit einer Leuchtdiode wurde intrafoveal mit einer Wellenlänge von 650 nm und einer Leuchtstärke von 5,3 mcd stimuliert. Durch ein konvex-konkaves Linsensystem erschien den Probanden die Diode in 12 m Entfernung mit einem Einfallswinkel von 1,2°. Ein Rechteckpuls mit einem 1:1 Verhältnis zwischen Leucht- und Dunkelphase wurde mit 60 Hz gegeben und in Schritten von 0,5 Hz/s bis 0,1 Hz/s verlangsamt. Die CFF ist die Frequenz, bei der der Proband erstmals die Lichtimpulse als Flickern und nicht mehr als konstantes Leuchten wahrnahm. Nach achtmaliger Messung wurde der Mittelwert bestimmt [19]. Die Bestimmung der CFF nahm etwa zehn Minuten je Proband in Anspruch.

Vigilanz und visuelle Differenzierungsfähigkeit können mit der CFF abgeschätzt werden. Das Testsystem zur Erfassung der zentralnervösen Funktionsbereitschaft wird in der Psychologie, der Neuropsychologie, in der Sport-, Betriebs- und Arbeitspsychologie eingesetzt und ist ein anerkanntes diagnostisches Kriterium bei einer Reihe neurologischen Erkrankungen. Erfahrungen mit Flimmerfrequenzen liegen bei multipler Sklerose [73], Morbus Alzheimer [74] sowie bei Tests auf psychotrope Drogen [75] vor.

Split-Half Reabilitätskoeffizienten von 0,91 für eine Gruppe von Führungspersonen und von 0,92 für eine Gruppe von psychiatrischen Patienten werden vom Hersteller angegeben, ebenso ein Test-Retest Reliabilitätskoeffizient von 0,85 für eine Gruppe Führungspersonal bei einem Intervall von 2 bis 8 Stunden zwischen den Tests.

Ähnlich den Astrozyten bei einer hepatischen Enzephalopathie zeigen auch retinale Glia (Müller) Zellen Alzheimer Typ II Degenerationen [76]. Das Ausmaß der hepatischen Retinopathie wird genutzt, um die hepatische Enzephalopathie zu quantifizieren [19].

### **2.4.3 Paper & Pencil – Tests (PSHE-Test)**

Insgesamt vier Paper & Pencil Tests [77] wurden durchgeführt. Auf einem Blatt Papier waren mit einem Stift Aufgaben in einer vorgegebenen Zeit zu lösen oder die Zeit zur Lösung einer Aufgabe wurde gestoppt. Richtigkeit und Zeitaufwand gingen in die Bewertung ein. Die Tests sind ausgelegt um auch von bettlägerigen Patienten ausgefüllt zu werden. Die Durchführung nahm 10 – 20 Minuten je Patient in Anspruch. Die Auswertung erfolgte im Vergleich mit der Eichstichprobe des Testanbieters.

Der fünfte Subtest des PSHE-Tests, „Kreise punktieren“ wurde durch den „Aiming“ Test der Motorischen Leistungsserie ersetzt, der einfacher verständlich und leichter reproduzierbar die motorische Geschwindigkeit und Genauigkeit testet.

#### ***Zahlen-Verbindungs-Test Typ A (ZVT – A)***

Die auf dem Blatt verstreut angeordneten Zahlen 1 – 25 waren mit dem Stift in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Beurteilt wurden die Richtigkeit und die Dauer der Durchführung.

#### ***Zahlen-Verbindungs-Test Typ B (ZVT – B)***

Die auf dem Blatt verstreuten Zahlen 1 - 13 und Buchstaben A – L waren abwechselnd in aufsteigender bzw. alphabethischer Reihenfolge zu verbinden, also 1-A-2-B-3 etc. Die Richtigkeit und die benötigte Zeit wurden bestimmt.

#### ***Liniennachfahrttest (LNT)***

Durch zwei parallele Linien war auf dem Blatt eine zickzackförmige Strecke vorgegeben, die vom Probanden mit dem Stift nachvollzogen wurde. Berührte er die vorgegebenen Markierungen, wurde dies als Fehler gewertet. Die Gesamtzeit zur Durchführung der Aufgabe wurde gestoppt. Dauer und Richtigkeit gingen in die Bewertung ein.

#### ***Zahlen-Symbol-Test (ZST)***

Den Ziffern 1-9 wurden einfache geometrische Symbole zugeordnet. Während dem Probanden diese Liste vorlag, füllte er nach einer kurzen Übung Kästchen für Kästchen der in Reihen zu je zwanzig in unregelmäßiger Reihenfolge angeordneten Ziffern mit dem zugehörigen Zeichen aus. Die Anzahl der Kästchen, die er in den ihm zur Verfügung stehenden 90 Sekunden ausfüllte, und die Richtigkeit seiner „Übersetzung“ wurden beurteilt.

## 2.5 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wurde am Institut für diagnostische Radiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. med. U. Mödder) durchgeführt. Die Untersuchungen fanden an einem klinischen 1,5 T Gerät (Magnetom Vision Plus: Siemens, Erlangen) mit der dazugehörigen Standardkopfspule des Herstellers statt. Die Untersuchung dauerte pro Patient etwa 40 Minuten und fand am späten Nachmittag kurz vor oder im Anschluss an die Psychometrie statt.

### 2.5.1 Protonen Magnet Resonanz Spektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS)

#### 2.5.1.1 Entwicklung und in-vivo-Nutzung

Bald nach der Beschreibung der physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz durch Bloch und Purcell [78, 79] fand deren erste biologische Anwendung statt. Bloch detektierte ein Protonensignal, als er seinen Finger in die Radiofrequenzspule seines Spektrometers platzierte. Bereits vier Jahre später untersuchten Shaw und Elksen [80] den Wassergehalt einer Kartoffel mittels dieser neuen Technik. Die Messung des Blutflusses im Schwanz einer Maus [81] öffnete der MRT ein weites Feld in der in-vivo Diagnostik.

Mit der Entwicklung der klinischen Magnetresonanztomographie Anfang der 1970er Jahre [82] und von Spulensystemen und Magneten mit ausreichender Magnetfeldstärke, groß genug, ganze Patienten aufzunehmen, wurde die orts aufgelöste Spektroskopie möglich. Die Arbeiten von Hoult und Radda [83] zur Phosphor MR Spektroskopie ( $^{31}\text{P}$ -MRS) erlaubten erstmals einen nicht-invasiven Einblick in den Metabolismus energiereicher Phosphate. Nicht nur die Messung der relativen Konzentrationen von anorganischem Phosphat, Phosphokreatin, Phosphomono- und Diestern sowie ATP war nun zugänglich, sondern auch die in-vivo Bestimmung des pH-Wertes.

Insbesondere bei zerebralen Messungen erlangte die Protonen-Spektroskopie aufgrund der großen Häufigkeit von Wasserstoff im menschlichen Gewebe einen hohen Stellenwert, trotz der sehr geringen spektralen Aufspaltung der Protonenmetaboliten und der hohen Anforderung an die Geräte. In  $^1\text{H}$ -MR Spektren ließen sich nun, nach der Unterdrückung des dominierenden Wassersignals, die Resonanzen verschiedener Metaboliten und Lipide darstellen. Der Metabolismus von Glukose, Laktat und anderen Stoffwechselprodukten in Blutsuspensionen konnte protonenmagnetspektroskopisch bereits 1977 [84] untersucht werden. Vier Jahre später wurden pathologische Metaboliten bei Patienten mit Stoffwechselstörungen als klinische Anwendung der  $^1\text{H}$ -MRS demonstriert [85].

Mit den seit etwa 1990 zum klinischen Standard gehörenden Hochfeldmagneten ( $> 1,0\text{ T}$ ) ist es möglich, Bildgebung und Protonen-Spektroskopie an einem Gerät durchzuführen, was zu einer Fülle protonenmagnetresonanztomographischer Erkenntnisse geführt und einen in-vivo-Einblick in den physiologischen und pathologischen zerebralen Metabolismus ermöglicht hat.

#### 2.5.1.2 Physikalische Grundlagen

Der MRS sind alle Atomkerne zugänglich, die aufgrund ihrer ungeraden Kernladungszahl einen Kernspin aufweisen. Dies sind u.a. die Atomkerne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{23}\text{Na}$  und  $^{31}\text{P}$ . Der Kernspin, bewegte Ladung, induziert ein Magnetfeld längs der Achse des Spin. Alle diese Kerne richten sich im dementsprechend Magnetfeld aus. Darüber hinaus präzedieren sie mit einer für sie charakteristischen und von der Stärke des Feldes ( $B_0$ ) linear abhängigen Frequenz ( $\omega_0$ , Larmor-Frequenz) in einer Kreisbewegung um die Magnetfeldlinien. Durch einen Hochfrequenzimpuls, der dieser Frequenz entspricht, können die Kerne angeregt und auf ein höheres Energieniveau gebracht werden. Nach Ende des Anregungspulses kehren die

Atomkerne in ihren Gleichgewichtszustand zurück, wobei sie in einer Hochfrequenz-Empfangsspule eine hochfrequente Wechselspannung induzieren, die in dem Maße abnimmt, in dem die Spins in die Ausgangslage zurückkehren. Die Zeitkonstanten, mit denen sie ihre Phasenkohärenz verlieren, werden Relaxationszeiten genannt. Das dabei abklingende Spannungssignal in der Empfangsspule wird „freier Induktionszerfall“ genannt, engl.: „free induction decay (FID).“

Das FID ist das von der Empfangsspule registrierte Signal der Resonanzen aller durch den Puls angeregten Atomkerne. Seine Frequenz ist für jedes Isotop in einer bestimmten chemischen Bindung charakteristisch und seine Ausgangsamplitude von der Menge bzw. von der Konzentration des Isotops in der Probe. In das Signal gehen also ein:

- die Art der angeregten Nuklei (hier: Protonen),
- ihre Konzentration,
- ihre Relaxationszeiten,
- die Art ihrer chemischen Bindung.

Das FID beschreibt das Spannungssignal als Funktion der Zeit. Mit Hilfe der Fouriertransformation kann es in ein Spektrum als Funktion der Frequenz umgewandelt werden. Die Fläche unter den einzelnen Spektrallinien ist direkt proportional zur Anfangsgröße der Amplitude des FID und zur Anzahl bzw. der Konzentration der angeregten Atomkerne in der Probe.

### 2.5.1.3 Chemische Grundlagen

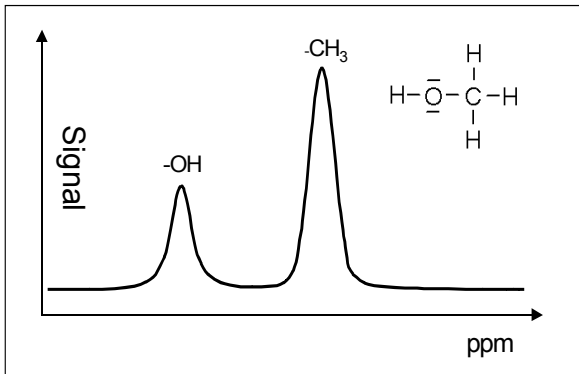
Die Präzessionsfrequenz  $\omega_0$  des einzelnen Kerns ist abhängig von der Magnetfeldstärke  $B_0$  und dem für ein bestimmtes Isotop charakteristischen gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$  (für Protonen 42,5 MHz/T). Sie lässt sich mit der Larmor-Gleichung bestimmen:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Das auf die verschiedenen Protonen einwirkende Magnetfeld ist jedoch nicht gleich. Die molekulare Elektronenhülle vermag es abzuschwächen. So sind die Protonen unterschiedlicher Moleküle (z. B. Lipid vs. Wasser) unterschiedlichen Magnetfeldstärken  $B$  ausgesetzt, präzedieren also mit unterschiedlicher Frequenz  $\omega$  und emittieren nach Anregung ein unterschiedliches Signal. Auch innerhalb eines Moleküls ist die Abschirmung des Magnetfeldes durch die Elektronenhülle nicht homogen. Kerne mit großer Elektronegativität besitzen eine dichtere Elektronenwolke als solche mit geringerer, verschiedene Protonen im selben Molekül sind im selben äußeren Magnetfeld unterschiedlichen Feldstärken ausgesetzt. So ergibt sich für jedes Molekül ein charakteristisches Muster an Frequenz-Verschiebungs-Kombinationen, eine Art spektroskopischer Fingerabdruck. Diese Unterschiede sind allerdings sehr gering und betragen bei einem Magnetfeld von 1,5 T ( $\omega_0 = 63,86$  MHz) nur wenige hundert Hertz, weshalb die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) üblicherweise in parts per Million (ppm) angegeben wird.  $\delta$  wird auf Tetramethylsilan als willkürlichen Nullpunkt bezogen.

Da die Konzentration des Wassers im Gewebe viele tausend Mal höher ist als die der spektroskopisch darstellbaren Metaboliten, muss das Wassersignal unterdrückt werden, um diese messbar zu machen.

Die Messung der chemischen Verschiebung der Larmor-Frequenzen setzt aufgrund ihrer Geringfügigkeit eine hohe Homogenität des Magnetfeldes voraus, die vor jeder Messung hergestellt werden muss und höchste Ansprüche an das Instrumentarium stellt.

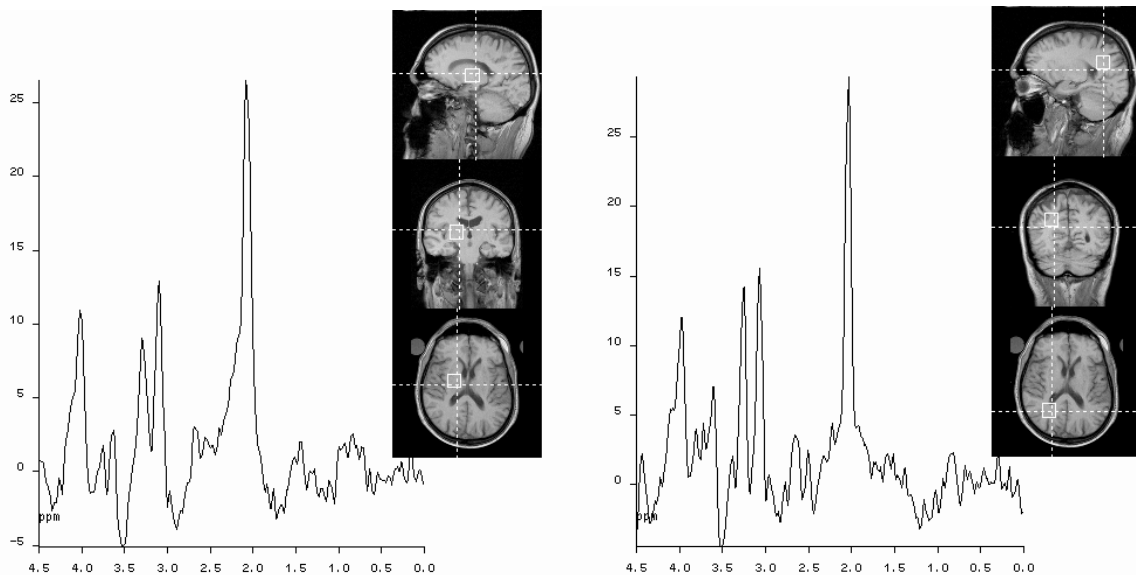


**Abbildung 2: Spektrum und Strukturformel des Methanols.** Am Beispiel des MR Spektrums des Methanols lässt sich die  $^1\text{H}$ -MRS veranschaulichen. Ein  $\text{CH}_3\text{OH}$  Molekül besitzt vier Protonen, drei an der Methyl-, eines an der Hydroxylgruppe. Die unterschiedlichen elektromolekularen Umgebungen bedingen eine unterschiedliche chemische Verschiebung, das  $-\text{CH}_3$  Signal ist drei mal so stark wie das des  $-\text{OH}$ , entsprechend ist die Fläche unter dem Methylgipfel drei mal so groß wie die unter dem Hydroxylgipfel.

### 2.5.1.4 Durchführung der $^1\text{H}$ -MRS

Der  $^1\text{H}$ -MRS ging die Akquisition eines  $T_1$ -gewichteten Planungsbildes zur Positionierung des Spektroskopievolumens voraus. Es folgte die Volumenplanung, wobei das erste VOI (Volume of interest) im Bereich der rechten Basalganglien und des Thalamus positioniert wurde und einen maximalen Anteil grauer Substanz erfasste. Das zweite Volumen wurde am medialen Rand des rechten Lobus occipitalis lokalisiert und erfasste vor allem weiße Substanz.

Für die Homogenisierung des Magnetfeldes im Spektroskopievolumen wurde eine Halbwertsbreite unter 10 Hz für den Peak der freien Wasserprotonen angestrebt. Die Wasserunterdrückung erfolgte mit einem frequenzselektiven Vorsättigungspuls. Für die  $^1\text{H}$ -MRS wurde eine SVS STEAM – Sequenz (Single Volume Spectroscopy Stimulated Echo Acquisition Method) mit kurzer Echozeit (TE 20 ms, TR 1500 ms bei 128 Akquisitionen) genutzt. Die Größe des VOI betrug je 20 x 20 x 20 mm.



**Abbildung 3: Lokalisation der  $^1\text{H}$ -MRS.** Die spektroskopischen Daten wurden in den rechten Basalganglien (und Thalamus) und im rechten posterioren Marklager gewonnen. Die hier dargestellten Spektren entstammen einem gesunden Probanden.



### 2.5.1.5 Analyse der Rohdaten

Die Auswertung der Daten erfolgte an einer externen Workstation mit der Software LCModel (Version 5.2.2, Provencher, S.; Oakville, Ontario, Canada; 1993) [86] und LCMgui (Version 1.1, Provencher, S.; Oakville, Ontario, Canada; 2001). LCModel analysiert die *in vivo* Spektren als lineare Kombination *in vitro* gewonnener Eich-Spektren. Dazu greift es auf eine Bibliothek von Spektren einzelner Metabolitenlösungen zurück, akquiriert von Siemens mit der auch von uns verwendeten Sequenz. So liefert das Programm eine Schätzung der Metabolitenkonzentrationen im Verhältnis zur Kreatinkonzentration und geht damit über eine Peak-Integration hinaus.

## 2.5.2 Magnetization Transfer Imaging (MTI)

### 2.5.2.1 Physikalische Grundlagen

MTI macht sich eine Interaktion von freien Gewebeprotonen mit gebundenen Protonen zunutze: zwischen den freien Protonen des Wassers und des Fettes, deren Resonanz bei der konventionellen MRT gemessen und als Bildinformation dargestellt wird, und den Protonen anderer makromolekularer Strukturen, deren Relaxationszeiten so kurz sind, dass sie keinen Beitrag zum Signal bei den herkömmlichen Bildgebungsmethoden liefern, besteht ein permanenter Magnetisierungsaustausch. Das MTI bringt das Ausmaß dieses Magnetisierungstransfers zur Darstellung und erlaubt so einen Einblick in das makromolekulare Milieu eines Gewebes.

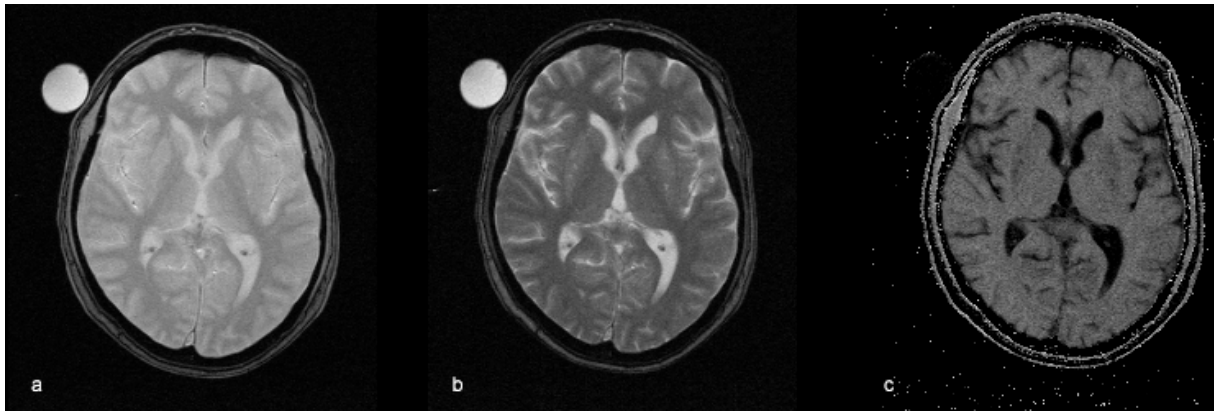
Dazu werden zwei  $T_1$ -nahe mischgewichtete Bilder gewonnen: Das erste ( $M_0$ ) wird ohne Magnetisierungstransfer akquiriert, weshalb die Signalintensität durch die gemeinsame Resonanz der freien und gebundenen Wasserprotonen bestimmt wird. Bei dem zweiten MR-Bild, welches mit den gleichen Messparametern (Schichtzahl & -dicke, Echozeit, Repetitionszeit) aufgenommen wird, wird ein zusätzlicher Hochfrequenz-Sättigungspuls eingestrahlt, der an Makromoleküle gebundene Protonen demagnetisiert, aber den Magnetisierungszustand der wassergebundenen Protonen nicht beeinflusst. Die weitere Bildgewinnung entspricht der des ersten Bildes.

Das zweite Signal erleidet dadurch einen Intensitätsverlust, da Wasserprotonen ihre Magnetisierung an Makromolekülprotonen abgeben. Diese Kreuzrelaxation (cross relaxation) ist die Grundlage des Magnetization Transfer Contrast (MTC).

Der Intensitätsverlust lässt sich in einem Index, der Magnetization Transfer Ratio (MTR) quantifizieren:

$$MTR = \left( \frac{M_0 - M_S}{M_0} \right) \cdot 100 \%$$

$M_0$  ist hierbei die Intensität eines Pixels der Sequenz ohne Absättigung der Makromoleküle.  $M_S$  ist die Intensität des gleichen Pixels unter MT-Sättigung. Der Index ist so gewählt, dass der MTR-Wert mit stärkerem MT-Effekt steigt. Er gibt den prozentualen Intensitätsverlust nach Sättigungsimpuls wieder, der theoretisch zwischen 0% und 100% variieren kann.



**Abbildung 4: Bestimmung der MTR.** Zwei Bilder werden akquiriert: Bild **a** ist eine  $T_1$ -nahe Mischwichtung und wird ohne Sättigungspuls aufgenommen. Zur Akquisition von Bild **b** wird ein Sättigungspuls gegeben, der zu einem deutlichen Signalverlust führt. Das Ausmaß des Signalverlustes (schwarz: 0 %, weiß 100%) jedes einzelnen Pixels geht in die Erstellung der MTR – map **c** ein.

Das Ausmaß des MT-Effektes kann als Maß für die Zellhydratation genutzt werden: Verschiebt sich das Verhältnis makromolekularer Protonen zu  $H_2O$  Protonen zu Ungunsten der Makromoleküle, so nimmt der MT-Effekt ab, die MTR sinkt. Dies kann als Zunahme der Protonen bei vermehrtem freiem intrazellulärem Wasser und damit einer steigenden Hydratation einer Zelle interpretiert werden. Der Effekt tritt auch bei interstitiellen Proteinen und Wasser im Extrazellulärraum auf.

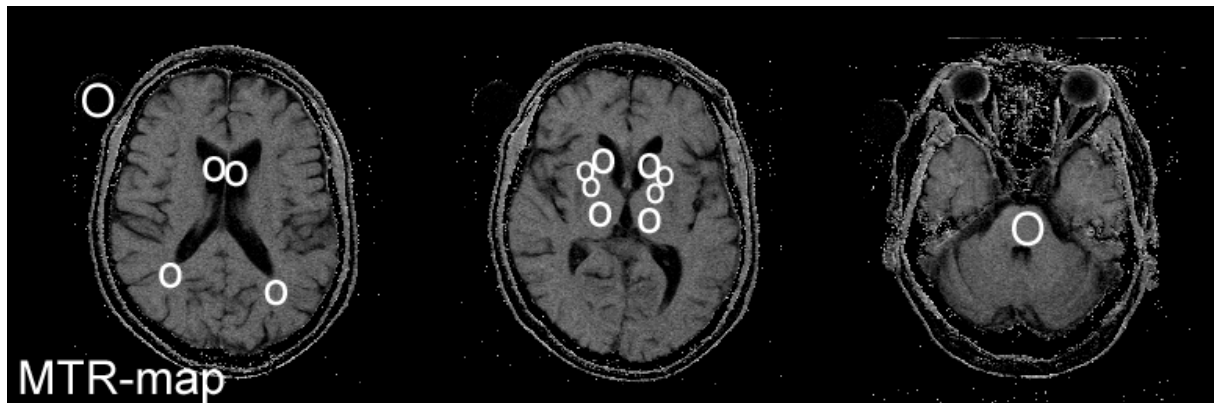
Konzentration und Art der Makromoleküle haben entscheidenden Einfluss auf den MT-Effekt. Demyelinisierung und axonale Degeneration führen zu einem MTR Verlust bei experimenteller allergischer Enzephalomyelitis [87] oder Lysolecitin-induzierter Demyelinisierung [88]. Bei Versuchen mit Lipiddoppelmembranen konnte die Rolle, die der Cholesterinanteil [89], der Anteil an Sphingomyelin und vor allem an Galaktocerebrosiden [90] für das Ausmaß der Kreuzrelaxation spielt, beschrieben werden. Ihre Anwesenheit in Phosphatidylcholidoppelmembranen begünstigt den Magnetisierungstransfer. Die Tatsache, dass der MT-Effekt mit steigenden  $H^+$  - Konzentrationen zunimmt, wurde als Hinweis auf die Bedeutung des chemischen Protonenaustausches zwischen Makromolekülen und freien Wasserprotonen gewertet [90].

#### 2.5.2.2 Bestimmung der MTR:

Die Datensätze wurden mit einer 2D Gradienten-Echo-Sequenz erhoben (TR 700 ms, TE 12 ms,  $\alpha = 20^\circ$ , 1 Akquisition, 20 Schichten von 5 mm Dicke mit einem 0,5 mm gap), ein Field of View von 240 x 240 mm mit einer Matrix von 224 \* 256 lag zu Grunde. Ein Sättigungsimpuls 1,5 kHz unter der  $H_2O$  Frequenz mit einer Breite von 250 Hz und 7,68 ms Länge wurde für den MT –Datensatz gewählt. Die Pulsstärke entsprach einem Flipwinkel von  $500^\circ$ .

Diese wurden mit dem Programm MTC-Calc, einer Entwicklung des Instituts für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Mödder), pixelweise nach obiger Formel errechnet, die Auswertung erfolgte mit der „Stroketool“-Software, ebenfalls eine Entwicklung des Instituts [91].

In das MTR-Parameterbild (MTR-map) wurden ROIs gelegt. Die Größe der ROIs unterschritt dabei nicht die Grenze von 30 Pixeln und überschritt nicht die Grenze von 300 Pixeln.



**Abbildung 5: Messungen in der MTR-map.** Positionierung der ROIs in der MTR-map in einem wassergefüllten Ballon, im Liquor der Seitenventrikel, im posterioren Marklager, im Caput des Nucl. Caudatus, im Putamen, im Globus pallidus, im Thalamus sowie im Pons.

Gemessen wurde in einem am Probanden befestigten Ballon mit ca. 250ml Wasser, dem Liquor der beiden Seitenventrikel, dem posterioren okzipitalen Marklager (hier wurden auch die  $^1\text{H}$ -MRS Daten erhoben), den Basalganglien, dem Thalamus und dem Pons. In der Auswertung der diffusionsgewichteten Bilder wurde der ADC der gleichen Regionen bestimmt. Um ein unterschiedliches MT-Verhalten der Basalganglien und des Thalamus differenzieren zu können, wurde die MTR des Thalamus, des Putamens, des Globus pallidus und des Caput nuclei caudati beidseits bestimmt. Die in die Auswertung einfließenden Daten werden als Mittelwerten von rechts und links dieser Regionen  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

## 2.5.3 Diffusion Weighted Imaging (DWI)

### 2.5.3.1 Physikalische Grundlagen

Die Diffusionsgewichtete Bildgebung nutzt die zufällige thermische Bewegung von Wasserprotonen (Brown'sche Molekularbewegung) zur Erfassung von Diffusionsvorgängen. Innerhalb von 40 ms, der ungefähren Dauer einer MR-Sequenz, diffundiert ein Wassermolekül im Gewebe 5 – 15  $\mu\text{m}$  weit, halb so weit wie in reinem Wasser in der gleichen Zeit. Im Gewebe können viele Diffusionsbarrieren innerhalb einer solchen Entfernung liegen.

Die Diffusionsrate  $D$  (in  $\text{mm}^2/\text{s}$ ) im Gewebe hängt von mehreren Faktoren ab. Die Mikroumgebung von Fasersträngen weist mit den Axolemmata, Myelinscheiden und Kapillaren eine Vielzahl parallel angeordneter Membranen auf, die als Diffusionsbarrieren wirken. In einer solchen Umgebung ist die Diffusion orthogonal zum Faserverlauf stärker eingeschränkt als parallel des Verlaufes, die Diffusion ist anisotrop. Die Mikroarchitektur der grauen Substanz hingegen schränkt die Diffusion in alle Richtungen im Raum etwa gleich stark ein, die Diffusion ist hier annähernd isotrop. Energieabhängige Transportprozesse können die Bewegung von Wassermolekülen beschleunigen und so Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten nehmen. Darüber hinaus tragen nicht diffusionsabhängige inkoherente intra-Voxel Bewegungen zum Signalverlust bei. Die Diffusivität wird deshalb als „scheinbarer Diffusionskoeffizient,“ der „Apparent Diffusion Coefficient“ (ADC) bestimmt.

### 2.5.3.2 Magnetresonanztomographie

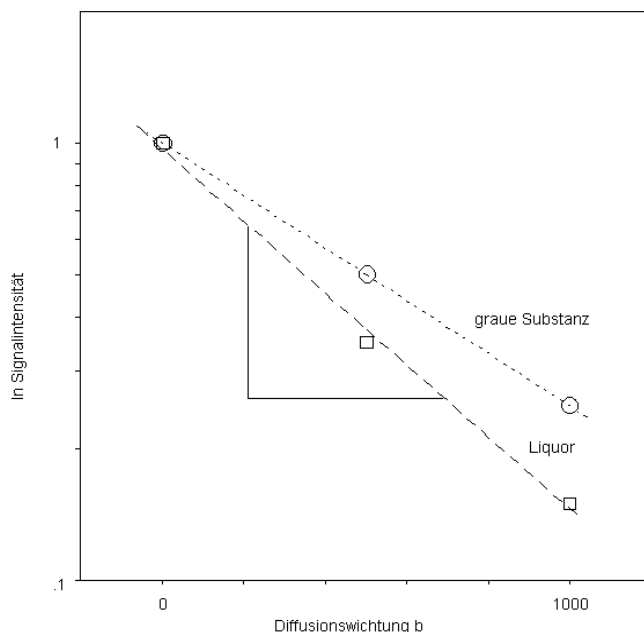
Die Diffusionswichtung basiert auf einer  $T_2^*$ -gewichteten Sequenz, der ein Paar von Gradientenpulsen hinzugefügt ist. Der erste Puls dephasiert die Protonen, der zweite rephasiert sie. Protonen, die nach dem ersten Puls von ihrem Ausgangsort diffundieren, erfahren durch den zweiten Gradientenpuls eine unvollständige Rephasierung, was zu einem Signalverlust führt. Das Ausmaß dieses Signalverlustes (SD, signal decay) ist exponentiell abhängig vom Ausmaß der Diffusionswichtung  $b$  und vom Diffusionskoeffizienten  $D$ :

$$SD \sim e^{-bD}$$

Die Variable  $b$  (in  $s/mm^2$ ) ist abhängig von  $\gamma$ , dem gyromagnetischen Verhältnis (42 MHz/T für Protonen),  $G$  und  $\delta$ , Amplitude und Dauer des Gradienten, sowie  $\Delta$ , der Länge des Intervalls zwischen den Gradienten. Mit der Stejskal-Tanner-Gleichung kann  $b$  bestimmt werden:

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

Trägt man den natürlichen Logarithmus der Signalintensität eines Pixels in einer Reihe von diffusionsgewichteten Bildern, die mit verschiedenen  $b$ -Werten (zwischen  $b=0$ , keine Diffusionswichtung und  $b=1000$ , starke Diffusionswichtung) gewonnen wurden, als Funktion von  $b$  auf, ergibt sich für jedes solche Pixel eine Gerade. Diese hat eine charakteristische negative Steigung als Ausdruck eines exponentiellen Signalverlustes bei linear gesteigertem  $b$ -Wert. Der Betrag dieser einem Pixel zugeordneten Steigung entspricht dem ADC und geht als Grauwert zur Erstellung des ADC-Parameterbildes (ADC-map) ein.

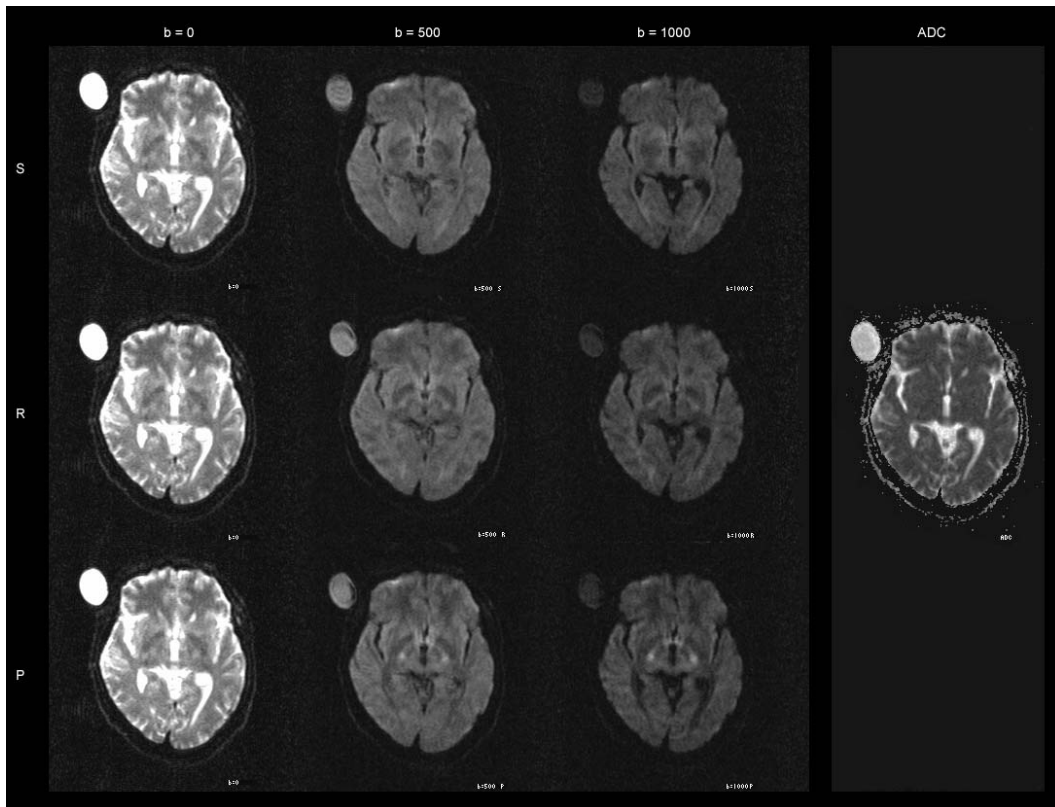


**Abbildung 6: Signalverlust bei Diffusionswichtung.** Gegen den Diffusionswichtungsfaktor  $b$  wird der Logarithmus der Signalintensität aufgetragen. Der ADC entspricht dem Betrag der Steigung der Regressionsgeraden. Die Abwesenheit von Diffusionsbarrieren im Liquor führt zu einem stärkeren Signalverlust als im Parenchym. Dies resultiert in einem höheren ADC.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung bedarf eines sehr homogenen Magnetfeldes und hoher Gradientenstärke. Die Schaltung der Gradienten muss sehr schnell erfolgen, so dass die technischen Ansprüche an das Gerät hoch sind.

### 2.5.3.3 Durchführung der DWI

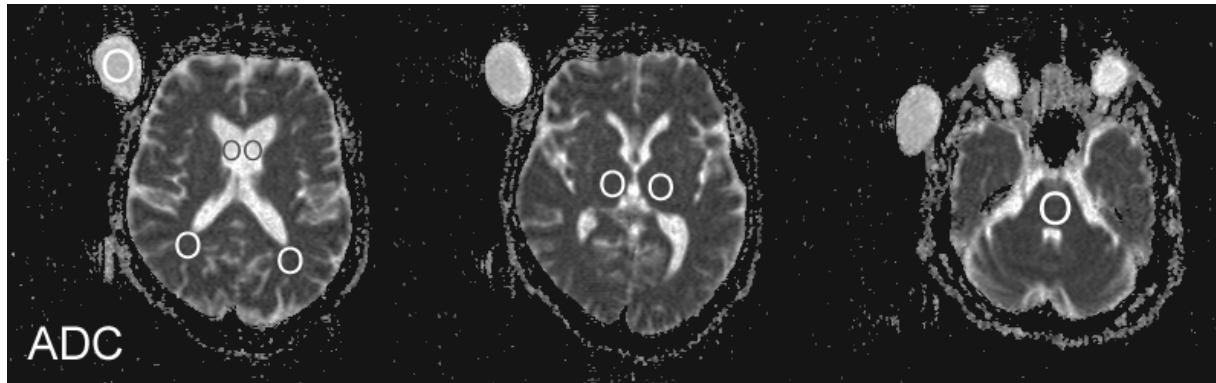
Die diffusionsgewichtete Bildgebung wurde mit einer Single-Shot SE-Echo-Planar Sequenz durchgeführt (TR 4000 ms, TE 100 ms, 1 Akquisition, 20 Schichten von 5 mm Dicke mit einem 0,5 mm gap). Das FOV betrug 240 x 240 mm bei einer Matrix von 96 x 128 Pixeln. Drei Diffusionsgradienten mit  $b$ -Werten von 0, 500 und 1000  $\text{sec}/\text{mm}^2$  in drei Raumachsen lagen der Bildgebung zu Grunde.



**Abbildung 7: Die diffusionsgewichtete Bildgebung:** Zu Beginn steht die Akquisition eines nicht diffusionsgewichteten  $T_2^*$  Bildes ( $b=0$ ). Dem folgen drei mittelstark diffusionsgewichtete Bilder ( $b=500$ ): bei jedem wird der Diffusionsgradient in drei zueinander orthogonalen Richtungen geschaltet: (S: Slice, craniocaudal, R: Readout, laterolateral, P: Phase, ventrodorsal). Die nächsten drei Aufnahmen sind stark diffusionsgewichtet ( $b=1000$ ), die Gradienten sind wieder entlang der drei Raumachsen geschaltet. Die Attenuierung mit stärkerer Diffusionsgewichtung stellt sich als Helligkeitsverlust dar. Aus dem durchschnittlichen Signalverlust des gleichen Pixels in jedem der Bilder infolge der Diffusionsgewichtung errechnet sich die ADC – Karte (ADC). An der rechten Stirn des Probanden ist der der Qualitätskontrolle der Messung dienende Wasserballon sichtbar.

Für jeden Bildpunkt wurden die Signalintensitäten der richtungssensitiven Bilder gemittelt. Nach logarithmischer Geradenanpassung wurde der ADC als Betrag der Steigung der Regressionsgeraden von  $b$  und dem natürlichen Logarithmus der gemittelten Signalintensität mit Hilfe folgender Gleichung bestimmt:

$$S(b) = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC}$$



**Abbildung 8: Messungen in der ADC-map.** Der ADC (Apparent Diffusion Coefficient) wurde im Wasserballon, im Liquor der Seitenventrikel, im posterioren Marklager, in den Thalami und im Pons bestimmt.

Die ROIs wurden in einen mit ca. 250 ml Wasser gefüllten, der Qualitätskontrolle dienenden Wasserballon, in den Liquor der Seitenventrikel und in den Pons gelegt. Der ADC der Thalami und des posterioren Marklagers, die Regionen der Spektroskopie, wurden ebenfalls bestimmt. Die in die Auswertung einfließenden Daten entsprechen den Mittelwerten von rechts und links  $\pm$  Standardabweichung.

Die anderen Regionen, die zur Bestimmung der MTR herangezogen wurden, konnten aufgrund der eingeschränkten Ortsauflösung der diffusionsgewichteten Bildgebung nicht in allen Fällen mit genügender Genauigkeit identifiziert werden, so dass eine ADC-Bestimmung im Caput nuclei caudati, im Putamen und im Globus pallidus nicht durchgeführt wurde.

### 3.1 Allgemeine Anmerkungen

Jede der drei Kontrollgrößen MTR, ADC und <sup>1</sup>H-MRS wird einzeln abgehandelt. Einflussgrößen sind die HE-Schwere, der Zirrhosegrad und die CFF, sowie, als Gruppenmerkmal, die Zirrhoseätiologie.

Die Gruppen der Nichtalkoholiker und der Alkoholiker werden nacheinander behandelt. Zuerst erfolgt dabei ein Gruppenvergleich nach HE-Schwere, dann nach Zirrhosegrad. Untersucht wurde auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patientengruppen.

Danach wird eine Korrelation der Kontrollgröße mit den Einflussgrößen durchgeführt. In die Bestimmung der Korrelationskoeffizienten gehen dabei nur die Messwerte der jeweiligen Patientengruppe ein.

Der Gruppenvergleich erfolgte mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-Testes, da keine Normalverteilung der Daten vorliegt. Das Signifikanzniveau wurde zu  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Untersuchung auf Korrelationen zwischen Gruppenzugehörigkeit und stetige Merkmalen erfolgte mittels Rangkorrelation nach Spearman. Sie fand auch bei der Korrelation des stetigen Merkmales CFF mit den stetigen MR-Merkmalen Anwendung. Zur statistischen Auswertung wurde die kommerzielle Software SPSS 10.1.3 (SPSS Inc., USA) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde zu  $p < 0,05$  festgelegt.

Die der statistischen Auswertung zugehörigen Tabellen sind im Anhang zu finden.

### 3.2 Die $^1\text{H}$ -MRS

Für 42 Patienten wurden die relativen Konzentrationen von myo-Inositol, N-Acetylaspartat, Cholin-haltiger Verbindungen und Glutamin/Glutamat in den Basalganglien (und Thalamus) und im posterioren Marklager bestimmt und gegen die HE-Schwere, den Zirrhosegrad und die CFF korreliert. Der Einfluss des Faktors Alkoholismus wurde untersucht. An je einem Patienten der Gruppen HE 0, mHE und HE 1 konnte keine Spektroskopie durchgeführt werden.

#### 3.2.1 $^1\text{H}$ -MRS der Kontrollgruppe

Eine  $^1\text{H}$ -MRS der Basalganglien (incl. Thalamus) und des posterioren Marklagers wurde durchgeführt. Nur zehn der achtzehn Kontrollpersonen wurden spektroskopisch untersucht. In den Basalganglien fanden sich folgende relative Konzentration: myo-Inositol:  $0,784 \pm 0,570$ ; N-Acetylaspartat:  $1,670 \pm 0,252$ ; Cholin-haltige Verbindungen:  $0,267 \pm 0,041$  und Glutamin/Glutamat:  $1,513 \pm 0,556$ . Im posterioren Marklager wurden folgende relative Konzentrationen gemessen: myo-Inositol:  $0,823 \pm 0,099$ ; N-Acetylaspartat:  $1,708 \pm 0,175$ ; Cholin-haltige Verbindungen:  $0,258 \pm 0,042$  und Glutamin/Glutamat:  $1,413 \pm 0,489$  (siehe Tabelle 4). Alle Angaben erfolgen als zu Kreatin relative Konzentration.

#### 3.2.2 $^1\text{H}$ -MRS der Nichtalkoholiker

##### 3.2.2.1 $^1\text{H}$ -MRS und HE-Schweregraduierung

###### *myo-Inositol*

1. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen der Basalganglien der Gruppen HE 0, HE 1 und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

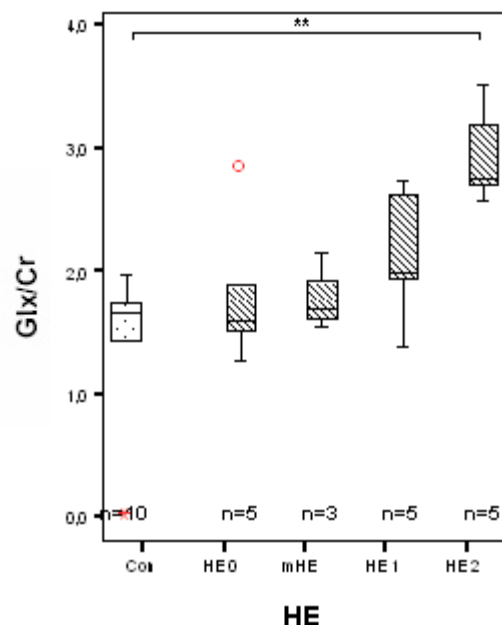
2. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen der Basalganglien und des Marklagers aller Nichtalkoholiker zusammengenommen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

3. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen des posterioren Marklagers der Gruppen HE 1 und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

###### *N-Acetyl-Aspartat*

1. Die relative N-Acetyl-Aspartat-Konzentration des Marklagers der Gruppen HE 1 ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test) und HE 2 ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) sind signifikant höher als die der Kontrollgruppe.

2. Die relative N-Acetyl-Aspartat-Konzentration des Marklagers aller untersuchten nichtalkoholischen Zirrhotiker zusammen ist signifikant höher als die der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).



**Abbildung 9: Nichtalkoholiker: Glutamin und Glutamat in den Basalganglien.** Boxplots und Mediane, Ausreißer sind als Kreise und Sterne gekennzeichnet. Die Patientengruppe HE 2 erreicht eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte relative Glutamin- und Glutamatkonzentration in den Basalganglien. (\*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)



### Cholin

1. Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien der Gruppen HE 1 und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (je  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

2. Die relative Cholin-Konzentration des Marklagers der Gruppe HE 1 ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

1. Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien aller Nichtalkoholiker zusammen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

### Glutamin / Glutamat

1. Die relativen Glutamin/Glutamat-Konzentration in den Basalganglien der Gruppe HE 2 ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

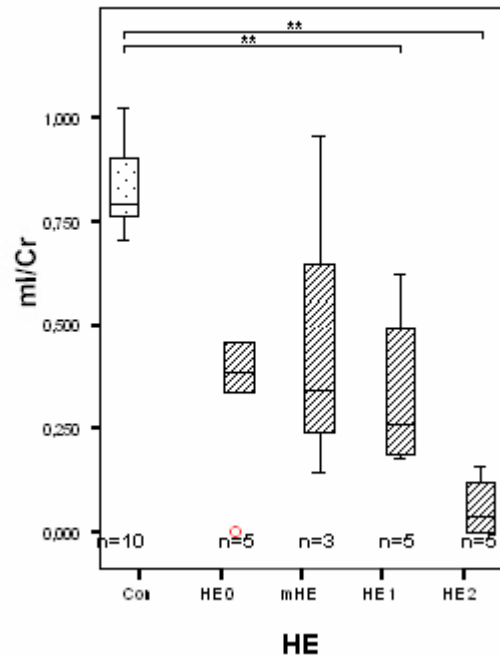
2. Die relativen Glutamin/Glutamat-Konzentrationen im Marklager der Gruppen HE 1 und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

3. Die relativen Glutamin/ Glutamat-Konzentrationen in den Basalganglien und im Marklager aller Nichtalkoholiker gemeinsam ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Basalganglien  $p < 0,05$ ; Marklager  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

### Korrelationen

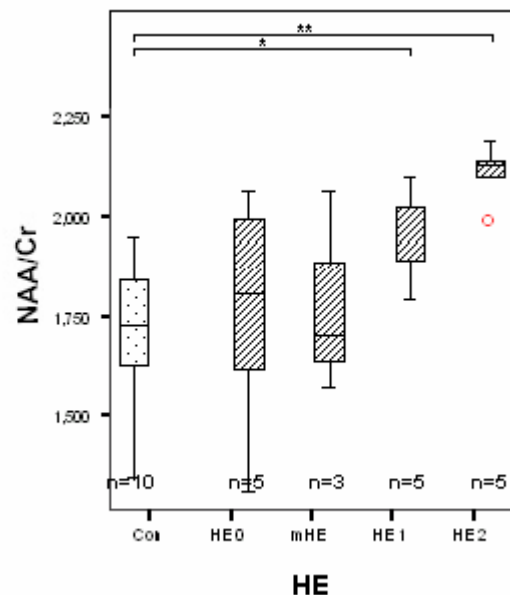
Bei Nichtalkoholikern findet sich eine gute positive signifikante Korrelation der relativen Konzentrationen in den Basalganglien von Glutamat/Glutamin ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,01$ ; Spearman-Rho) und myo-Inositol ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) mit der HE-Schwere der Patienten.

Die im Marklager von Nichtalkoholikern bestimmten relativen Konzentration von myo-Inositol ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho), N-Acetyl-Aspartat ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ; Spearman-Rho) und von Glutamat/Glutamin ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) korrelieren ebenfalls mittel bis gut mit der HE-Schwere der Patienten.



**Abbildung 10: Nichtalkoholiker: myo-Inositol im Marklager und HE-Schwere.** Boxplots und Mediane. Ausreißer sind als Kreise gekennzeichnet. Die Patientengruppen HE 1 und HE 2 erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduzierte relative Inositolkonzentration im Marklager.

(\*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)



**Abbildung 11: Nichtalkoholiker: N-Acetyl-Aspartat im Marklager und HE-Schwere.** Boxplots und Mediane. Ausreißer sind als Kreise gekennzeichnet. Die Patientengruppen HE 1 und HE 2 erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte relative NAA-Konzentration im Marklager.

(\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)

### 3.2.2.2 <sup>1</sup>H-MRS und Zirrhosegrad

#### Gruppenunterschiede

##### *myo-Inositol*

1. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen der Basalganglien der Gruppen Child-Pugh A und B (je  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test) sowie der Gruppe Child-Pugh C ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.

2. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen des posterioren Marklagers aller Patientengruppen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (Child-Pugh A  $p < 0,05$ ; Child-Pugh B und C  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

##### *N-Acetyl-Aspartat*

1. Die relative N-Acetyl-Aspartat Konzentration des Marklagers der Gruppe Child-Pugh C ist signifikant höher als die der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

##### *Cholin*

1. Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien der Gruppen Child-Pugh A und C sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (je  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

2. Die relative Cholin-Konzentration des Marklagers der Gruppe Child-Pugh B ist gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

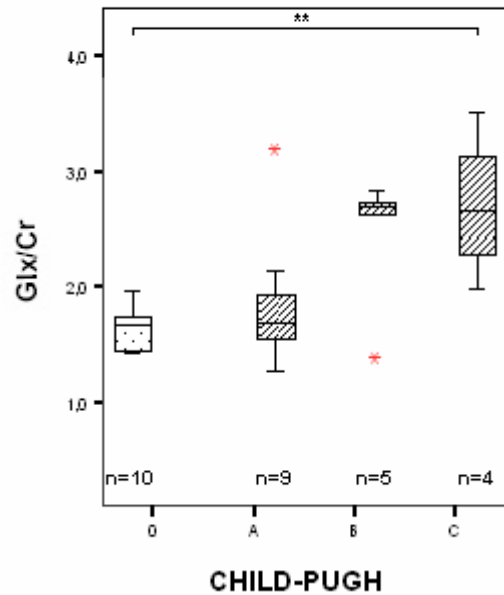
##### *Glutamin/Glutamat*

1. Die relative Glutamin/Glutamat-Konzentration in den Basalganglien der Zirrhosegruppe C ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

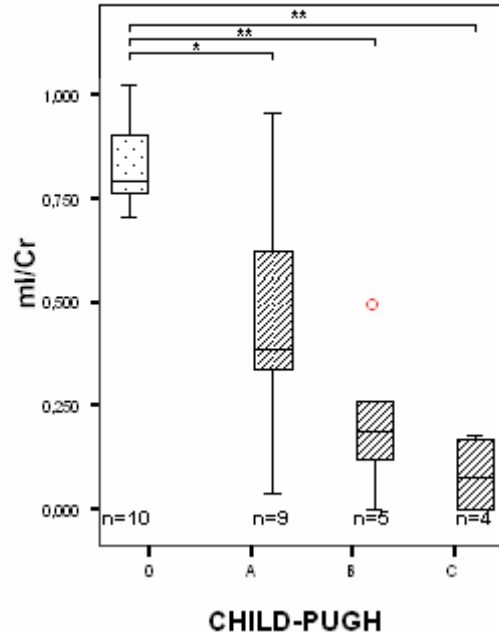
2. Die relativen Glutamin/ Glutamat-Konzentrationen im Marklager der Gruppen Child-Pugh B und C sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

#### Korrelationen

Innerhalb der Gruppe aller nichtalkoholischen Zirrhotiker finden sich mittlere bis gute Korrelationen für die relativen Konzentrationen in den Basalganglien von Cholin ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho), myo-Inositol ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,01$ ; Spearman-Rho) und Glutamin/Glutamat (Glx) ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) mit dem



**Abbildung 12: Nichtalkoholiker: Glutamin und Glutamat in den Basalganglien.** Boxplots und Mediane. Ausreißer sind als Sterne Kreise gekennzeichnet. Die Patientengruppe Child-Pugh C erreicht eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte relative Glutamin- und Glutamatkonzentration.



**Abbildung 13: Nichtalkoholiker: myo-Inositol im Marklager.** Boxplots und Mediane. Ausreißer sind als Kreise gekennzeichnet. Alle Zirrhosegruppen erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduzierte relative Inositolkonzentration im Marklager.

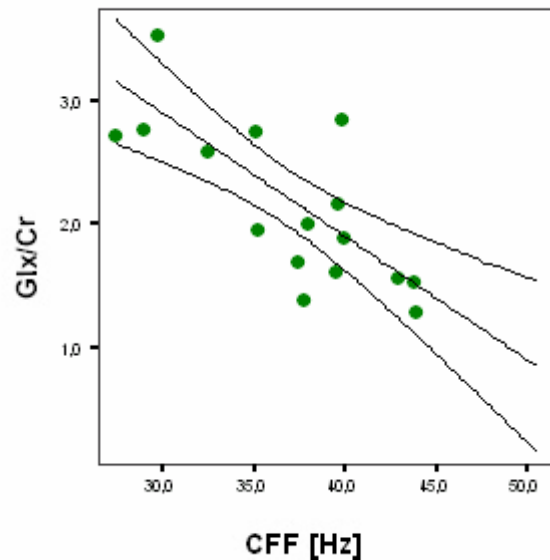
(\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)

Zirrhosegrad. Für das Marklager gilt dies für myo-Inositol ( $r=-0,59$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho) und Glutamin/Glutamat (Glx) ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).

### 3.2.2.3 $^1\text{H}$ -MRS und CFF

In der Gruppe der nichtalkoholischen Zirrhotiker findet sich für die Basalganglien eine mäßige bis gute signifikante Korrelation der CFF mit der relativen Konzentration von myo-Inositol ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho) und Glutamin/Glutamat ( $r=-0,67$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho).

Mit der CFF korrelieren weiterhin die im Marklager bestimmten relativen Konzentrationen von myo-Inositol ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho) sowie von NAA ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).



**Abbildung 14: Nichtalkoholiker: Glutamin und Glutamat in den Basalganglien und die CFF.** Lineare Regressionsgrade mit 95%-Vorhersageintervall für Mittelwerte. Signifikante Korrelation ( $r=-0,67$ ,  $p<0,01$ ; Spearman-Rho).

### 3.2.3 <sup>1</sup>H-MRS der Alkoholiker

#### 3.2.3.1 <sup>1</sup>H-MRS und HE-Schweregraduierung Gruppenunterschiede

##### *myo-Inositol*

1. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen der Basalganglien aller Gruppen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (HE 1 und 2 je  $p < 0,05$ ; HE 0 und mHE je  $0,01$  Mann-Whitney-Test).

2. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen des posterioren Marklagers aller Gruppen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (HE 0  $p < 0,05$ ; mHE, HE 1 und 2 je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

3. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen der Basalganglien und des posterioren Marklagers aller Gruppen zusammen sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

##### *N-Acetyl-Aspartat*

1. Die relative N-Acetyl-Aspartat-Konzentration des Marklagers der Gruppe mHE ist signifikant höher als die der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

##### *Cholin*

1. Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien der Gruppen HE 0, mHE und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (HE 0 und mHE je  $p < 0,01$ ; HE 2  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

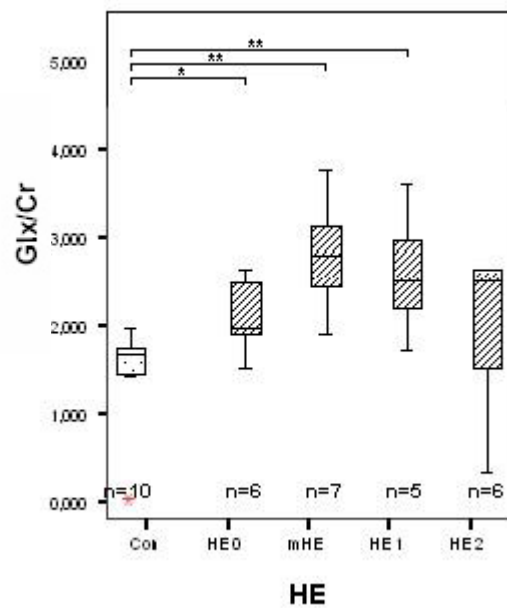
2. Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien aller Alkoholiker zusammen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

##### *Glutamin/Glutamat*

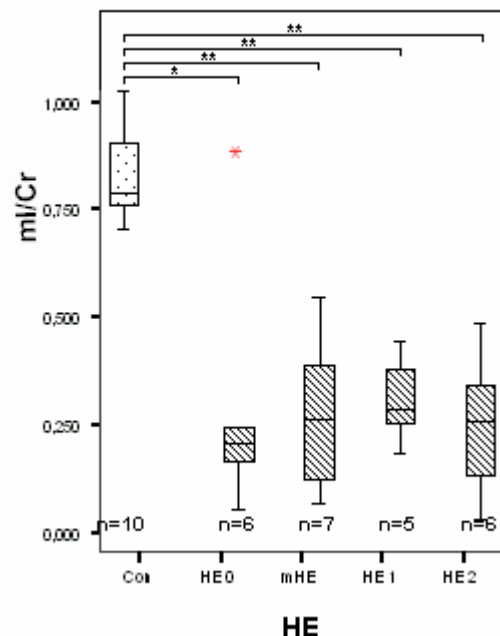
1. Die relativen Glutamin/Glutamat-Konzentration in den Basalganglien der Gruppen HE 0, mHE und HE 1 sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (HE 0  $p < 0,05$ ; mHE und HE 1 je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

2. Die relativen Glutamin/Glutamat-Konzentrationen im der Gruppen mHE, HE 1 und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (mHE und HE 2 je  $p < 0,05$ ; HE 1  $p < 0,01$  Mann-Whitney-Test).

3. Die relativen Glutamin/Glutamat-Konzentration in den Basalganglien und im



**Abbildung 15: Alkoholiker: Glutamin und Glutamat in den Basalganglien.** Boxplots und Mediane. Die Patientengruppen HE 0, mHE und HE 1 erreichen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte relative Glutamin- und Glutamatkonzentrationen.



**Abbildung 16: Alkoholiker: myo-Inositol im Marklager.** Boxplots und Mediane. Ausreißer sind als Sterne gekennzeichnet. Die Patientengruppen erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduzierte relative Inositolkonzentration im Marklager.

(\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)

Marklager aller Alkoholiker gemeinsam ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

### **Korrelationen**

In der Gruppe der Alkoholiker findet sich keine Korrelation einer relativen Metabolitenkonzentrationen mit der HE-Schwere.

### 3.2.3.2 <sup>1</sup>H-MRS und Zirrhosegrad

#### Gruppenunterschiede

##### *myo-Inositol*

1. Die relativen myo-Inositol-Konzentrationen der Basalganglien und des Marklagers aller Zirrhosegruppen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

##### *N-Acetyl-Aspartat*

1. Keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe

##### *Cholin*

1. Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien der Gruppen Child-Pugh A und C sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (je  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

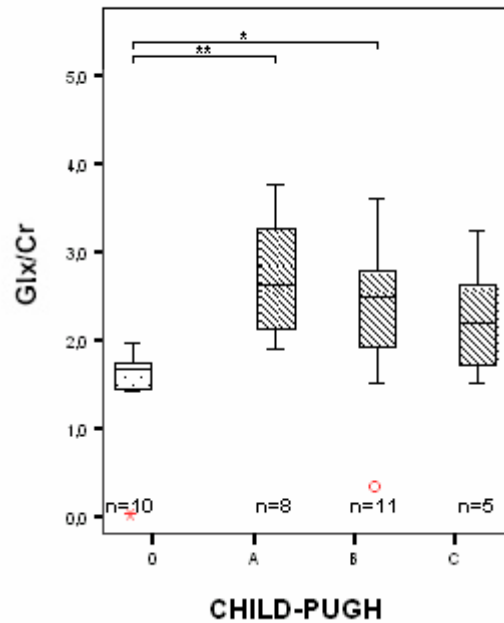
##### *Glutamin/Glutamat*

1. Die relative Glutamin/Glutamat-Konzentration in den Basalganglien der Zirrhosegruppen A und B sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Child-Pugh A  $p < 0,01$ ; Child-Pugh B  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

2. Die relativen Glutamin/Glutamat-Konzentration im Marklager aller Gruppen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Child-Pugh A  $p < 0,01$ ; Child-Pugh B und C  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

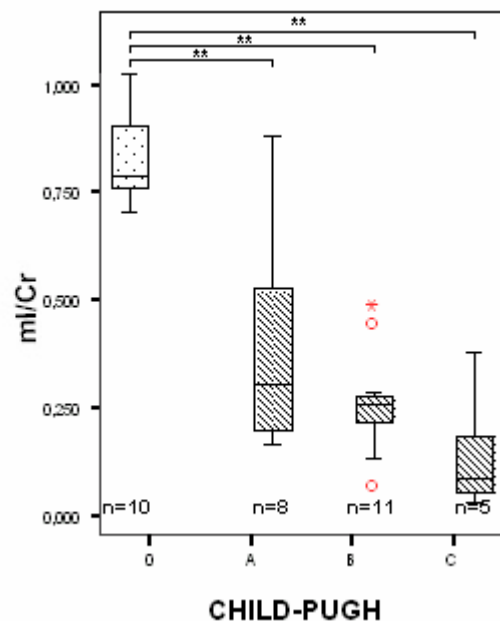
#### Korrelationen

In der Gruppe der alkoholischen Zirrhotiker findet sich eine mittlere positive Korrelation für Cholin ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) in den Basalganglien und eine mäßige negative Korrelation der relative Konzentration von myo-Inositol ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) im Marklager mit der Zirrhosegrad.



**Abbildung 17: Alkoholiker: myo-Inositol im Marklager.** Boxplots und Mediane, Ausreißer sind als Kreise und Sterne gekennzeichnet. Alle Zirrhosegruppen erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduzierte relative Inositolkonzentration im Marklager.

(\*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)

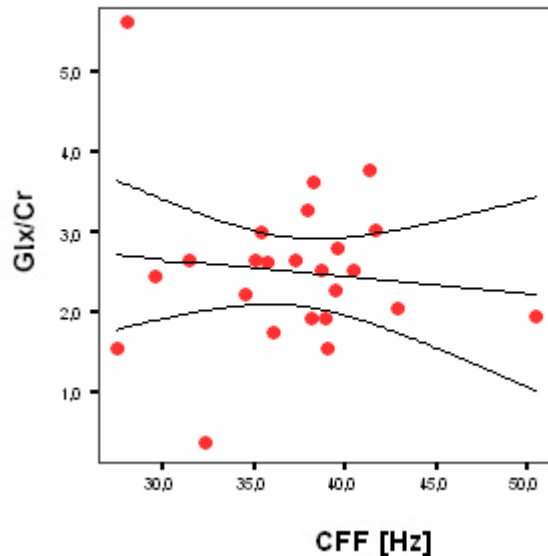


**Abbildung 18 Alkoholiker: myo-Inositol im Marklager.** Boxplots und Mediane, Ausreißer sind als Kreise und Sterne gekennzeichnet. Alle Zirrhosegruppen erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduzierte relative Inositolkonzentration im Marklager.

(\*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)

### 3.2.3.3 $^1\text{H}$ -MRS und CFF

In der Gruppe der alkoholischen Zirrhotiker korreliert keine der gemessenen relativen Konzentrationen mit der CFF.



**Abbildung 19: Alkoholiker: Glutamin und Glutamat in den Basalganglien.** Lineare Regressionsgrade mit 95%-Vorhersageintervall für Mittelwerte. Keine Korrelation.

### 3.2.4 Unterschiede der $^1\text{H}$ -MRS zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern

Die relativen Metabolitenkonzentrationen, die in der  $^1\text{H}$ -MRS bestimmt wurden zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern.

Keine der signifikanten Korrelationen der relativen Metabolitenkonzentrationen mit der HE-Schwere in der Gruppe der Nichtalkoholiker besteht auch bei den Alkoholikern.

Nur die negative Korrelation der relativen Konzentration von myo-Inositol im Marklager von nichtalkoholischen Patienten mit dem Zirrhosegrad findet eine Entsprechung bei den Alkoholikern. Bei ihnen besteht im Unterschied zu den Nichtalkoholikern eine positive Korrelation der relativen Colin-Konzentration in den Basalganglien mit dem Zirrhosegrad.

Keine der Korrelationen der relativen Metabolitenkonzentrationen mit der CFF in der Gruppe der Nichtalkoholiker findet sich bei den Alkoholikern wieder.

### 3.3 Die MTR

Die MTR in sechs zerebralen Regionen wurde bestimmt. Die Messwerte werden in diesem Kapitel gegen die HE-Schwere, den Zirrhosegrad und die CFF der Patienten aufgetragen. Die Messwerte von Nichtalkoholikern und Alkoholikern werden in dieser Reihenfolge vorgestellt. Die ausführlichen Messwerte sind in der Tabelle 10 des Anhangs aufgeführt.

#### 3.3.1 MTR der Kontrollgruppe

In den untersuchten Hirnarealen (Globus pallidus, Putamen, Thalamus, Caput nuclei caudati, posteriores Marklager und Pons) finden sich unterschiedliche MTRs. Die höchsten sind die des Pons ( $40,1\% \pm 1,5$ ) gefolgt vom Thalamus ( $39,4\% \pm 0,9$ ), dem posterioren Marklager ( $39,0\% \pm 1,5$ ), Globus pallidus ( $37,1\% \pm 1,6$ ), dem Caput nuclei caudati ( $36,5\% \pm 2,2$ ), sowie dem Putamen ( $35,9\% \pm 1,5$ ). (Alle Angaben der MTR in %)

#### 3.3.2 MTR der Nichtalkoholiker

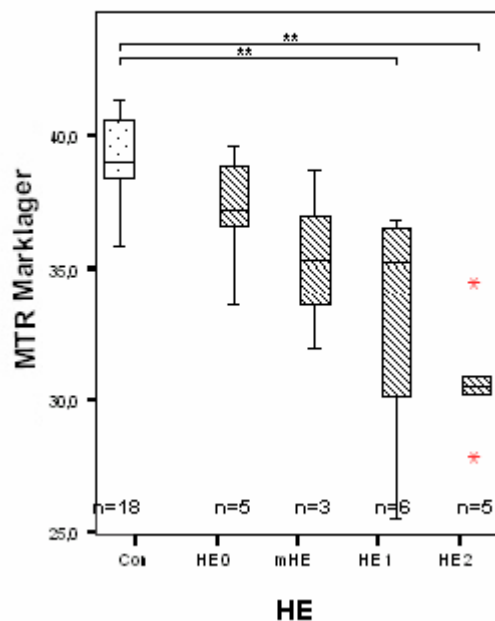
##### 3.3.2.1 MTR und HE-Schweregraduierung

###### Gruppenunterschiede

1. Die MTR der untersuchten Areale der Gruppe HE 0 unterscheiden sich nicht von denen der Kontrollgruppe.
2. Die MTR des Caput nuclei caudati der Gruppe mHE ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test).
3. Die MTR des Thalamus, des Pallidum, des Putamen, des Caput nuclei caudati und des posterioren Marklagers der Gruppen HE 1 und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).
4. Die MTR des Thalamus, des Pallidum, des Putamen, des Caput nuclei caudati und des posterioren Marklagers der nichtalkoholischen Zirrhotiker zusammengenommen sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

###### Korrelationen

Die MTR des Thalamus ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,01$ ; Spearman-Rho), des Pallidum ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho), des Putamen ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,01$ ; Spearman-Rho) und des posterioren Marklagers ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ; Spearman-Rho) korrelieren negativ mit der HE-Schwere.



**Abbildung 20: Nichtalkoholiker: MTR des posterioren Marklagers bei Gruppen steigender HE-Schwere.** Boxplots und Mediane, Ausreißer sind als Sterne gekennzeichnet. Die Patientengruppen HE 1 und HE 2 erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte MTR des posterioren Marklagers.

(\*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)



### 3.3.2.2 MTR und Zirrhosegraduierung

#### Gruppenunterschiede

1. Die MTR des Putamen ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), des Pallidum, des Caput nuclei caudati und des posterioren Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) der Gruppe Child-Pugh A sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

2. Die MTR des Putamen ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), des Thalamus und des posterioren Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) der Gruppe Child-Pugh B sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

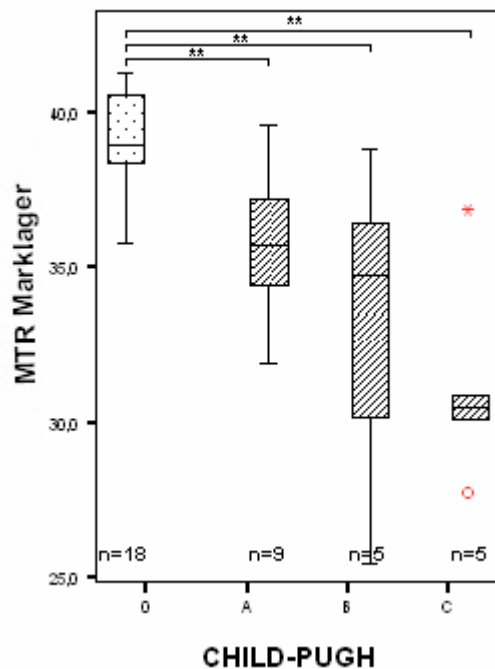
3. Die MTR des Thalamus ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), des Pallidum, des Putamen, des Caput nuclei caudati und des posterioren Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) der Gruppe Child-Pugh C sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

#### Korrelationen

Die MTR des Putamen ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) und des posterioren Marklagers ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) korrelieren negativ mit dem Zirrhosegrad.

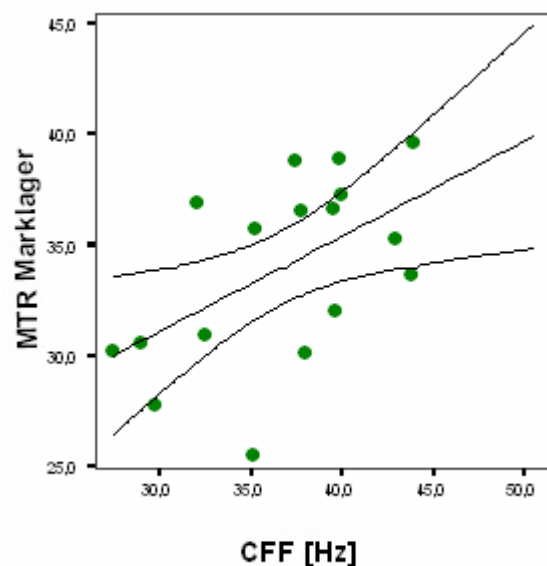
### 3.3.2.3 MTR und CFF

Die MTR des Putamen ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) und des posterioren Marklagers ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho) korrelieren positiv mit der CFF.



**Abbildung 21: Nichtalkoholiker: MTR des posterioren Marklagers bei Gruppen steigenden Zirrhosegrades.** Boxplots und Mediane, Ausreißer sind als Kreise und Sterne gekennzeichnet. Die Patientengruppen erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte MTR des posterioren Marklagers.

(\*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)



**Abbildung 22: Nichtalkoholiker: CFF und MTR des Marklagers.** Lineare Regression mit 95% Vorhersageintervall für den Mittelwert. Es findet sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ; Spearman-Rho).

### 3.3.3 MTR der Alkoholiker

#### 3.3.3.1 MTR und HE-Schweregraduierung Gruppenunterschiede

1. Gegenüber der Kontrollgruppe sind in der Gruppe HE 0 erniedrigt: Die MTR des Thalamus ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), des Pallidum, des Putamen und des posterioren Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

2. Die MTR des Pons und des Thalamus der Gruppe mHE ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), ebenso die MTR des Pallidum, des Caput nuclei caudati und des posterioren Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

3. Die MTR des Thalamus, des Pallidum, des Putamen, des Caput nuclei caudati und des posterioren Marklagers der Gruppen HE 1 und HE 2 sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test).

4. Die MTR des Pons ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), des Thalamus, des Pallidum, des Putamen, des Caput nuclei caudati und des posterioren Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) der alkoholischen Zirrhotiker zusammengenommen sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

#### Korrelationen

Die MTR keiner der untersuchten Areale korreliert mit der HE-Schweregraduierung.

#### 3.3.3.2 MTR und Zirrhosegrad

##### Gruppenunterschiede

1. Die MTR des Caput nuclei caudati ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), des Thalamus, Pallidum, des Putamen und des posterioren Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) der Gruppe Child-Pugh A sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

2. Die MTR des Thalamus ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test), des Pallidum, des Putamen, des Caput nuclei caudati und des Marklagers (je  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) der Gruppe Child-Pugh B sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

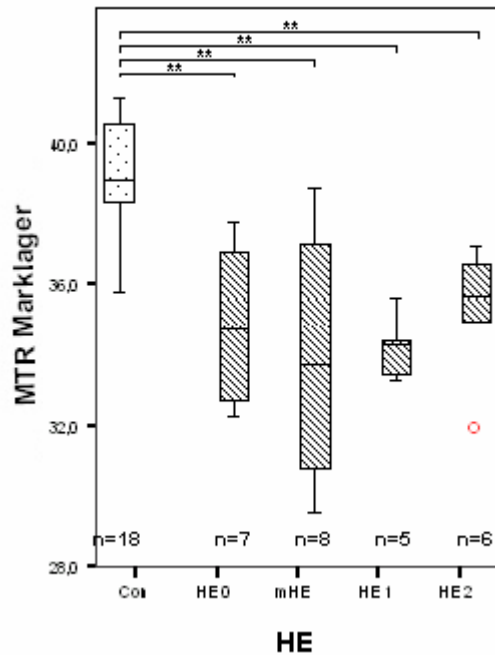


Abbildung 24: Alkoholiker: MTR des posterioren Marklagers bei Gruppen steigender HE-Schwere. Boxplots und Mediane, Ausreißer sind als Kreise gekennzeichnet. Alle Patientengruppen erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte MTR des posterioren Marklagers.

(\*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)

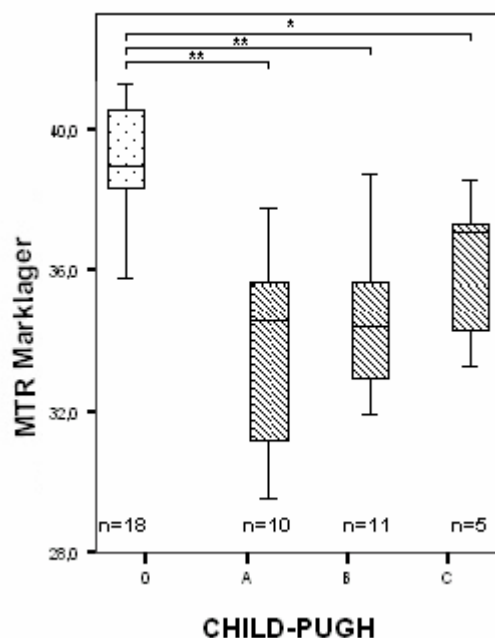


Abbildung 25: Alkoholiker: MTR des posterioren Marklagers bei Gruppen steigenden Zirrhosegrades. Boxplots und Mediane. Die Patientengruppen erreichen eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte MTR des posterioren Marklagers.

(\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test)

3. Die MTR des Pallidum, des Marklagers (je  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-Test) und des Putamen ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test) der Gruppe Child-Pugh C sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

### Korrelationen

Die MTR keiner der untersuchten Areale korreliert mit dem Zirrhosegrad.

### 3.3.3.3 MTR und CFF

Die MTR keiner der untersuchten Areale korreliert mit der CFF.

### 3.3.4 Unterschiede der MTR zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern

Die MTR-Werte der untersuchten Areale weisen keinen Unterschied zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern auf.

Keine der bei Nichtalkoholikern bestehenden Korrelationen der MTR mit den Einflussgrößen lässt sich bei Alkoholikern nachvollziehen.

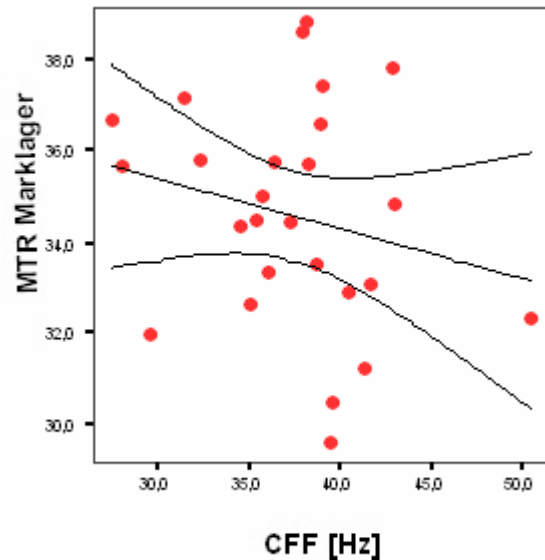


Abbildung 26: Alkoholiker: CFF und MTR des Marklagers bei Alkoholikern. Lineare Regression mit 95% Vorhersageintervall für den Mittelwert. Es besteht keine Korrelation.

### 3.4 Der ADC

Der ADC von Pons, Thalamus und posteriorem Marklager wurde bestimmt. Die Messwerte werden im folgenden gegen die HE-Schwere, den Zirrhosegrad und die CFF der Patienten korreliert. Unterschiede zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern werden dargelegt. Alle Angaben des ADC sind in  $10^{-5} \text{mm}^2/\text{sec}$ .

#### 3.4.1 ADC der Kontrollgruppe

Der höchste ADC konnte in der Kontrollgruppe im posterioren Marklager gemessen werden ( $93,1 \pm 15,7$ ). Dem folgten der ADC im Thalamus ( $81,8 \pm 4,7$ ) und der im Pons ( $74,2 \pm 4,4$ ).

#### 3.4.2 ADC der Nichtalkoholiker

##### 3.4.2.1 ADC und HE-Schwere

###### Gruppenunterschiede

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede der Patientengruppen gegenüber der Kontrollgruppe.

###### Korrelationen

Der ADC des posterioren Marklagers korreliert mäßig positiv mit der HE-Schwere ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).

##### 3.4.2.2 ADC und Zirrhosegrad

Unterschiede des ADC gegenüber der Kontrollgruppe und Korrelationen mit dem Zirrhosegrad finden sich nicht.

##### 3.4.2.3 ADC und die CFF

Der ADC des Marklagers korreliert mittelgut negativ mit der CFF ( $r=-0,56$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).

#### 3.4.3 ADC der Alkoholiker

##### 3.4.3.1 ADC und HE-Schwere

###### Gruppenunterschiede

Es findet sich ein signifikanter Anstieg des ADC des Marklagers und des Thalamus der Patientengruppe HE 1 gegenüber der Kontrollgruppe ( $p<0,05$ ; Mann-Whitney-Test).

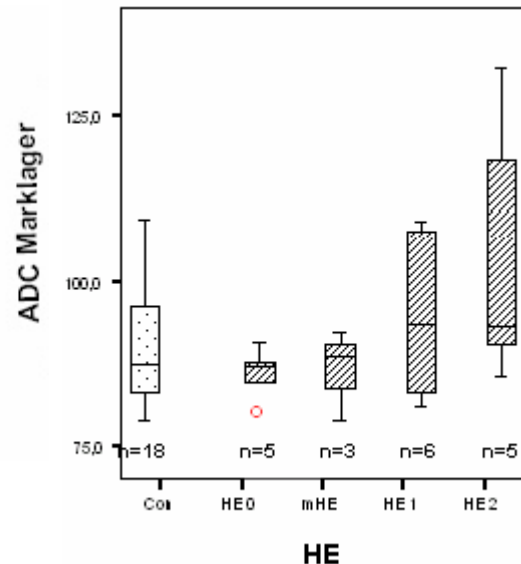


Abbildung 27: Nichtalkoholiker: ADC des Marklagers und HE-Schwere. Boxplots und Mediane. Ausreißer sind als Kreise gekennzeichnet. Mit steigender HE-Schwere finden sich höhere ADC-Messwerte im Marklager.

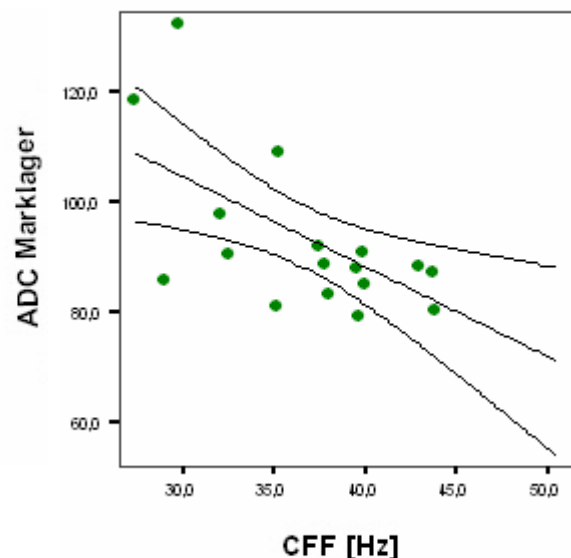


Abbildung 28: Nichtalkoholiker: CFF und ADC des Marklagers. Lineare Regression mit 95% Vorhersageintervall für den Mittelwert. Es findet sich eine signifikante Korrelation ( $r=-0,56$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).

### Korrelationen

Der ADC des Pons korreliert mäßig positiv mit der HE-Schwere ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).

#### 3.4.3.2 ADC und Zirrhosegrad

Unterschiede des ADC gegenüber der Kontrollgruppe und Korrelationen mit dem Zirrhosegrad finden sich nicht.

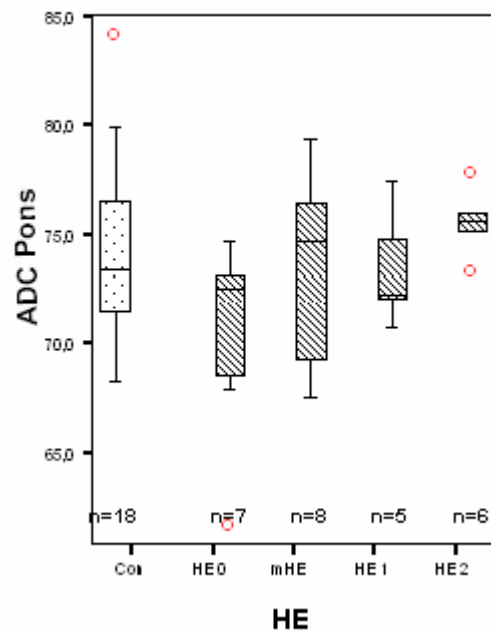
#### 3.4.3.3 ADC und die CFF

Der ADC des Pons korreliert mittelgut negativ mit der CFF ( $r=-0,55$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho).

### 3.4.4 Unterschiede des ADC zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern

Zwischen den ADC-Werten aller Alkoholiker und aller Nichtalkoholiker findet sich kein signifikanter Unterschied.

Während sich bei Nichtalkoholikern ein Anstieg des ADC des Marklagers mit zunehmend pathologischen CFF-Werten und HE-Graden findet, gilt dies bei Alkoholikern davon abweichend für den pontinen ADC.



**Abbildung 29: Alkoholiker: ADC des Pons bei Gruppen steigender HE-Schwere.** Boxplots und Mediane. Ausreißer sind als Kreise gekennzeichnet. Kein Unterschied der Patientengruppen gegenüber der Kontrollgruppe.

### 3.5 1H-MRS, MTR und ADC: Korrelation der Kontrollgrößen

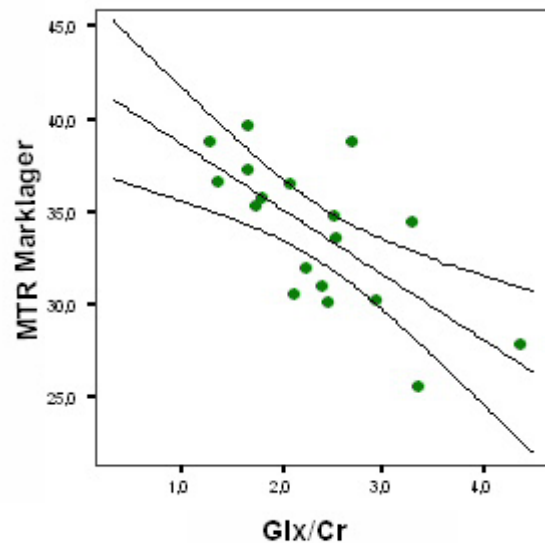
#### 3.5.1 Nichtalkoholiker

##### 3.5.1.1 Marklager

Die MTR des Marklagers korreliert gut negativ mit der relativen Glx-Konzentration ( $r=-0,68$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho). Positive Korrelation besteht für die MTR und Cholin ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho) und myo-Inositol ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).

Der ADC des Marklagers korreliert mit keiner der anderen Kontrollgrößen.

Es besteht darüber hinaus eine gute negative Korrelation der relativen Konzentrationen von myo-Inositol und Glx ( $r=-0,62$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho).



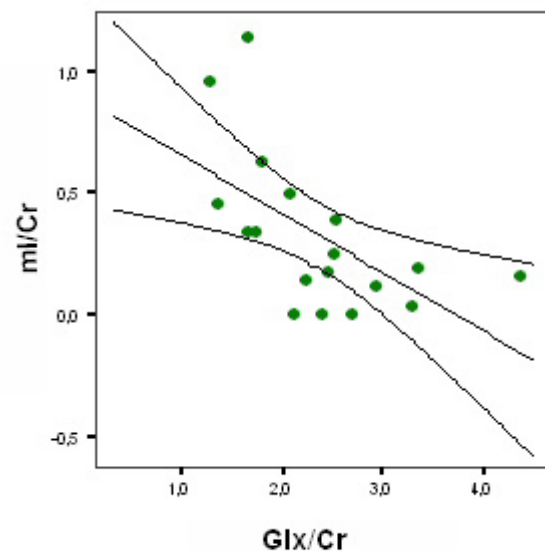
**Abbildung 30: Nichtalkoholiker: MTR und Glx/Cr des Marklagers.** Lineare Regression mit 95% Vorhersageintervall für den Mittelwert. Es findet sich eine signifikante Korrelation ( $r=-0,68$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho).

##### 3.5.1.2 Basalganglien und Thalamus

Die MTRs von Thalamus, Pallidum, Putamen und Caput nuclei caudati korrelieren eng. Die MTR aller vier Regionen korreliert gut positiv mit der relativen myo-Inositolkonzentration der Basalganglien. Die MTR des Thalamus, des Pallidum und des Putamen korreliert gut negativ mit der relativen Glx-Konzentration. Die MTR des Putamen korreliert mittelgut positiv mit der relativen Cholin-Konzentration der Basalganglien.

Der ADC des Thalamus korreliert mit keiner der in den Basalganglien bestimmten Kontrollgrößen.

Die relative myo-Inositolkonzentration korreliert mittelgut positiv mit der Cholin-Konzentration ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).



**Abbildung 31: Nichtalkoholiker: myo-Inositol und Glx/Cr des Marklagers.** Lineare Regression mit 95% Vorhersageintervall für den Mittelwert. Es findet sich eine signifikante Korrelation ( $r=-0,62$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho).

##### 3.5.1.3 Pons

MTR und ADC des Pons korrelierten nicht.

#### 3.5.2 Alkoholiker

##### 3.5.2.1 Marklager

Die MTR und der ADC des Marklagers bei Alkoholikern korrelieren mit keiner weiteren in Marklager bestimmten Kontrollgröße.

Die relative myo-Inositolkonzentration im Marklager von Alkoholikern korreliert mit keiner anderen bestimmten Kontrollgröße.

Die relative NAA-Konzentration korreliert mäßig gut positiv mit der relativen Cholin-Konzentration ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).

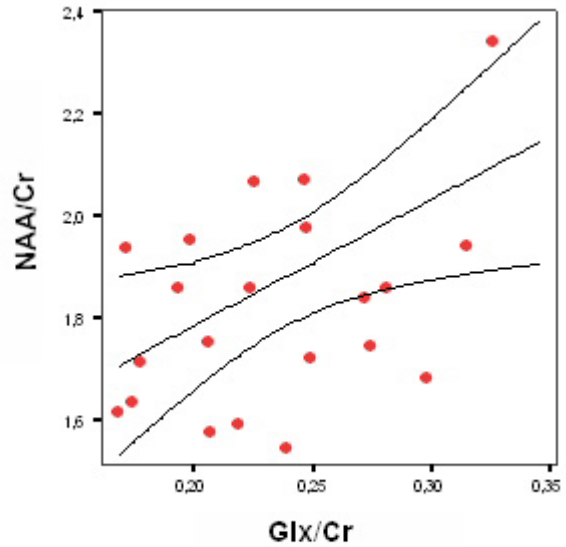
### 3.5.2.2 Basalganglien und Thalamus

Die MTRs von Thalamus, Pallidum, Putamen und Caput nuclei caudati korrelieren mittelgut bis gut. Die MTR des Thalamus korreliert mäßig gut negativ mit der relativen Glx-Konzentration.

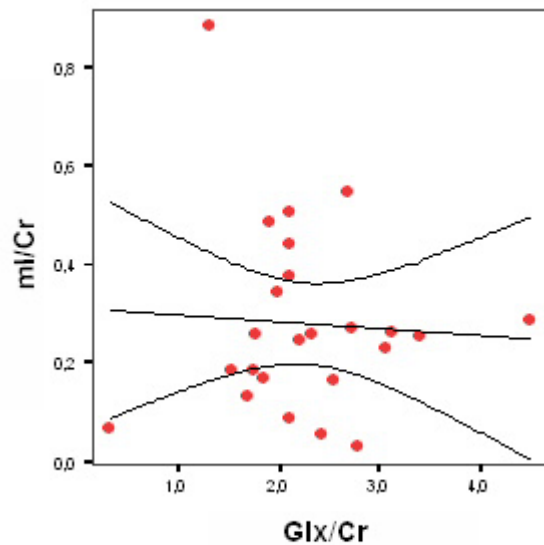
Der ADC des Thalamus korreliert mit keiner der in den Basalganglien bestimmten Kontrollparametern.

### 3.5.2.3 Pons

MTR und ADC des Pons korrelierten nicht.



**Abbildung 32: Alkoholiker: NAA gegen Cho des Marklagers.** Lineare Regression mit 95% Vorhersageintervall für den Mittelwert. Es findet sich eine signifikante Korrelation ( $r=0,50$ ;  $p<0,05$ ; Spearman-Rho).



**Abbildung 33: Alkoholiker: myo-Inositol und Glx/Cr des Marklagers.** Lineare Regression mit 95% Vorhersageintervall für den Mittelwert. Es findet sich keine Korrelation.





## 4.1 Allgemeine Anmerkungen

### 4.1.1 Vergleichbarkeit der Gruppen

Hinsichtlich des Alters waren die Kontrollgruppe, die Gruppe der Patienten mit nichtalkoholischer Zirrhose und die Gruppe der Patienten mit alkoholischer Zirrhose vergleichbar.

Die Geschlechterverteilung wies Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen auf. Zehn der 18 Personen der Kontrollgruppe (56%) waren Frauen, in der Gruppe der nichtalkoholischen Zirrhotiker waren es acht von 26 (31%) und in der Gruppe der alkoholischen Zirrhotiker fünf von 19 (26%).

Während es in den Patientengruppen keinen signifikanten Altersunterschied zwischen Männern und Frauen gab, waren die Frauen der Kontrollgruppe signifikant älter als die Männer (♀:  $66,5 \pm 5,0$  ♂:  $47,0 \pm 13,3$ ).

### 4.1.2 Wechselwirkungen zwischen den Einflussgrößen

Die Faktoren HE-Schwere, Zirrhoseschwere und CFF sind in pathogenetischer und technischer Hinsicht voneinander nicht unabhängig. Pathophysiologische Modelle zu den zerebralen Folgen einer Leberzirrhose wurden bereits in der Einleitung vorgestellt. (siehe Abschnitt 1.9) Stärkere Einbußen der hepatischen Metabolisierungsleistung gehen mit schlechteren kognitiven Leistungen einher. Dies spiegelt sich in der Korrelation der Zirrhoseschwere mit der HE-Schwere ( $r=0,47$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho) und mit der CFF ( $r=0,43$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho) innerhalb des im Klinikalltag rekrutierten Patientenkollektives wider. Es finden sich darin nur wenige Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und niedrigem HE Grad oder schwacher hepatischer Dysfunktion bei schwerer Enzephalopathie.

Darüber hinaus geht die HE-Schwere in die Bestimmung des Child-Pugh Scores zu einem fünftel mit ein, der Faktor „Zirrhosegrad“ ist also *per se* HE-Schwere gewichtet. (siehe Abschnitt 2.3)

Die Wechselwirkungen auf Ebene des Studiendesigns und der Pathogenese lassen eine klare Trennung dieser beiden in die Auswertung eingegangenen Einflussgrößen nicht zu. Dazu bedürfte es Patientengruppen ausreichender Größe, die sich nur in einem der Einflussparameter unterscheiden.

Die CFF ist ein quantitatives Maß eines Aspektes der Enzephalopathie und korreliert eng ( $r=-0,837$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho) mit der HE-Schwere.

## 4.2 Übersicht der untersuchten Areale

### 4.2.1 Das Striatum

Das Striatum setzt sich aus dem medial der Capsula interna gelegenen Nucleus caudatus und dem lateral davon gelegenen Putamen zusammen. Histologisch finden sich ringförmige Zellansammlungen, die von Faserbündeln getrennt werden.

Das Striatum erhält Afferenzen vor allem aus dem ipsilateralen Kortex, und zwar aus fast allen Arealen, sowie aus dem kontralateralen Gyrus praecentralis. Weitere Afferenzen kommen aus dem Nucleus raphe dorsalis, dem Locus coeruleus, der Substantia nigra und Kernen des Thalamus.

Efferenzen des Striatum an den Kortex sind nicht beschrieben, es finden sich jedoch Efferenzen an die Substantia nigra und den Globus pallidus.

Das Striatum spielt eine entscheidende Rolle im extrapyramidal motorischen System, wobei ihm vor allem eine die Motorik inhibierende Funktion zugeschrieben wird.

### 4.2.2 Der Globus pallidus (Das Pallidum)

Das Pallidum liegt medial des Putamen und lässt sich in Globus pallidus medialis, Globus pallidus lateralis und das Pallidum ventrale untergliedern, das von der vorderen Kommissur abgeteilt wird. Histologisch finden sich große, multipolare Neurone mit wenig verzweigten Dendriten.

Das Pallidum erhält keine bekannten Afferenzen aus dem Kortex, wohl aber aus dem Striatum, und dem Nucleus subthalamicus. Sensorische und sensible Afferenzen erreichen das Pallidum aus dem Thalamus.

Auch Efferenzen an den Kortex fehlen. Efferent ist das Pallidum via Ansa lenticularis mit dem Nucleus der Area H, der Zona incerta, den Nuclei ventroralis und lateropolaris Thalami und via Fasciculus lenticularis mit der Area H verbunden. Weitere Efferenzen bestehen an die Substantia nigra, den Nucleus ruber, die Formatio reticularis und den Nucleus olivaris caudalis.

Dem Pallidum wird eine die Motorik steigernde Funktion zugeschrieben. Bei beidseitiger Zerstörung kommt es zu einem Verlust an motorischer Geschicklichkeit und zu Bewegungsarmut.

### 4.2.3 Der Thalamus

Der Thalamus liegt im dorsalen Dienzephalon medial der Capsula interna. Nach medial wird er durch den dritten Ventrikel begrenzt. Er zerfällt histologisch in eine Fülle von Unterkernen, die sich nach funktionellen Kriterien grob unterteilen lassen: Die spezifischen sensorischen Relaiskerne des Thalamus leiten sensorische Afferenzen an die primären sensorischen Felder des Neokortex weiter. Diese sind das Corpus geniculatum laterale (Sehbahn), das Corpus geniculatum mediale (Hörbahn) und der Nucleus ventrobasalis (Somatischer Sinn). Der motorische Kortex empfängt Efferenzen des Pallidum und des Kleinhirns via Nucleus ventralis anterior und ventralis lateralis. Diese werden als sekundäre Relaiskerne bezeichnet. Die dritte Klasse thalamischer Zellgruppen bilden die Assoziationskerne: der Nucleus medialis dorsalis (assoziiert mit dem Frontalhirn) und der Nucleus lateralis (in Verbindung mit dem Kortex der Lobi parietalis, occipitalis und temporalis). Der Nucleus anterior thalami ist der einzige der vierten, limbischen, Gruppe. Er gehört zum Papez-Leitungsbogen und erhält Fasern des Corpus mamillare und des Fornix, während seine Efferenzen in den Gyrus cinguli ziehen. Die unspezifischen Kerne des Thalamus, Nuclei intralaminare,

periventriculares und der Nucleus reuniens erhalten Efferenzen des Kortex, des Kleinhirns und des Hirnstamms und projizieren auf fast alle neokortikalen Areale.

Klinisch gehen Läsionen des Thalamus (z.B. Thalamusinfarkte) mit kontralateralen Hemiparesen, spontanen Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Abasie, Hyperkinesien, und einer homonymen Hemianopsie einher.

#### **4.2.4 Der Pons**

Der Pons liegt im Hirnstamm und schließt sich kranial an die Medulla oblongata an. Nach cranial geht er in den Pedunculus cerebellaris medius über. Der dorsale Anteil des Pons, das Tegmentum, enthält die Ursprungs- und Endkerne der Nervi trigeminus, abducens, facialis und vestibulocochlearis sowie die pontinen Anteile der Formatio reticularis. Der ventrale Anteil enthält die quer verlaufenden Fasern der Großhirn-Brücken-Kleinhirnbahn und längs verlaufenden Fasern kortikalen Ursprungs, wie der Pyramidenbahn. Darin eingebettet liegen die Brückenkerne.

Klinische Bedeutung kommt dem Pons vor allem als Sitz von Anteilen der Formatio reticularis zu, deren Funktion mit Steuerung von Wachheit, Aufmerksamkeit, dem Gleichgewicht und der inneren Homöostase umrissen werden kann. Ihre Zerstörung auf pontiner Ebene führt zu irreversiblen Koma. Läsionen der Hirnnervenkerne und der ab- und aufsteigenden Bahnen führen zu motorischen und sensiblen Einbußen.

#### **4.2.5 Das posteriore Marklager**

Das okzipitale Marklager parietal der primären Sehrinde wurde untersucht. Die umgebenden kortikalen Areale lassen sich visuellen Assoziationsfeldern zuordnen. Histologisch besteht das Marklager vor allem aus stark myelinisierten Axonen und Glia. Funktionell lassen sich im Marklager Assoziationsfasern, Projektionsbahnen und Kommissurfasern unterscheiden. [92, 93]

## 4.3 Die <sup>1</sup>H-MRS

### 4.3.1 Einfluss von Geschlecht und physiologischem Altern auf die <sup>1</sup>H-MRS

Widersprüchliche Veränderungen der absoluten und relativen Metabolitenkonzentrationen in der Protonen-Magnetresonanztomographie im Rahmen des physiologischen Altersprozesses wurden veröffentlicht. Unterschiede der verwendeten Geräte, Sequenzen, der untersuchten Areale und der Datenverarbeitung erschweren den Vergleich.

#### 4.3.1.1 Physiologisches Altern in der <sup>1</sup>H-MRS

##### **N-Acetylaspartat**

Die Konzentrationen von NAA, Cholin, myo-Inositol und Kreatin wurden in mehreren Publikationen als altersunabhängig beschrieben [94, 95].

Abweichend davon wurde über einen globalen Verlust an NAA/Cr bei physiologischem Altern berichtet [96-101], dieser wurde teils auf einen Anstieg des Kreatins zurückgeführt [99]. Auch für den Hippokampus wurden reduzierte NAA-Konzentrationen mit steigendem Alter gefunden [102]. Der NAA-Verlust wurde dabei durchgehend als Reduktion neuronaler Vitalität gedeutet.

##### **Kreatin**

Altersunabhängige Kreatinkonzentrationen wurden publiziert [100], ebenso wie mit dem Alter steigende Konzentrationen [99].

##### **Cholin**

Über verschiedene Altersgruppen hinweg stabile Cholin-Konzentration wurden veröffentlicht [100, 103].

Für die frontale graue Substanz wurden stabile NAA-Konzentrationen, sowie ein Anstieg von Kreatin, Cholin und myo-Inositol mit steigendem Alter publiziert [99].

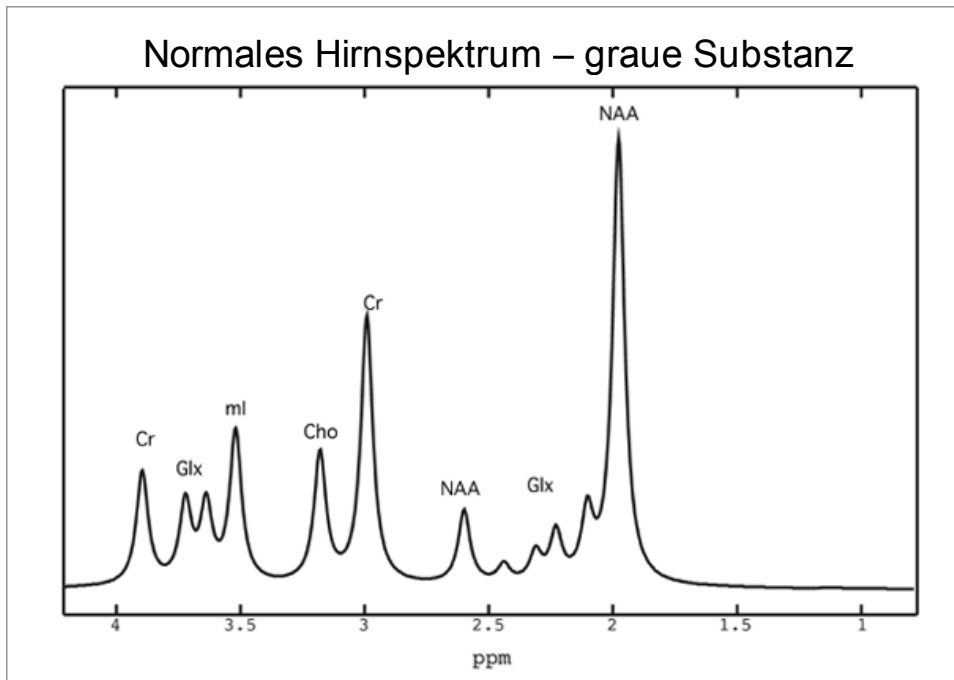
#### 4.3.1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der <sup>1</sup>H-MRS

Es bestehen Übereinstimmungen zwischen den bei Männern und Frauen bestimmten Metabolitenkonzentrationen von mI, Cho, NAA und Glx [98, 104].

Die Kontrollgruppe (n=10) der vorliegenden Studie weist keine Altersabhängigkeit der in der <sup>1</sup>H-MRS bestimmten Metabolitenkonzentrationen der Basalganglien, des Thalamus sowie des posterioren Marklagers auf. Darüber hinaus besteht kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe, so dass Unterschiede in den Ergebnissen der <sup>1</sup>H-MRS nicht altersbedingt erklärt werden können. Männer und Frauen der Kontrollgruppe weisen keinen Unterschied der in der <sup>1</sup>H-MRS bestimmten relativen Metabolitenkonzentrationen auf.

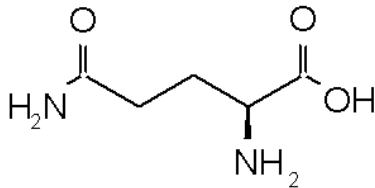
### 4.3.2 Übersicht über die Metaboliten in der $^1\text{H}$ -MRS

Mit Hilfe der  $^1\text{H}$ -MR-Spektroskopie zerebralen Gewebes lassen sich bei geeigneten Messmethoden bis zu zwanzig Peaks nachweisen, von denen jeweils einer oder mehrere einem Metaboliten zugeordnet werden können. Die wichtigsten davon werden hier kurz erläutert.

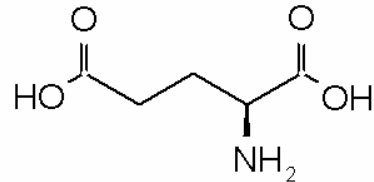


**Abbildung 34: Normales  $^1\text{H}$ -MRS Spektrum der grauen Substanz.** Die Konzentrationen werden als Verhältnis zur Kreatinkonzentration (*Cr*) berechnet. *Glx*: Glutamin und Glutamat. *ml*: myo-Inositol. *Cho*: Cholin. *NAA*: N-Acetylaspartat.

**Glutamin und Glutamat (Glx;  $\alpha$ : 3,77 ppm;  $\beta$ : 2,1-2,5 ppm)**



**Abbildung 35: Glutamin**



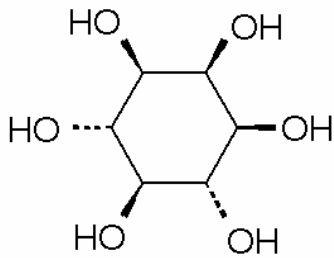
**Abbildung 36: Glutamat**

Aufgrund ihrer Überlagerungen werden die Resonanzen von Glutamin und Glutamat, die bei Feldstärken unter 3 T nicht aufzulösen sind, zum Multipllett Glx zusammengefasst. Während die Protonen der  $\beta$ CH<sub>2</sub>- und der  $\gamma$ CH<sub>2</sub>-Gruppen Peaks produzieren, die sich im Bereich von 2,0 bis 2,45 ppm überlagern, stellen sich die Protonen am  $\alpha$ C zwischen 3,6 und 3,8 ppm dar. Bei 2,45 ppm lässt sich die Resonanz aus der  $\beta$ CH<sub>2</sub>-Gruppe des Glutaminmoleküls als Einzelpeak abgrenzen. Innerhalb dieser Bereiche finden sich auch die Resonanzlinien der Glucose und der GABA ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure), die unter normalen Bedingungen nicht abgrenzbar sind.

Glutamat ist ein wichtiger Metabolit von Neuronen und hat eine zentrale Funktion als Neurotransmitter. Erhöhte Konzentrationen von Glutamin werden bei Gliosen beobachtet [105, 106]. In-vitro Untersuchungen an Zellkulturen ergaben, dass Astrozyten Laktat, Glutamin, Ziträt und Alanin freisetzen. Glutamin aus der Glia ist Vorstufe des in Neuronen synthetisierten GABA [107], das, wie auch Glutamat, in Gliazellen wieder zu Glutamin transaminiert wird. Über die astrozytäre Glutaminsynthetase läuft der Hauptentgiftungsweg zerebralen Ammoniaks

Veröffentlichungen zur hepatischen Enzephalopathie zufolge steigen die zerebralen Konzentrationen von Glutamin und Glutamat mit zunehmender HE-Schwere messbar an [59, 108, 109].

**myo-Inositol (mI; 3,56 ppm)**

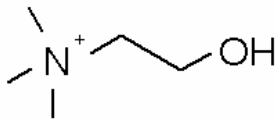


**Abbildung 37: Inositol**

Der Inositol-Peak (mI) bei 3,56 ppm setzt sich zum größten Teil aus der Resonanz der Protonen des myo-Inositols (mI) zusammen. Bei guter Wasserunterdrückung kann ein weiterer kleinerer Peak bei 4,06 ppm abgegrenzt werden. Myo-Inositol wird eine wichtige Rolle als Osmoregulator zugeschrieben. Im Gehirn des Neugeborenen sind die Konzentrationen des Inositols zunächst relativ hoch, wobei im Verlauf der Hirnreifung eine der NAA-Zunahme gegenläufige mI-Abnahme zu beobachten ist [110].

Bei Gesunden sind die relativen Konzentrationen in der weißen Substanz größer als in der grauen [109]. Eine Plasmahypoosmolarität geht mit einem myo-Inositol-Verlust einher [60], M. Alzheimer mit einem Anstieg der relativen Konzentration dieses Metaboliten [111]. Abfallende myo-Inositol-Konzentrationen bei Zirrhose in Korrelation mit steigendem HE-Grad wurden beschrieben [109]. Die Abnahme der relativen Konzentration des myo-Inositols bei hepatischer Enzephalopathie wurde als Reaktion auf den pathologisch hohen osmotischen Druck durch Anstieg der Konzentration des Glutamin und Glutamats interpretiert [59, 112].

### Cholin (Cho; 3,22 ppm)



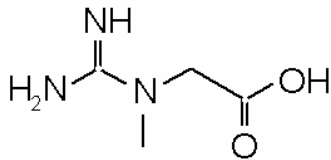
**Abbildung 38:** *Cholin*

Der Cholin-Peak setzt sich überwiegend aus den Resonanzen von Phosphatidylcholin und Sphingomyelin zusammen, beides sind wesentliche Membranbestandteile [113]. Freies Cholin und Azetylcholin tragen weniger als 5% zu dem Signal bei [114]. Die primären Phospholipide haben, sobald sie fest in der Plasmamembran gebunden sind, aufgrund ihrer dann zu kurzen T<sub>2</sub>-Relaxationszeit keinen Anteil am <sup>1</sup>H-MRS-Signal. Deshalb trägt zum Signal nur der Anteil an Cholin enthaltenden Verbindungen bei, der gerade an Membranauf- oder Membranabbauvorgängen beteiligt ist, also frei im Zytoplasma vorliegt. Erhöhte Cholin-Werte in der <sup>1</sup>H-MRS werden in der Literatur deshalb als Zeichen für einen verstärkten Membranumsatz interpretiert.

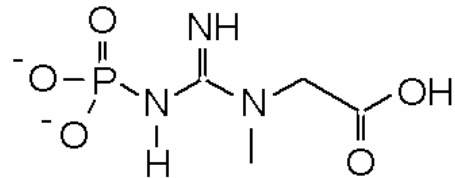
Cholin ist Präkursor für den Neurotransmitter Azetylcholin [115]. Eine erhöhte Konzentration wurde bei Neoplasien beobachtet und auf die gesteigerte Membrandichte zurückgeführt [113]. Erhöhte Cholin-Werte eigneten sich jedoch nicht für ein Tumorgrading, da nekrotische high-grade Läsionen erniedrigte Werte liefern [116]. Kurze ischämische Attacken im Tierexperiment konnten bei Wüstenmäusen erniedrigte Cholin-Werte nach sich ziehen, selbst wenn keine irreversible Neurodegeneration resultiert [117]. Abfallende Cholin-Konzentration wurden bei Zirrhotikern gemessen. Dies wurde auf Veränderungen im Cholintransport [118], Mangelernährung [119] und auf zentrale Stoffwechselstörungen bei Zirrhose [120] zurückgeführt.



## Kreatin und Phospho-Kreatin (Cr; 3,03 ppm und 3,94ppm)



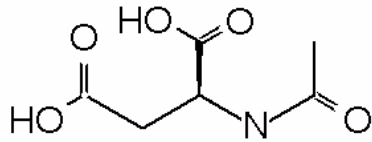
**Abbildung 39:** *Kreatin*



**Abbildung 40:** *Phospho-Kreatin*

Das Kreatinsignal bei 3,03 und 3,94 ppm enthält Anteile von Kreatin, Phosphokreatin, GABA und Lysin bei kurzen Echozeiten. Die Kreatinkinase, die die Reaktion von Kreatin zu Phosphokreatin katalysiert, spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der energieabhängigen Reaktionen aller Hirnzellen. Es wird angenommen, dass die Kreatinkonzentration als Energiepool auch unter pathologischen Bedingungen lange konstant bleibt [113]. So ist es sinnvoll, das Kreatinsignal als interne Referenz zu wählen, und die Intensität der Signale anderer Metaboliten als Quotient zu ihm in Beziehung zu setzen [113].

### N-Acetyl-Aspartat (NAA; 2,01 ppm und 2,60ppm)



**Abbildung 41:** *N-Acetyl-Aspartat*

Der NAA-Peak enthält Signalanteile von N-Acetyl-Aspartat (NAA) sowie von N-Azetyl-Aspartylglutamat (NAAG) der weißen Substanz, sowie anderer N-Azetylgruppen. Die Hauptresonanz bei 2,02 ppm entspricht der der CH<sub>3</sub>-Gruppe, die Resonanz bei 2,60 ppm ist schwächer und entspricht der CH-Gruppe.

NAA wird als spezifischer Neuromarker bezeichnet [121, 122], wenn auch andere Zelltypen NAA enthalten können, z.B. Oligodendrozyten-Vorläuferzellen [123]. Auch in Axonen finden sich hohe Konzentrationen dieses Metaboliten [124]. Nichtzerebrale Tumore zeigen niedrige oder keine NAA-Konzentrationen [125]. Erniedrigte NAA Werte werden als Neuronenverlust oder -Schädigung gewertet, wie sie bei AIDS oder Epilepsie beschrieben wurden. NAA-Verluste in Tumoren und Strahlennekrosen [116], bei M. Alzheimer [111], Diabetes mellitus [126], bei Abusus von Kokain [127], Heroin [128] und Metamphetamin [129] sowie bei HIV-Enzephalopathie [130] sind ebenfalls beschrieben worden.

NAA wird bei der Hydrolyse des endogenen Neuropeptids N-Azetyl-Aspartylglutamat (NAAG) zusammen mit Glutamat freigesetzt [131], seine genaue Rolle im Hirnstoffwechsel ist aber weitgehend unklar.

### 4.3.3 Bedeutung der zirrhotischen Genese für die <sup>1</sup>H-MRS

Alkoholiker und Nichtalkoholiker unterscheiden sich hinsichtlich der Ergebnisse der <sup>1</sup>H-MRS. Findet sich bei Nichtalkoholikern ein mit steigender Erkrankungsschwere immer stärker ausgeprägtes pathologisches Metabolitenmuster, fehlt dieser Zusammenhang bei Alkoholikern weitestgehend. Im Folgenden wird erst die <sup>1</sup>H-MRS der Nichtalkoholiker, dann die der Alkoholiker diskutiert.

### 4.3.4 Die Gruppe der nichtalkoholischen Zirrhotiker

#### 4.3.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

##### <sup>1</sup>H-MRS und HE-Schwere

<i>mI/Cr</i>	Es findet sich ein Verlust an myo-Inositol, der mit der HE-Schwere korreliert.
<i>NAA/Cr</i>	Für das Marklager findet sich ein NAA-Anstieg mit steigender HE-Schwere.
<i>Cho/Cr</i>	Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien sind erniedrigt, eine Korrelation mit der HE-Schwere besteht nicht.
<i>Glx/Cr</i>	Es findet sich ein Anstieg an Glx mit steigender HE-Schwere.

##### <sup>1</sup>H-MRS und Zirrhosegrad

<i>mI/Cr</i>	Es findet sich ein Verlust an myo-Inositol mit steigendem Zirrhosegrad.
<i>NAA/Cr</i>	Die relative NAA-Konzentration im Marklager ist erhöht, eine Korrelation mit dem Zirrhosegrad besteht nicht.
<i>Cho/Cr</i>	Die relativen Cholin-Konzentrationen der Basalganglien sind erniedrigt, eine Korrelation mit dem Zirrhosegrad besteht nicht.
<i>Glx/Cr</i>	Die nichtalkoholischen Zirrhotiker zeigen einen Anstieg an Glx mit zunehmendem Zirrhosegrad.

##### <sup>1</sup>H-MRS und CFF

<i>mI/Cr</i>	myo-Inositol fällt mit zunehmend pathologischen Flimmerfrequenzen ab.
<i>NAA/Cr</i>	Im Marklager steigt NAA mit zunehmend pathologischen CFF-Ergebnissen an.
<i>Cho/Cr</i>	Es findet sich keine Korrelation von Cho mit der CFF.
<i>Glx/Cr</i>	In den Basalganglien besteht ein Anstieg mit zunehmend pathologischen CFF-Ergebnissen.

#### 4.3.4.2 Interpretation

Ein Anstieg an Glutamin und Glutamat bei hepatischer Enzephalopathie in der <sup>1</sup>H-MRS ist vorbeschrieben [60, 108]. Er wird als mögliche Akkumulation von Glutamin durch die erhöhte Ammoniakbelastung bei Zirrhose interpretiert. Die Glutaminsynthetase ist der Hauptentgiftungsweg zerebralen Ammoniaks. Sie kommt nur in Astrozyten vor [132]. Die Korrelation der relativen Glutamin- und Glutamatkonzentrationen mit schlechterem neurologischen Status, reduzierter hepatischer Leistung und höherer Flimmerfrequenz bei Nichtalkoholikern legt eine Rolle in der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie nahe.

Da sich eine Akkumulation von Glutamin und Glutamat in den Basalganglien und Thalamus wie auch im posterioren Marklager nachweisen lässt, ist hierbei von einem unspezifischen Vorgang auszugehen, der weiße und graue Substanz betrifft.

Ein myo-Inositolverlust bei hepatischer Enzephalopathie ist ebenfalls vorbeschrieben [60, 108]. Bei den Nichtalkoholikern finden sich um eine Größenordnung erniedrigte myo-Inositolspiegel in den Gruppen mit stärkster HE- bzw. Zirrhoseausprägung im Marklager und in den Basalganglien und Thalamus. Auch hierbei ist von einem nicht auf eine Region beschränkten, unspezifischen, Phänomen auszugehen. Die nicht völlig aufgedeckte Funktion von myo-Inositol wurde als die eines intrazellulären Osmoregulators beschrieben [51, 133, 134]. Seine Depletion kann als Reaktion auf steigende, osmotisch wirksame, astrozytäre Glutaminkonzentrationen gewertet werden [47, 112, 135].

Ein Cholin-Verlust in der  $^1\text{H}$ -MRS bei HE ist vorbeschrieben [56, 59, 109]. Glycerophosphocholin, das zum Cholinsignal beiträgt, wird, wie auch myo-Inositol, die Rolle eines organischen Osmolyten zugeschrieben. Seine Abnahme könnte als reaktiv auf den erhöhten osmotischen Druck infolge der Akkumulation von Glutamin gewertet werden [135]. Auch Veränderungen des Cholintransportes und der Zufuhr wurden diskutiert [118]. Ein Verlust an Cholin lässt axonalen Verlust oder Demyelinisierung unwahrscheinlich erscheinen, aufgrund des erhöhten Membranumsatzes wäre dazu ein Cholin-Anstieg zu erwarten [57]. Der Cholin-Verlust wurde nur in der Region der Basalganglien und des Thalamus festgestellt, nicht jedoch im Marklager, was auf einen vornehmlich die graue Substanz betreffenden Vorgang hinweist. Die Abwesenheit einer Korrelation der relativen Cholin-Konzentration mit den Einflussgrößen könnte als Anhaltspunkt dafür gewertet werden, dass die zugrundeliegenden Veränderungen des Cholinhaushaltes eher Epiphänomen als Schlüsselereignis bei der Entstehung der HE sind.

Ein Anstieg von NAA in der  $^1\text{H}$ -MRS bei HE ist in der Literatur vorbeschrieben [59]. Er könnte als Akkumulation von NAAG infolge erhöhter Glutamatkonzentrationen gewertet werden. Ein NAA-Anstieg lässt sich zudem nicht mit neuronalem Untergang in Einklang bringen, da dabei ein NAA-Verlust zu erwarten wäre [121]. Der NAA-Anstieg ist auf das Marklager begrenzt und in den Basalganglien und Thalamus nicht nachzuweisen, was möglicherweise darauf hinweisen könnte, dass die zugrundeliegenden Veränderungen vor allem Axone, wendiger die Perikaria von Nervenzellen betreffen.

## 4.3.5 Die Gruppe der alkoholischen Zirrhotiker

### 4.3.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

#### <sup>1</sup>H-MRS und HE

<i>mI/Cr</i>	Es findet sich ein Verlust an myo-Inositol ohne Korrelation mit der HE-Schwere.
<i>NAA/Cr</i>	Kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, keine Tendenz.
<i>Cho/Cr</i>	Die relative CholinKonzentration der Basalganglien und Thalamus ist erniedrigt. Der Cholinverlust korreliert nicht mit der HE-Schwere.
<i>Glx/Cr</i>	Die alkoholischen Zirrhotiker zeigen ein erhöhtes Glx ohne Tendenz.

#### <sup>1</sup>H-MRS und Zirrhosegrad

<i>mI/Cr</i>	Es findet sich ein Verlust an myo-Inositol, der im Marklager mit dem Zirrhosegrad korreliert.
<i>NAA/Cr</i>	Kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, keine Tendenz.
<i>Cho/Cr</i>	Niedrige Werte in den Basalganglien und Thalamus, die mit steigendem Zirrhosegrad bis auf normale Werte ansteigen.
<i>Glx/Cr</i>	Bei den alkoholischen Zirrhotikern findet sich ein erhöhtes Glx ohne Korrelation mit dem Child-Pugh-Score.

#### <sup>1</sup>H-MRS und CFF

<i>Glx/Cr</i>	Es besteht keine Korrelation.
<i>mI/Cr</i>	Es besteht keine Korrelation.
<i>Cho/Cr</i>	Es besteht keine Korrelation.
<i>NAA/Cr</i>	Es besteht keine Korrelation.

### 4.3.5.2 Interpretation

Bezüglich der zerebralen Folgen der Zirrhose gelten die gleichen Erwägungen wie für Nichtalkoholiker (siehe 4.3.4.2). Das für HE vorbeschriebene Metabolitenmuster zeigt sich jedoch mit fortschreitender Erkrankung nicht stärker ausgeprägt. Vielmehr scheint es präformiert zu sein und ist von der Ausprägung der HE und der Zirrhose weitgehend unabhängig.

Dem myo-Inositolabfall des Marklager mit steigendem Zirrhosegrad fehlt ein Pendant in den Basalganglien und Thalamus. Verglichen mit den Nichtalkoholikern ist die Korrelation gleichsinnig, aber weniger eng.

Ein Cholinverlust im Marklager, wie bei Nichtalkoholikern gezeigt, lässt sich nicht feststellen. Die relative Cholin-Konzentration in den Basalganglien und im Thalamus steigt zwar mit fortschreitendem Zirrhosegrad an, überschreitet aber nicht die Werte der Kontrollgruppe. Dies könnte darauf hinweisen, dass dieses eine zufällige Korrelation ist.

Die Unterschiede zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern in den Ergebnissen der <sup>1</sup>H-MRS könnten als Anhalt für zusätzliche ethyltoxische Veränderungen interpretiert werden. Zahlreiche protonenmagnetresonanzspektroskopische Veränderungen bei Alkoholikern, die für die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse relevant sein könnten, sind in der Literatur beschrieben. Ethyltoxischen zerebrale Läsionen und mögliche Interaktionen mit den hier verwandten Methoden werden in Abschnitt 4.6.3.3 diskutiert.

## 4.3.6 Vergleich

### 4.3.6.1 Befunde bei Hepatischer Enzephalopathie

In der  $^1\text{H}$ -MRS ist die HE durch eine Abnahme des myo-Inositols und einem markanten Anstieg des Glutamins charakterisiert, die sich nach Lebertransplantation wieder normalisieren [64]. Die relative N-Azetylaspartat-Konzentration bei Patienten mit HE ist von Kreis, Ross et al. als normal beschrieben worden, im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen [108, 136]. Laubenberger, Häussinger et al. konnten jedoch einen NAA-Anstieg bei HE nachweisen, im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit [59]. In einer groß angelegten Studie mit hundert enzephalopathischen und nicht enzephalopathischen Zirrhotikern zeigten Lee und Kollegen den Einfluss des Ausmaßes der hepatischen Funktionsstörung als wichtigsten Faktor für die Ausprägung des beschriebenen Metaboliten-Musters auf, hinter der die Rolle des HE- Stadiums deutlich zurücktrat [137]. Eine solche Aussage kann die vorliegende Studie aufgrund der Größe der Patientengruppe weder unterstützen noch entkräften. Insgesamt sind die an der Gruppe der Nichtalkoholiker gewonnenen Ergebnisse in Übereinstimmung mit der Literatur. Die Gruppe der Nichtalkoholiker ist daher wahrscheinlich gut vergleichbar mit den Patientengruppen, die in anderen Studien zur HE untersucht wurden. Dies gilt nicht für die Gruppe der Alkoholiker.

### 4.3.7 Zwischenrésumé: Die $^1\text{H}$ -MRS

Die für die HE gut beschriebenen Veränderungen in der  $^1\text{H}$ -MRS dienen in der vorliegenden Arbeit als Referenzmethode. In der nichtalkoholischen Patientengruppe liegt das typische und bekannte Metabolitenmuster der HE vor. Damit ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur hepatischen Enzephalopathie gegeben.

Die CFF liefert vergleichbar gute Korrelationen mit den HE-relevanten Messgrößen der  $^1\text{H}$ -MRS wie die HE-Graduierung. Damit kann sie als der Computerpsychometrie annähernd äquivalentes HE-Diagnostikum gelten.

Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose weisen vergleichbare Veränderungen in der  $^1\text{H}$ -MRS auf, lassen aber Korrelationen der relativen Metabolitenkonzentrationen mit der Graduierung der HE und der Zirrhose und der CFF weitestgehend vermissen. Dies findet sich auch für die MTR und die Diffusionswichtung, als mögliche Ursachen dafür sind in zerebrale Veränderungen als Folge des Alkoholabusus zu erörtern. Diese werden daher unter 4.6.3.3 methodenübergreifend diskutiert.

## 4.4 Die MTR

### 4.4.1 Einfluss von Geschlecht und physiologischem Altersprozess auf die MTR

Mehta et al. veröffentlichte altersunabhängige MTR-Werte für graue und weiße Substanz bei physiologischem Altern [138]. Sie berichteten darüber hinaus, dass es keine signifikante Unterschiede zwischen dem MTR von Männern und Frauen gebe. Dieser Studie lag die Bestimmung der mittleren MTR einzelner ROIs zugrunde. Da dasselbe Verfahren in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, ist direkter Vergleich mit dieser Studie möglich. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch Geschlechts- oder Altersunterschiede der Subgruppen anzunehmen ist daher unplausibel.

Eine Studie, die auf einer 3D-MT-Sequenz mit nachfolgender semiautomatischer Trennung von grauer weißer Substanz mit anschließender Anfertigung eines MTR-Histogramms basiert beschreibt einen MTR-Verlust mit fortschreitendem Alter [139]. Dieser setzte geschlechtsunabhängig um das 40. Lebensjahr ein. Eine andere histogrammbasierte Studie fand jedoch keinen Zusammenhang zwischen normalem Altern und der MTR, trennte jedoch nicht zwischen grauer und weißer Substanz [140]. Die genannten Veröffentlichungen stützen sich auf die Bestimmung der MTR, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Auswertung der Daten so sehr von der vorliegenden Arbeit, dass keine Vergleichbarkeit besteht.

### 4.4.2 Bedeutung der zirrhotischen Genese für die MTR

Der Faktor Alkoholismus teilt die Patienten in zwei Gruppen. In der Gruppe der Patienten mit einer nichtalkoholisch bedingten Zirrhose finden sich zunehmend erniedrigte zerebrale MTRs mit steigender Schwere der drei Einflussgrößen. Solche Korrelationen fehlen für die Gruppe der Alkoholiker gänzlich. Hier finden sich erniedrigte MTRs, unabhängig von der Ausprägung der Einflussgrößen. Die Interpretation dieser Ergebnisse erfolgt getrennt, beginnend mit der Gruppe der nichtalkoholischen Zirrhotiker.

### 4.4.3 Die MTR in der Gruppe der nichtethyloxischen Zirrhotiker

#### 4.4.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

**MTR und HE:** Die MTR aller untersuchten Areale außer dem Pons ist den Gruppen mit klinisch manifester HE gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Die MTR von Thalamus, Pallidum, Putamen und Marklager korrelieren gut negativ mit der HE-Schwere.

**MTR und Zirrhosegrad:** Die Zirrhosegruppen weisen gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigte MTR-Werte der untersuchten Areale auf. Die MTR des Putamen und des Marklagers korrelieren mäßig negativ mit dem Zirrhosegrad.

**MTR und CFF:** Die MTR des Putamen und des Marklagers korrelieren mäßig positiv mit der CFF.

#### 4.4.3.2 Interpretation

Zirrhotiker nichtethyltoxischer Genese zeigen eine erniedrigte MTR in grauer und weißer Substanz. Für den Verlust an Magnetisierungstransfer sind mehrere Erklärungen denkbar.

##### *Veränderte Membraneigenschaften*

Unterschiedliche am Magnetisierungstransfer beteiligte Membranmoleküle in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen unterscheiden sich in ihrer Transferbereitschaft, wie an Vesikelmodellen gezeigt werden konnte [89, 90]. In der Tat liegen Hinweise auf Veränderungen im Membranstoffwechsel bei HE vor. In zahlreichen Studien ist eine Abnahme der relativen Cholin-Konzentration vorbeschrieben und wurde als Störung des Cholintransport [118], Folge der Mangelernährung [119] oder als zentrale Stoffwechselstörungen [120] interpretiert. Die <sup>1</sup>H-MRS der vorliegenden Arbeit zeigte ebenfalls einen Cholin-Verlust in den Basalganglien. Eine signifikante Korrelation zwischen der MTR und der relativen Cholin-Konzentration in den Basalganglien und Thalamus liegt jedoch nicht vor. Cholin und MTR des Marklagers weisen eine signifikante Korrelation auf, jedoch ist die Cholin-Konzentration des Marklagers der Patienten nicht signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Dies weist darauf hin, dass Störungen des Membranstoffwechsels bei HE vorliegen könnten und den MT-Effekt möglicherweise beeinflussen. Es liegen jedoch keine Anhaltspunkte dafür vor, dass sie ausschlaggebend für den MT-Verlust bei HE sind.

##### *Veränderungen des pH*

Kucharczyk et al. konnten im Vesikelmodell zeigen, dass ein saurer pH den Magnetisierungstransfereffekt begünstigt [90]. Von den in der vorliegenden Arbeit bestimmten Parametern ist ein Rückschluss auf zentrale Störungen des Säure-Basen-Haushaltes nicht möglich. Patel et al. konnten jedoch in einer P<sup>31</sup>-magnetresonanzspektroskopischen Studie an Patienten mit HE keinen Hinweis auf zerebrale pH-Veränderungen erbringen [141]. Bei der augenblicklichen Studienlage ist es unwahrscheinlich, dass pH-Veränderungen die Ursache für den MT-Verlust bei HE sind.

##### *Absoluter Verlust an Magnetisierungstransferstellen: Zellverlust und Demyelinisierung*

Rarefizierung zum Magnetisierungstransfer beitragender Membranoberflächen bei Demyelinisierung und axonalem Verlust sind die pathophysiologischen Modelle zur Erklärung des teils ausgeprägten MT-Verlustes bei Multipler Sklerose [87, 88, 142, 143]. Brochet et al. berichteten, dass demyelinisierende Läsionen bei progressiver multifokaler Leukenzephalopathie eine Reduktion der MTR auf die Hälfte der Werte der Kontrollgruppe aufweisen [142]. Der MT-Verlust bei HE ist nur halb so stark ausgeprägt – er beträgt zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit manifester HE etwa 25%.

Die <sup>1</sup>H-MRS der nichtalkoholischen Zirrhotiker zeigt darüber hinaus erniedrigte relative Cholin- und im Marklager erhöhte N-Azetylaspartat-Konzentrationen. Diese Befundkonstellation ist mit einem Zellverlust nicht vereinbar. Demyelinisierung geht mit einem Cholinanstieg [144], axonaler Verlust mit einer Depletion des Neuromarkers N-Acetylaspartat einher [145].

Rovira und Kollegen konnten zeigen, dass der MTR-Verlust bei Zirrhotikern nach erfolgreicher Lebertransplantation rückgängig ist [146]. Dies spricht gegen Neuronenuntergang und Demyelinisierung, da im tierexperimentellen MS-Modell bei Remyelinisierung das MTR Ausgangsniveau nicht wieder erreicht wird [147]. Axonaler Verlust und Demyelinisierung sind damit nicht geeignet den MT-Verlust bei HE zu erklären.



### ***Relativer Verlust an Magnetisierungstransferstellen: Veränderungen des Wassergehalts***

Ein Abfall des Verhältnisses von Transferstellen zu freien Wasserprotonen bei unveränderten Membraneigenschaften ist in der Lage einen MT-Verlust herbeizuführen. Eine Zunahme freier Wasserprotonen im Sinne eines Ödems führt über eine relative Rarefizierung am Magnetisierungstransfer teilhabender Oberflächen zu einem Verlust des MT-Effektes. Dies konnte experimentell an Modellen der MS ohne Demyelinisierung [87] und an Patienten mit chronisch obstruktivem Hydrozephalus [148] gezeigt werden. Der moderate Rückgang des MT Effektes in der grauen und weißen Substanz der untersuchten Zirrhotiker ist im Einklang mit dem als Schlüsselpunkt der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie diskutierten Modell eines geringgradigen astrozytären Ödems [47]. Innerhalb der vorliegenden Arbeit mag die signifikante Korrelation der relativen myo-Inositolkonzentration mit der MTR im Marklager und in den Basalganglien und Thalamus als deutlichster Hinweis auf diesen Zusammenhang gewertet werden, da myo-Inositol die Rolle eines intrazellulären Osmoregulators zugeschrieben wird [51, 133, 134].

#### **4.4.3.3 Unterschiede zwischen den untersuchten Arealen**

Die MTR nicht aller Areale korreliert gleichermaßen mit dem HE-Grad, dem Child-Pugh-Score und der CFF der untersuchten nichtalkoholischen Zirrhotiker. Die untersuchten Areale werden im Folgenden einzeln behandelt.

##### **4.4.3.3.1 Marklager und Putamen**

Die MTR des posterioren Marklagers und des Putamen korrelieren gleichermaßen gut negativ mit HE-Schwere, Child-Pugh Score und der CFF. Die zum Verlust des MT Effektes führenden Veränderungen können daher als hier am stärksten ausgeprägt angenommen werden. Sie betreffen damit sowohl graue als auch weiße Substanz.

##### **4.4.3.3.2 Das Caput nuclei caudati**

Die Korrelation der MTR des Caput nuclei caudati mit der HE-Schwere verfehlt Signifikanz mit  $r=-0,44$  und  $p=0,062$  (Spearman-Rho). Für die Korrelation mit der Zirrhoseschwere sind es  $r=-0,42$ ;  $p=0,072$ , für die Korrelation mit der CFF  $r=0,43$ ;  $p=0,053$ . Zudem ist die MTR des Caput nuclei caudati in den Gruppen mHE, HE 1 und HE 2, sowie in den Gruppen Child-Pugh A und C gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Prinzipiell verhält es sich damit gleichsinnig mit der Gruppe der Areale, deren MTR hier eine signifikante Korrelation aufweist.

Da sich das Caput nuclei caudati bei allen Patienten einwandfrei demarkierte und die Messergebnisse keine auffallend hohe Varianz zeigen, ist Messungenauigkeit keine ausreichende Erklärung für die Unterschiede im MT-Verhalten dieser Region zum Putamen. Die zum Verlust des MT Effektes führenden Veränderungen sind daher hier als etwas weniger stark ausgeprägt anzunehmen.

##### **4.4.3.3.3 Der Thalamus**

Die MTR des Thalamus fällt mit steigender HE-Schwere signifikant ab, korreliert aber nicht signifikant mit dem Zirrhosegrad oder der CFF. Der Thalamus demarkierte sich bei allen Patienten und Probanden einwandfrei und die MTR des Thalamus zeigt die niedrigste Varianz der verschiedenen Messungen innerhalb der Subgruppen. Bei guter Qualität der Messung

spricht dies für eine größere Bedeutung der HE-Schwere für den MT-Verlust im Thalamus als des Zirrhosegrads.

#### **4.4.3.3.4 Das Pallidum**

Die MTR des Pallidum korreliert mäßig negativ mit der HE-Schwere der nichtalkoholischen Zirrhotiker, verfehlt aber knapp eine signifikante mäßige Korrelation mit der CFF. Bei der Bestimmung der MTR der untersuchten Areale war die des Pallidum die ungenaueste. Nicht immer war es einwandfrei demarkiert und die Messungen sind mit einer hohen Varianz behaftet. Dies ist auf Teilvolumenartefakte zurückzuführen. Die Interpretation des MTR Verlustes des Pallidum kann daher nur im Kontext mit denen der anderen Arealen erfolgen.

#### **4.4.3.3.5 Der Pons**

Die MTR des Pons korreliert in keiner der Gruppen und Subgruppen mit einer der Einflussgrößen. Gegenüber der Kontrollgruppe ist die MRT des Pons der Gruppe mHE und Child-Pugh A signifikant erniedrigt. Ohne jeden weiteren Hinweis auf einen MT-Verlust des Pons bei den untersuchten Zirrhotikern sind diese zwei Einzelergebnisse als zufällig zu werten. Bei sicherer anatomischer Auffindbarkeit in allen untersuchten Individuen und geringer Varianz der Messwerte innerhalb der Subgruppen ist anzunehmen, dass der Pons von den zum Verlust des MT Effektes führenden Veränderungen bei Zirrhose nicht betroffen ist.

#### **4.4.4 Die MTR der ethyltoxischen Zirrhotiker**

##### **4.4.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

In der Gruppe der alkoholischen Patienten finden sich für die untersuchten Areale gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigte MTR-Werte in allen HE- und Zirrhosegruppen. Diese zusammengefasst weisen signifikant erniedrigte MTR-Werte für alle untersuchten Areale auf. Hingegen findet sich keine Korrelation der MTR eines der untersuchten Areale mit einer der Einflussgrößen.

##### **4.4.4.2 Interpretation**

Es gelten die gleichen pathophysiologischen Erwägungen wie für Nichtalkoholiker. Zusätzlich ist ein Verlust an MT-Effekt aufgrund alkoholbedingter Veränderungen der zerebralen Mikrostrukturen bei Alkoholikern zu erörtern. Hinweise auf ethyltoxische Schäden und ihre Interaktion mit der eingesetzten MR-Bildgebung werden in 4.6.3.3 methodenübergreifend diskutiert.

#### **4.4.5 Vergleich**

Die erste Studie zum MT-Kontrast im Hirnparenchym von Zirrhotikern wurde 1995 von Tyler-Robinson veröffentlicht. Untersucht wurde eine Patientengruppe (n=20), jedoch keine Kontrollgruppe. Der MTC-Bestimmung lag eine T<sub>1</sub>-gewichtete Spin Echo Sequenz an einem 1-Tesla-Gerät zugrunde. Die Basalganglien stellten sich dabei MT-hyperintens dar. Eine Korrelation der MT Messungen zu neurologischem Status (unterteilt in unauffällig, mHE und manifeste HE) und Child-Pugh-Score bestand nicht. Der pallidale MT Kontrast korrelierte mit dem venösem Ammoniak. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die MTC Bildgebung keinen Informationsgewinn bringen würde [149].

Tyler-Robinsons Ergebnisse sind nicht mit den hier vorgelegten vergleichbar. Zum einen unterscheiden sich die Sequenzen und die Auswertung der Bilddaten von den hier verwandten. Die MTR wurde nicht bestimmt, sondern ein nur intern zu reproduzierender Kontrast zweier Areale. Darüber hinaus wurde keine Kontrollgruppe mit in die Studie einbezogen. Auch eine Unterteilung der Patienten mit manifesten neurologischen Einbußen nach HE-Schweregraden erfolgte nicht.

Iwasa und Kollegen berichten 1998 über eine erniedrigte MTR des Globus pallidus bei Zirrhotikern (n=37), davon sieben Alkoholiker, gegenüber altersgematchten Kontrollen (n=37) [150]. Es erfolgte ein Vergleich der MTR mit Laborparametern, nicht jedoch dem neurologischen Status der Patienten.

Den von Iwasa beschriebenen MTR Verlust im Pallidum kann die vorliegende Studie bei gut vergleichbarer Methodik nachvollziehen. Sie steht aber bei hoher Varianz der MTR aufgrund von Teilvolumenartefakten hinter dem MTR-Verlust in anderen zerebralen Arealen zurück. Auf eine Korrelation mit einzelnen Laborparametern wurde verzichtet, da INR, Serum-Albumin und Serum-Bilirubin sinnvoll in den Child-Pugh-Score eingeflossen sind.

Ein Magnetisierungstransferverlust bei unterschiedlicher HE-Schwere wurde erstmals 2001 von Rovira et al. beschrieben [57]. Diese Studie vergleicht die MTR und <sup>1</sup>H-MRS Werte von

nicht enzephalopathischen, nichtalkoholischen Zirrhotikern (HE 0: n=5; mHE: n=16) mit denen einer Kontrollgruppe (n=8). Die MTR der weißen Substanz des Lobus frontalis und des Lobus parietalis wurden bestimmt. Zirrhotiker erreichten gegenüber den Kontrollen signifikant niedrigere Werte in beiden Arealen. Unterschiede zwischen Patienten ohne HE und solchen mit mHE fanden sich nicht.

Diese Ergebnisse kann die hier vorliegende Studie bestätigen. Insbesondere kann aber auch für weitere HE-Gruppen bei insgesamt höherer Fallzahl und direktem Vergleich zu neuen diagnostischen Untersuchungsmethoden wie der CFF der Befund für mehrere Hirnregionen nachvollzogen werden.

#### **4.4.6 Zwischenrésumé: Die MTR**

Die vorliegende Querschnittsstudie zeigt bei Nichtalkoholikern einen MTR-Verlust in grauer und weißer Substanz bei Zirrhose und HE, der mit der Schwere der Zirrhose und der HE korreliert. Der Pons weist keine solchen Veränderungen auf. Der Befund kann als Hinweis auf eine vermehrte Einlagerung freier Wassermoleküle gewertet werden kann, wobei die Differenzierung zwischen interstitieller oder intrazellulärer Ödembildung nicht möglich ist und beide eine Rolle spielen können.

Die klinisch unaufwendig durchzuführende CFF und die aufwändigere psychometrische HE-Graduierung liefern in der Korrelation mit der MTR des Putamen und des Marklagers gut vergleichbare Ergebnisse.

Alkoholische Zirrhotiker weisen einen MTR-Verlust in allen untersuchten Arealen auf, eine Korrelation mit der HE-Schwere, dem Zirrhosegrad und der CFF fehlt. Mögliche Ursachen für diesen Befund sind zusätzliche ethyltoxische zerebrale Veränderungen, sie werden in 4.6.3.3 diskutiert.

## **4.5 Der ADC**

### **4.5.1 Einfluss von Geschlecht und physiologischem Altern auf den ADC**

Eine im Jahre 2002 erschienene Studie, die auf der Bestimmung des mittleren ADCs in ROIs definierter Areale basiert, berichtet alters- und geschlechtsunabhängige ADCs des Hirnparenchyms gesunder Probanden [151]. Die dabei verwandte Methode ist mit der der vorliegenden Arbeit gut zu vergleichen, eine Verzerrung der Ergebnisse durch Geschlechts- oder Altersunterschiede der Subgruppen ist daher nicht anzunehmen.

Für das ADC-Histogramm wurde ein Anstieg des mittleren ADC bei normalem Altern beschrieben [140]. Zugrunde lag dabei die Auswertung eines großen, repräsentativen Hirnvolumens. Sie kann jedoch mit der Bestimmung des durchschnittlichen ADCs einzelner ROIs, wie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt, nicht verglichen werden.

### **4.5.2 Bedeutung der zirrhotischen Genese für den ADC**

Die beiden Gruppen, Alkoholiker und Nichtalkoholiker, unterscheiden sich hinsichtlich der Ergebnisse der diffusionsgewichteten Bildgebung. Ein ADC-Anstieg mit steigender HE-Schwere und zunehmend pathologischer Flimmerfrequenz (CFF) findet sich einerseits für das Marklager bei Nichtalkoholikern. Andererseits besteht eine ähnliche Korrelation bei Alkoholikern für den ADC des Pons.

### **4.5.3 Der ADC in der Gruppe der nichtethyltoxischen Zirrhotiker**

#### **4.5.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Es besteht eine mäßig positive Korrelation des ADC des Marklagers mit der HE-Schwere und eine mittlere negative Korrelation des ADC des Marklagers mit der CFF.

#### **4.5.3.2 Interpretation**

Zur Bewertung der diffusionsgewichteten Bildgebung wird zumeist ein zwei-Kompartimenten-Modell herangezogen. Demzufolge trägt vor allem der wenig Diffusionsbarrieren aufweisende Extrazellulärraum zur Gesamtdiffusivität bei. Dem intrazellulären Raum mit seiner Vielzahl an Diffusionsbarrieren wird eine geringe Rolle bei der Gesamtdiffusion zugeschrieben.

Ein erhöhter ADC wird in der Apoplexdiagnostik anhand des zwei-Kompartimenten-Modells als vasogenes, extrazelluläres Ödem gewertet [152]. Eine ödematöse Aufweitung des Interstitiums mit weniger eingeschränkter Brownscher Molekularbewegung mobiler Protonen wurde dabei zur Erklärung des ADC-Anstiegs herangezogen. Für normal erscheinende weiße Substanz bei MS-Patienten wurden gegenüber einer Kontrollgruppe erhöhte ADC-Werte berichtet [153]. Dies wurde als mögliche Folge von astrozytischer Hyperplasie, Ödemen, perivaskulärer Infiltration, Gliose, Myelinabbau und axonalem Verlust diskutiert, die zu einem Verlust an Diffusionsbarrieren führen.

Der Befund eines ADC-Anstiegs ist daher ein Hinweis auf ein extrazelluläres Ödem und steht somit nicht im Einklang mit den Befunden der MTI und der <sup>1</sup>H-MRS.

Kato und Kollegen veröffentlichten elektronenmikroskopisch erkennbare sowohl vasogene als auch zytotoxische Ödemanteile an Ratten mit fulminantem Leberversagen und Hirnödem [28]. Der Hauptbefund war dabei die Schwellung der perivaskulären astrozytären Fußfortsätze. Diese war begleitet von einer Dilatation des Extrazellulärtraums im Kortex, Pons, in den Basalganglien und im zerebellären Kortex. Eine postmortem Studie desselben Autors an Hirnproben von neun im hepatischen Koma verstorbenen Patienten lieferte ähnliche morphologische Veränderungen [154]. Es ist jedoch zu bemerken, dass das fulminante Leberversagen mit der Folge eines hepatischen Komats mit einem erhöhten Hirndruck einhergehen kann, der für die chronisch verlaufende hepatische Enzephalopathie nicht beschrieben ist.

Die Ergebnisse der MTI und der  $^1\text{H}$ -MRS weisen auf ein geringfügiges intrazelluläres Ödem hin. Bei Vorliegen eines intrazellulären Ödems wäre theoretisch ein ADC-Abfall zu fordern, da eine verringerte Beweglichkeit von extrazellulären freien Wasserprotonen postuliert werden kann. Wird eine begleitende Veränderung der Diffusivität des Interstitiums bei Patienten mit HE erwogen, so ist zu bedenken, dass diese in der Diffusionsrichtung besser erfasst werden kann als die intrazelluläre Komponente, auch wenn diese morphologisch führt.

Bei der MS-, Apoplex- und Tumordiagnostik liegen Erfahrungen mit massiv veränderten Mikrostrukturen vor. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Veränderungen in der Diffusionsbildgebung bei HE liegen jedoch nur knapp über der Nachweisgrenze und Größenordnungen unter den oben beschriebenen. Es ist fraglich, ob bei derart subtilen Veränderungen das gängige Zweikompartimentenmodell zur Interpretation ausreichend ist.

Eine Reihe von Studien, die höhere  $b$  Werten als die hier erreichten verwendeten, konnten aufzeigen, dass sich die Anteile schneller und langsamer Wasserdiffusion nicht mit den Volumina der intra- und extrazellulären Räume decken. Dies wurde als Hinweis auf die mögliche Bedeutung anderer Faktoren als der Größe dieser beiden Kompartimente für die Gesamtdiffusion interpretiert [155-158]. So könnten die Permeabilität der Zellmembranen und Veränderungen des Diffusionskoeffizienten innerhalb der beiden Kompartimente zu Veränderungen des ADC beitragen [67].

#### **4.5.3.3 Bedeutung der Einflussgrößen**

Die Faktoren HE-Schwere und Flimmerfrequenz beschreiben als klinische Parameter neurologische Funktionseinbußen. Die Verschlechterung der beiden korreliert jeweils mit einem Anstieg des ADC. Die Zirrhoseschwere hingegen alleine hat keinen Einfluss auf den ADC. Dies deutet auf einen Zusammenhang der die ADC-Erhöhung bedingenden Veränderungen in der weißen Substanz für die Ausprägung der neurologischen Einbußen bei Zirrhose hin.

#### **4.5.3.4 Unterschiede zwischen den untersuchten Arealen**

Nicht alle untersuchten Areale zeigen einen ADC-Anstieg. Bei Nichtalkoholikern ist nur das Marklager betroffen. Die untersuchten Areale werden im Folgenden einzeln vorgestellt.

##### **4.5.3.4.1 Der Pons**

Die ADC-Werte des Pons korrelieren mit keiner der Einflussgrößen. Bei niedriger Varianz dieser Messreihe in den Patientengruppen und guter Demarkierung ist davon auszugehen, dass der Pons von den zum ADC-Anstieg führenden Veränderungen nicht oder nur geringgradig betroffen ist.

#### **4.5.3.4.2 Der Thalamus**

Die im Thalamus gemessenen ADC-Werte korrelieren ebenfalls mit keiner der Einflussgrößen. Bei zweifelsfreier Auffindbarkeit und niedriger Varianz innerhalb der Subgruppen ist davon auszugehen, dass auch der Thalamus von Veränderungen, die zu einem Anstieg des ADC führen, weitestgehend ausgenommen ist.

#### **4.5.3.4.3 Das posteriore Marklager**

Es findet sich ein Anstieg des ADC bei zunehmend pathologischem HE-Schweregrad und CFF. Die Varianz der Messungen ist in den Gruppen ohne und mit minimaler HE geringer als in den Gruppen mit manifester HE. Deren Varianz entspricht jedoch der der Kontrollgruppe. Die Tatsache, dass der ADC des posterioren Marklagers als einziger der untersuchten Regionen mit der HE-Schwere und der CFF korreliert, könnte als Hinweis auf eine prominente Rolle von Veränderungen in der weißen Substanz für die Entstehung einer HE gewertet werden.

### **4.5.4 Der ADC in der Gruppe der ethyltoxischen Zirrhotiker**

#### **4.5.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Der ADC des Thalamus und des Marklagers der Gruppe HE 1 ist gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Der pontine ADC korreliert mittelgut positiv mit der HE-Schwere und negativ mit der CFF, steigt jedoch nicht über die Werte der Kontrollgruppe hinaus an.

#### **4.5.4.2 Interpretation**

Da sich der pontine ADC-Anstieg im Rahmen der ADC-Werte der Kontrollgruppe bewegt und, im Gegensatz zum ADC des Marklagers bei Nichtalkoholikern, diese nicht überschreitet, wird seine Relevanz als gering eingeschätzt.

Alkoholtoxische zerebrale Veränderungen und ihre möglichen Auswirkungen auf die diffusionsgewichtete Bildgebung werden unter 4.6.3.3 diskutiert.

### **4.5.5 Vergleich**

Lodi et al. veröffentlichten 2004 die Untersuchung des Nucleus caudatus, des Putamen, des Globus pallidus und okzipitaler, frontaler und parietaler weißer Substanz nichtalkoholischer Zirrhotikern (n=14) sowie einer Kontrollgruppe (n=12) [67]. Sie beschrieben eine signifikante Erhöhung des ADC der untersuchten Areale ausnehmlich des Thalamus. Ein Unterschied zwischen Zirrhotikern mit und ohne HE konnte dabei nicht festgestellt werden. Eine mHE-Diagnostik wurde nicht vorgenommen. In der Patientengruppe korrelierte der ADC grauer und weißer Substanz positiv mit der venösen Ammoniakkonzentration und negativ mit der Albuminkonzentration.

Eine signifikanter Unterschied im ADC zwischen allen nicht-alkoholischen Zirrhotikern und der Kontrollgruppe kann in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden, bei gut vergleichbarer Methode und Gruppengröße. Die positive Korrelation des ADC der posterioren weißen Substanz mit der HE-Schwere könnte jedoch ebenfalls als ein ADC-Anstieg interpretiert werden.

#### **4.5.6 Zwischenrésumé: Der ADC**

Als Erklärung des ADC-Anstiegs im Marklager bei nichtalkoholischen Zirrhotikern mit HE kommen zwei, einander ergänzende Modelle in Frage.

Einerseits ist eine extrazelluläre ödematöse Komponente, wie für das hepatische Koma beschrieben [154], auch bei chronischer hepatischer Enzephalopathie denkbar.

Andererseits ist eine geringgradige Beeinflussung durch veränderte intrazelluläre und transmembranöse Diffusion nicht auszuschliessen.

Die CFF liefert in der Korrelation mit den Daten der diffusionsgewichteten Bildgebung Ergebnisse, die gut mit denen der HE-Graduierung vergleichbar sind.

Für Alkoholiker finden sich keine als relevant erachteten Ergebnisse.



#### 4.6 1H-MRS , MTR und ADC: Ansatz zu einer Integration

Vorausgehend wurden die Ergebnisse der Magnetresonanztomographie, der magnetisierungstransfer- und der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung einzeln diskutiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse verglichen und die Korrelationen der Kontrollgrößen untereinander diskutiert. Es wird dargelegt, inwieweit die Ergebnisse mit dem pathophysiologischen Modell des minimalen astrozytären Ödems vereinbar sind. Alternative Erklärungen zur Pathophysiologie werden erörtert.

##### 4.6.1 Korrelation der Kontrollgrößen: Unterschiede zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern.

Alkoholiker und Nichtalkoholiker weisen mehrere Korrelationen der Kontrollgrößen untereinander auf. Sie werden im folgenden getrennt aufgeführt und diskutiert.

##### 4.6.2 Nichtalkoholiker

###### 4.6.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

**Basalganglien und Thalamus:** Es bestehen gute bis sehr gute positive Korrelationen der in den Basalganglien und im Thalamus bestimmten MTRs untereinander. Stellvertretend für sie sei die des Thalamus betrachtet: Diese korreliert gut positiv mit der relativen myo-Inositolkonzentration und gut negativ mit der relativen Glutamin- und Glutamatkonzentration. Zwischen der relativen Glutamin- und Glutamat- und der relativen myo-Inositolkonzentration lässt sich keine Korrelation feststellen. Der ADC des Thalamus korreliert mit keiner der in den Basalganglien und im Thalamus bestimmten Messgrößen.

**Marklager:** Die MTR des posterioren Marklagers korreliert gut positiv mit der relativen Glutamin- und Glutamatkonzentration und mittelgut negativ mit der relativen myo-Inositolkonzentration. Zwischen diesen beiden besteht ebenfalls eine gute negative Korrelation. Darüber hinaus findet sich eine mäßig positive Korrelation zwischen der MTR und der relativen CholinKonzentration. Der ADC korreliert mit keiner der im Marklager bestimmten Messgrößen.

###### 4.6.2.2 Unterschiede der Sensitivität der verschiedenen Methoden für zerebrale Ödeme

Die gute negative Korrelation zwischen der relativen Glutamin/Glutamat- und der relativen myo-Inositolkonzentration des Marklagers ließe sich mit einer Depletion astrozytären myo-Inositols reaktiv auf eine osmotisch relevante Akkumulation von Glutamat erklären. Dieser Zusammenhang ist vorbeschrieben und Kernpunkt der Hypothese astrozytärer Schwellung bei hepatischer Enzephalopathie [59]. Das Fehlen einer entsprechenden Korrelation für die in den Basalganglien und im Thalamus bestimmten relativen Konzentrationen deutet auf einen Prozess hin, der in weißer Substanz möglicherweise ausgeprägter als in grauer sein könnte.

Die guten Korrelationen zwischen der MTR und den relativen Konzentrationen der ödemwirksamen Metaboliten myo-Inositol und Glutamin/Glutamat im Marklager sowie in den Basalganglien und im Thalamus weisen darauf hin, dass die magnetisierungstransfergewichtete Bildgebung zur Erfassung von Veränderungen die mit geringgradigen Ödemen assoziiert sind geeignet ist. Im Umkehrschluss stützen sie die Ödem-Hypothese bei hepatischer Enzephalopathie.

Das Fehlen einer Korrelation zwischen dem ADC und einer anderen für intrazelluläre Ödeme relevanten Messgröße lässt im Gegensatz dazu vermuten, dass die diffusionsgewichtete

Bildgebung zur Erfassung so geringfügiger Veränderungen des intrazellulären Wasserhaushaltes wie bei HE angenommen mit der hier verwendeten Methodik nur eingeschränkt geeignet ist. Unter der Annahme, dass die ADC-Veränderungen ein geringes extrazelluläres Ödem oder Störungen der Transmembrandiffusion widerspiegeln, könnte die fehlende Korrelation mit Zeichen der intrazellulären Ödemkomponente als Hinweis darauf gewertet werden, dass extrazelluläre oder transmembranöse Diffusionsstörungen bei HE nicht in engem Zusammenhang mit intrazellulären Veränderungen stehen.

Die dieser Studie zugrunde liegende diffusionsgewichtete Sequenz war teils artefaktbelastet und erbrachte eine nur mäßige Ortsauflösung. Die Anwendung höherauflösender Diffusionsbildgebung mit stärkerer Diffusionswichtung bei hepatischer Enzephalopathie, insbesondere zur Abklärung der Hinweise auf eine extrazelluläre Ödemkomponente, erscheint daher sinnvoll.

### 4.6.3 Alkoholiker

#### 4.6.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

**Basalganglien und Thalamus:** Die MTR des Thalamus korreliert mäßig negativ mit der relativen Glutamin/Glutamat-Konzentration. Eine Korrelation zwischen MTR und relativer myo-Inositolkonzentration, wie bei Nichtalkoholikern, fehlt.

**Marklager:** Es findet sich eine mäßig gute positive Korrelation zwischen N-Acetylaspartat und Cholin. ADC und MTR korrelieren mit keiner anderen im Marklager bestimmten Messgröße. Eine Korrelation der relativen Konzentration von Glutamin/Glutamat mit myo-Inositol, wie bei Nichtalkoholikern, fehlt.

#### 4.6.3.2 Vergleich der Ergebnisse mit der Ödemtheorie.

Verweisen die Ergebnisse der Magnetresonanztomographie und -Spektroskopie bei Nichtalkoholikern auf ein minimales astrozytäre Ödem als gemeinsamen Erklärungsansatz, so sind die Ergebnisse bei Alkoholikern widersprüchlich. Es findet sich keine negative Korrelation zwischen myo-Inositol und Glutamin/Glutamat, welches die Annahme eines minimalen astrozytären Ödems reaktiv auf erhöhte Glutamatspiegel stützen könnte. Einziger Hinweis auf einen solchen Zusammenhang ist die negative Korrelation zwischen der MTR des Thalamus und der relativen Glutamin/Glutamat-Konzentration in den Basalganglien und im Thalamus. Diese ist jedoch weniger eng als bei Nichtalkoholikern und lässt sich für das Marklager nicht reproduzieren.

So kann angenommen werden, dass die Entwicklung eines minimalen astrozytären Ödems und/oder anderer bei HE typischen Veränderungen bei zirrhotischen Alkoholikern nicht die bedeutendste Störung ist, die zu neurologischen Einbußen führen können. Mögliche Interaktion mit alkoholbedingten Veränderungen werden im Folgenden diskutiert.

#### 4.6.3.3 Alternative Erklärungen: Ethyltoxische Läsionen

##### Strukturelle Läsionen

Für Alkoholiker wurde eine bei Abstinenz partiell reversible frontal betonte Hirnatrophie beschrieben [159]. Die Mechanismen des Volumenverlustes und der Erholung bei Abstinenz wurden kontrovers diskutiert: Vorgeschlagen wurden axonale und dendritische

Wiederaussprossung [159], gliale Hyperplasie [159], und zerebrale Rehydrierung [160]. Für jeden dieser Vorgänge alleine ist eine Beeinflussung des Magnetisierungstransfers und der Diffusivität denkbar.

In der Diffusionstensor MR-Bildgebung wurde bei weiblichen Alkoholikern gegenüber einer Kontrollgruppe ein Verlust der fraktionalen Anisotropie und der Intervoxelkohärenz des Genu corporis callosi und des Centrum semiovale beschrieben [161]. Diese wurden als Kompromittierung der axonalen Integrität, Veränderungen der Myelinisierung und Störungen des Wasserhaushaltes auf mikrostruktureller Ebene diskutiert. Eine an diese Ergebnisse anschließende Studie an 15 männlichen Alkoholikern und 31 Kontrollpersonen erbrachte eine negative Korrelation der fraktionalen Anisotropie des Genu corporis callosi und des Centrum semiovale mit der dort bestimmten Diffusivität [162]. Dies wurde als Hinweis auf einen erhöhten intrazellulären wie auch extrazellulären Anteil freien Wassers gewertet. Mikrostrukturelle Veränderungen und Störungen des Wasserhaushaltes wurden jedoch auch zur Interpretation der MTR-Veränderungen bei hepatischer Enzephalopathie herangezogen [57], sodass pathophysiologische Interaktionen von HE und Alkoholabusus nicht ausgeschlossen werden können.

### **Veränderungen zerebraler Membranen**

Die Lipidzusammensetzung von Membranen wird durch Alkohol im Sinne einer Verflüssigung verändert [163]. Dieser Effekt ist der Gewöhnung unterworfen [164, 165] und ist mit einem erhöhten Phosphatidylcholinumsatz verbunden [166]. Die Lipidzusammensetzung von Membranen beeinflusst jedoch maßgeblich den Magnetisierungstransfer [89]. Die zerebrale Magnetisierungstransferbildung bei Patienten mit Alkoholabusus könnte möglicherweise durch solche Vorgänge beeinflusst worden sein.

### **Metabolische Störungen**

Für Alkoholiker wurden zahlreiche Veränderungen in der  $^1\text{H}$ -MRS des Hirns beschrieben. Beobachtet wurden reduzierte relative NAA- und Cholin-Konzentrationen im Zerebellum und erniedrigte NAA-Konzentrationen im Frontallappen [167]. Diese zeigten sich bei Abstinenz innerhalb weniger Wochen rückgängig. Sie wurden als ethyltoxische neuronale Kompromittierung sowie als Störungen des Membranstoffwechsel diskutiert.

Im Gegensatz zu Nichtalkoholikern findet sich bei Alkoholikern eine Korrelation zwischen N-Acetylaspartat und Cholin im Marklager. Dieser könnte ein Effekt des Alkoholabusus sein und entspricht der bekannten Befundkonstellation bei Alkoholikern.

Ein myo-Inositol Anstieg in frontaler und parietaler weißer Substanz bei erst kürzlich abstinenten Alkoholikern gegenüber einer Kontrollgruppe ist beschrieben worden [168]. Die Autoren werteten diesen Befund als astrozytäre Proliferation oder als osmotische Reaktion auf astrozytäre Zellschrumpfung. In Überlagerung mit der bei HE zu erwartenden myo-Inositol Depletion, könnte dies ein möglicher Teil der Erklärung für die fehlende Korrelation der relativen myo-Inositol-Konzentrationen mit der von Glutamin/Glutamat bei Alkoholikern sein.

Lee und Kollegen konnten 2003 an alkoholgefütterten Ratten einen anfänglichen Anstieg des NAA/Cholin Verhältnisses gegenüber der Kontrollgruppe zeigen. Das NAA/Cholin Verhältnis sank erst nach 44 Wochen unter das Niveau der Kontrollgruppe und lag nach 60 Wochen um ein Drittel unter dem der Kontrollgruppe [169]. Dies betont die Bedeutung des Faktors Zeit und des aktuellen Alkoholkonsums für die Interpretation der  $^1\text{H}$ -MRS bei Alkoholikern.

Ferenci und Kollegen schlugen im Rahmen des Abschlussberichtes des Arbeitskreises des 11. Weltkongresses der Gastroenterologie vor, die HE in drei Subtypen zu unterteilen: Typ A, bei akutem Leberversagen, Typ B, bei portokavalem Shunt ohne Leberdysfunktion und Typ C, bei Zirrhose [16].

Vor diesem Hintergrund erscheint eine getrennte Betrachtung der „ethyltoxischen hepatischen Enzephalopathie“ angesichts der Besonderheiten dieser Gruppe in der MRT- Diagnostik sinnvoll. Gemeinsamkeiten und Unterschiede im klinischen Bild, in der Psychometrie, in der Magnetresonanztomographie und im Pathomechanismus können so besser differenziert werden.

## **4.7 Kritik der Methodik**

### **4.7.1 Die Einflussgrößen**

Auf die nicht vollständige Unabhängigkeit der Einflussgrößen voneinander wurde bereits anfangs eingegangen. Es geht jedoch über die Machbarkeit einer klinischen Studie hinaus, genügend Zirrhotiker zu rekrutieren, die sich in nur einem einzelnen Merkmal, Zirrhosegrad oder HE-Grad unterscheiden, um deren Einfluss auf Messgrößen der MR-Bildgebung zu untersuchen.

Die HE-Graduierung und insbesondere die Diagnostik der mHE ist zur Zeit noch nicht international standardisiert, was die Vergleichbarkeit zwischen Studien verschiedener Institute einschränkt. Mit der Computerpsychometrie stand aber ein objektives und reproduzierbares Verfahren zur Verfügung. Darüber hinaus entsprach die Graduierung den Empfehlungen der HE-Arbeitsgruppe des 11. Weltkongresses der Gastroenterologie (1998, Wien, Österreich) [16].

Die einfach zu bestimmende kritische Flimmerfrequenz ist in der Lage, das funktionelle neurologische Defizit bei hepatischer Enzephalopathie als Kontinuum zu erfassen. Wenn sie auch die computerpsychometrische HE-Diagnostik nur ergänzen kann, kann die CFF als einfacher und gut reproduzierbarer Parameter eine gut geeignete Kontrollgröße für Studien zur HE sein.

### **4.7.2 Das Trinkverhalten**

Das Trinkverhalten und die Nüchternperiode der eingeschlossenen Alkoholiker wurde nicht untersucht. Eine Kategorisierung der Trinkgewohnheiten der Alkoholiker liegt nicht vor. Diese könnten zu einer Stratifizierung des Faktors „Alkoholismus“ herangezogen werden.

In einer tierexperimentellen Studie konnte ein langfristiger Verlauf der <sup>1</sup>H-MRS-Veränderungen bei Alkoholkonsum nachgewiesen werden [169](s.o.). Alkoholismusbedingte frontale Atrophie und <sup>1</sup>H-MRS-Veränderungen beim Menschen zeigen sich innerhalb weniger Wochen teilweise reversibel [170]. Die Einbeziehung der Zeit seit Einnahme des letzten alkoholischen Getränks als Einflussgröße könnte daher hilfreich sein, den Einfluss des Faktors Alkoholismus vom Faktor Zirrhose- bzw. HE-Grad besser zu unterscheiden.

### **4.7.3 Die <sup>1</sup>H-MRS**

Die <sup>1</sup>H-MRS kam in der vorliegenden Studie aufgrund der guten Datenlage bei HE als Referenzmethode zum Einsatz. Messungen wurden im posterioren Marklager durchgeführt um vor allem die weiße Substanz beurteilen zu können. Lokalisation und MR-Parameter wurden in weitgehender Übereinstimmung mit der Literatur gewählt [57-59, 108, 109, 137]. Die Durchführung der <sup>1</sup>H-MRS in den Basalganglien und im Thalamus erfolgte einerseits, um die Ergebnisse mit der magnetisierungstransfergewichteten Bildgebung zu vergleichen, von

der Veränderungen in den Basalganglien bekannt sind [57, 150], andererseits um Veränderungen der grauen Substanz zu erfassen.

Ein Abgleich mit Arbeiten zu ethyltoxisch bedingten Veränderungen in der  $^1\text{H}$ -MRS ist nur eingeschränkt möglich: Solchen Studien liegen vor allem Messungen im Frontalhirn [167, 168, 170] und im Zerebellum [167, 170] zugrunde, da hier metabolische Veränderungen am besten erfasst werden konnten.

#### **4.7.4 Die MTR**

Die Bestimmung der MTR folgt weitgehend korrespondierend zu den Angaben in der Literatur [57, 150]. Dabei wurde nach Vorversuchen, die keine signifikanten Unterschiede zwischen Sequenzen mit verschieden starkem Sättigungspuls ergaben, die vom Hersteller (Siemens, Erlangen, Germany) vorgegebene MTC Sequenz verwendet.

Damit sind die Ergebnisse der MTC Messungen weitgehend mit denen anderer Studien vergleichbar.

#### **4.7.5 Der ADC**

Die mäßige Ortsauflösung der DWI erlaubte keine sichere Bestimmung des ADC im Putamen, im Pallidum und im Caput nuclei caudati. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der magnetisierungstransfergewichteten Bildgebung in diesen drei Arealen konnte daher nicht durchgeführt werden. So muss die Abschätzung der Wertigkeit der diffusionsgewichteten Bildgebung zur Erfassung gering- bzw. geringstgradiger Ödeme im Vergleich zur Magnetisierungstransfergewichtung lückenhaft bleiben.

Insbesondere in Hinblick auf eine mögliche extrazelluläre Komponente des minimalen Ödems bei hepatischer Enzephalopathie ist denkbar, dass höherauflösende diffusionsgewichtete Bildgebung mit stärkerer Diffusionswichtung in der weiteren Aufdeckung zerebraler Veränderungen bei hepatischer Enzephalopathie in folgenden Studien zur Anwendung kommen könnte.

#### **4.8 Schlussfolgerung**

Nichtalkoholiker und Alkoholiker weisen in dazu geeigneten MR-Untersuchungen bildgebende Befunde auf, die mit einer vermehrten Einlagerung freier Wasserprotonen im Hirnparenchym vereinbar sind. Dies sind im Einzelnen: Die Ausprägung eines pathologischen Metabolitenmusters in der  $^1\text{H}$ -MRS mit Veränderungen als osmolytisch wirksam angesehener Substanzen und ein Verlust an Magnetisierungseffekt in den Basalganglien und im Thalamus und im posterioren Marklager.

##### **Nichtalkoholiker**

Für Nichtalkoholiker lässt sich eine Zunahme der o. g. Veränderungen mit höherem HE-Grad, höherem Zirrhosegrad und zunehmend pathologischer CFF beschreiben. Insbesondere folgende Befunde weisen auf das Vorliegen eines geringgradigen Ödems hin: Gute negative Korrelation der relativen Konzentrationen von myo-Inositol und Glutamin/Glutamat im posterioren Marklager ( $r=-0,62$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho) sowie gute negative Korrelation der relativen Glutamin/Glutamat-Konzentration mit der MTR des Marklagers ( $r=-0,68$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho).

Die Befunde bei Nichtalkoholikern sind durch Demyelinisierung und/oder Kompromittierung der axonalen Integrität nicht zu erklären.

Die Diffusionswichtung zeigt Veränderungen, die als Hinweis auf eine mögliche extrazelluläre Komponente des minimalen Ödems oder Störungen der Transmembrandiffusion bei hepatischer Enzephalopathie gewertet werden könnten.

##### **Alkoholiker**

Bei Alkoholikern findet sich ebenfalls eine Befundkonstellation, die auf ein geringfügiges Ödem hindeutet. Es fehlen jedoch Korrelationen der MR-Befunde mit den Kontrollgrößen weitgehend. Diese Ergebnisse weisen auf eine Beeinflussung durch ethyltoxische zerebrale Veränderungen i.S. einer neuronalen Beeinträchtigung hin. Zusammenfassend könnte der Befund als geringgradige ödematöse Veränderung mit Überlagerung durch mikrostrukturelle Änderungen der Hirnsubstanz infolge ethyltoxische Schäden interpretiert werden.

##### **Die kritische Flimmerfrequenz**

Die guten Korrelationen der erstmals in einer MRT-Studie zur hepatischen Enzephalopathie angewandten CFF mit den an Nichtalkoholikern erhobenen Messgrößen unterstreicht ihre klinische diagnostische Relevanz. Ihr pathophysiologisches Korrelat, das über die Schwellung der retinalen Müller-Zellen hergeleitet wird [19], kann im Abgleich mit den ermittelten MR-Befunden im Sinne eines zerebralen Ödems konkordant gesehen werden.

##### **Ausblick**

Die Befunde in der diffusionsgewichteten Bildgebung bei Nichtalkoholikern sind gering ausgeprägt und liegen nahe der Leistungsgrenze der Methode. Ihre Bedeutung ist weitgehend ungewiss. Die Rolle eines möglicherweise erweiterten Extrazellulär-raums beim HE-assoziierten minimalen intrazellulären Ödem bleibt zu untersuchen.

Die an Nichtalkoholikern gewonnenen Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit der Literatur als minimales Ödem interpretierbar. Der Einfluss des Alkoholabusus auf und seine Interaktion mit dem minimalen Ödem hingegen bleibt zu eruieren.

1. Kuntz, E. and H.-D. Kuntz, *Praktische Hepatologie*. 1998, Heidelberg: Barth.
2. Häussinger, D. and E.-H. Egberts, *Hepatische Enzephalopathie*. 1996, Stuttgart: Thieme.
3. Gines, P., et al., *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. *Hepatology*, 1987. **7**(1): p. 122-8.
4. Rink, C., J. Haeting, and R. Nilius, *Prognosis assessment in patients with liver cirrhosis [Abstract]*. *Hepatogastroenterology*, 1990. **37 (suppl II)**(A86): p. 5144.
5. Davies, M.G., M.J. Rowan, and J. Feely, *Psychometrics in assessing hepatic encephalopathy: a brief review*. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 1991. **8**(2): p. 144-146.
6. Parsons-Smith, B.G., et al., *The EEG in liver disease*. *Lancet*, 1957. **2**: p. 867-871.
7. Conn, H.O., *Subclinical hepatic encephalopathy*, in *Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies*, H.O. Conn, Editor. 1994, Medi-Ed Press: Bloomington.
8. Quero, J.C. and S.W. Schalm, *Subclinical hepatic encephalopathy*. *Semin Liver Dis*, 1996. **16**(3): p. 321-8.
9. Tarter, R.E., et al., *Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy*. *Gastroenterology*, 1984. **86**(6): p. 1421-7.
10. Rikkers, L., et al., *Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism*. *Gastroenterology*, 1978. **75**(3): p. 462-9.
11. Schomerus, H., et al., *Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive*. *Dig Dis Sci*, 1981. **26**(7): p. 622-30.
12. Schomerus, H. and J. Schreiegg, *Prevalence of latent portasystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice*. *Z Gastroenterol*, 1993. **31**(4): p. 231-4.
13. Gitlin, N., D.C. Lewis, and L. Hinkley, *The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis*. *J Hepatol*, 1986. **3**(1): p. 75-82.
14. Bustamante, J., et al., *Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. *J Hepatol*, 1999. **30**(5): p. 890-5.
15. Groeneweg, M., et al., *Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning*. *Hepatology*, 1998. **28**(1): p. 45-9.
16. Ferenci, P., et al., *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**(3): p. 716-21.
17. Quero, J.C., et al., *The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis*. *Hepatology*, 1996. **24**(3): p. 556-60.
18. Amodio, P., et al., *Neuropsychological-neurophysiological alterations and brain atrophy in cirrhotic patients*. *Metab Brain Dis*, 2003. **18**(1): p. 63-78.
19. Kircheis, G., et al., *Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy*. *Hepatology*, 2002. **35**(2): p. 357-66.
20. Amodio, P., et al., *Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables*. *Aging Clin Exp Res*, 2002. **14**(2): p. 117-31.
21. Ferenci, P. and K. Weissenborn, *Hepatische Enzephalopathie*. 2002, Bremen: UNI-MED Verlag AG.
22. Deschenes, M., et al., *Predictors of clinical response to transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients with refractory ascites*. *Am J Gastroenterol*, 1999. **94**(5): p. 1361-5.
23. Gschwantler, M., et al., *Acute and chronic complications after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt--a prospective study in 53 patients*. *Z Gastroenterol*, 1997. **35**(11): p. 999-1005.
24. Zuckerman, D.A., et al., *Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors*. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. **169**(6): p. 1727-31.
25. Sahagun, G., et al., *Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage*. *Am J Gastroenterol*, 1997. **92**(9): p. 1444-52.

26. Rossle, M., et al., *Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding*. Lancet, 1997. **349**(9058): p. 1043-9.
27. Shibata, D., et al., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of bleeding ectopic varices with portal hypertension*. Dis Colon Rectum, 1999. **42**(12): p. 1581-5.
28. Kato, M., et al., *Electron microscopic study of the blood-brain barrier in rats with brain edema and encephalopathy due to acute hepatic failure*. Gastroenterol Jpn, 1989. **24**(2): p. 135-42.
29. Alexander, B., et al., *A quantitative evaluation of the permeability of the blood brain barrier of portacaval shunted rats*. Metab Brain Dis, 2000. **15**(2): p. 93-103.
30. Eck, N.V., *Ligatur der Portalvene*. Voenn Med J St. Petersburg (Russ), 1877. **130**: p. 1-2.
31. Lockwood, A.H., E.W. Yap, and W.H. Wong, *Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy*. J Cereb Blood Flow Metab, 1991. **11**(2): p. 337-41.
32. Warskulat, U., et al., *Identification of osmosensitive and ammonia-regulated genes in rat astrocytes by Northern blotting and differential display reverse transcriptase-polymerase chain reaction*. J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 358-66.
33. Raabe, W.A., ed. *Neurophysiology of ammonia intoxication*. Hepatic Encephalopathy: Pathophysiology and Treatment, ed. G. Pomier-Layrargues. 1989, Humana Press: Clifton, NJ. 49-77.
34. Fan, P., et al., *Neurochemical and electrophysiological studies on the inhibitory effect of ammonium ions on synaptic transmission in slices of rat hippocampus: evidence for a postsynaptic action*. Neuroscience, 1990. **37**(2): p. 327-34.
35. Murakami, N., et al., *Changes in brain monoamine metabolism in rats with acute ischemic hepatic failure under artificial cardiopulmonary management*. Gastroenterol Jpn, 1992. **27**(2): p. 191-8.
36. Yurdaydin, C., et al., *Increased serotonergic and noradrenergic activity in hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure*. Hepatology, 1990. **12**(4 Pt 1): p. 695-700.
37. McKinzie, S.L., et al., *Releases of norepinephrine and dopamine in ventriculocisternal perfusions in hepatectomized and laparotomized rats*. J Neurochem, 1996. **66**(2): p. 569-78.
38. Mousseau, D.D., et al., *Selective loss of pallidal dopamine D2 receptor density in hepatic encephalopathy*. Neurosci Lett, 1993. **162**(1-2): p. 192-6.
39. Lavoie, J., G.P. Layrargues, and R.F. Butterworth, *Increased densities of peripheral-type benzodiazepine receptors in brain autopsy samples from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy*. Hepatology, 1990. **11**(5): p. 874-8.
40. Bender, A.S. and M.D. Norenberg, *Effect of benzodiazepines and neurosteroids on ammonia-induced swelling in cultured astrocytes*. J Neurosci Res, 1998. **54**(5): p. 673-80.
41. Lavoie, J., et al., *Amino acid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy*. J Neurochem, 1987. **49**(3): p. 692-7.
42. Peterson, C., et al., *Selective loss of N-methyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate binding sites in rat brain following portacaval anastomosis*. J Neurochem, 1990. **55**(2): p. 386-90.
43. Maddison, J.E., et al., *Alterations in cortical [3H]kainate and alpha-[3H]amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid binding in a spontaneous canine model of chronic hepatic encephalopathy*. J Neurochem, 1991. **56**(6): p. 1881-8.
44. Bluml, S., et al., *Proton-decoupled 31P magnetic resonance spectroscopy reveals osmotic and metabolic disturbances in human hepatic encephalopathy*. J Neurochem, 1998. **71**(4): p. 1564-76.
45. Taylor-Robinson, S.D., et al., *Cerebral phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy*. Hepatology, 1994. **20**(5): p. 1173-8.
46. Hazell, A.S. and R.F. Butterworth, *Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms*. Proc Soc Exp Biol Med, 1999. **222**(2): p. 99-112.
47. Häussinger, D., et al., *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? J Hepatol, 2000. 32(6): p. 1035-8.*
48. Schliess, F., et al., *Calcium-dependent activation of Erk-1 and Erk-2 after hypo-osmotic astrocyte swelling*. Biochem J, 1996. **320** ( Pt 1): p. 167-71.
49. Chang, R.C., A. Stadlin, and D. Tsang, *Effects of tumor necrosis factor alpha on taurine uptake in cultured rat astrocytes*. Neurochem Int, 2001. **38**(3): p. 249-54.
50. Zwingmann, C., et al., *Multinuclear NMR spectroscopy studies on NH4Cl-induced metabolic alterations and detoxification processes in primary astrocytes and glioma cells*. Dev Neurosci, 1998. **20**(4-5): p. 417-26.
51. Cordoba, J., J. Gottstein, and A.T. Blei, *Glutamine, myo-inositol, and organic brain osmolytes after portocaval anastomosis in the rat: implications for ammonia-induced brain edema*. Hepatology, 1996. **24**(4): p. 919-23.
52. Fischer, R., F. Schliess, and D. Häussinger, *Characterization of the hypo-osmolarity-induced Ca<sup>2+</sup> response in cultured rat astrocytes*. Glia, 1997. **20**(1): p. 51-8.
53. Itzhak, Y., A.S. Bender, and M.D. Norenberg, *Effect of hypoosmotic stress on peripheral-type benzodiazepine receptors in cultured astrocytes*. Brain Res, 1994. **644**(2): p. 221-5.



54. Busch, G.L., et al., *Effect of astroglial cell swelling on pH of acidic intracellular compartments*. Biochim Biophys Acta, 1996. **1285**(2): p. 212-8.
55. Schliess, F., et al., *Ammonia induces MK-801-sensitive nitration and phosphorylation of protein tyrosine residues in rat astrocytes*. Faseb J, 2002. **16**(7): p. 739-41.
56. Ross, B.D., et al., *Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities*. Radiology, 1994. **193**(2): p. 457-63.
57. Rovira, A., et al., *Magnetization transfer ratio values and proton MR spectroscopy of normal-appearing cerebral white matter in patients with liver cirrhosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(6): p. 1137-42.
58. Naegele, T., et al., *MR imaging and (1)H spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: time-course of renormalization after liver transplantation*. Radiology, 2000. **216**(3): p. 683-91.
59. Laubenberger, J., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis*. Gastroenterology, 1997. **112**(5): p. 1610-6.
60. Häussinger, D., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolality and hepatic encephalopathy*. Gastroenterology, 1994. **107**(5): p. 1475-80.
61. Butterworth, R.F., *Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies*. J Hepatol, 2003. **39**(2): p. 278-85.
62. Morgan, M.Y., *Cerebral magnetic resonance imaging in patients with chronic liver disease*. Metab Brain Dis, 1998. **13**(4): p. 273-90.
63. Pujol, J., et al., *Neurospectroscopic alterations and globus pallidus hyperintensity as related magnetic resonance markers of reversible hepatic encephalopathy*. Neurology, 1996. **47**(6): p. 1526-30.
64. Cordoba, J., et al., *The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation*. J Hepatol, 2001. **35**(5): p. 598-604.
65. Lansberg, M.G., et al., *Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(4): p. 637-44.
66. Wittsack, H.J., et al., *MR imaging in acute stroke: diffusion-weighted and perfusion imaging parameters for predicting infarct size*. Radiology, 2002. **222**(2): p. 397-403.
67. Lodi, R., et al., *Diffusion MRI shows increased water apparent diffusion coefficient in the brains of cirrhotics*. Neurology, 2004. **62**(5): p. 762-6.
68. Weissenborn, K., et al., *Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy*. J Hepatol, 2001. **34**(5): p. 768-73.
69. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
70. Schuhfried GmbH, D.G., *Wiener Test System (WINWTS)*. 1999: Mödling, Österreich.
71. Eberhard, G., *Flimmerfrequenz-Analysator*. 1994, Dr. Schuhfried GmbH: Mödling, Österreich.
72. Schuhfried, G., *Wiener Test System (WINWTS)*. 1999, Schuhfried GmbH: Mödling, Österreich.
73. Salmi, T., *Critical flicker frequencies in MS patients with normal or abnormal pattern VEP*. Acta Neurol Scand, 1985. **71**(5): p. 354-8.
74. Cronin-Golomb, A., et al., *Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging*. Ann Neurol, 1991. **29**(1): p. 41-52.
75. Smith, J.M. and H. Misiak, *Critical flicker frequency (CFF) and psychotropic drugs in normal human subjects-a review*. Psychopharmacologia, 1976. **47**(2): p. 175-82.
76. Reichenbach, A., et al., *Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Muller) cells accompanying hepatic failure*. Acta Neuropathol (Berl), 1995. **90**(3): p. 273-81.
77. Schomerus, H., et al., *PSE Syndrom Test. Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen) portosystemischen Encephalopathie (PSE)*. 1999, Frankfurt: Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services.
78. Bloch, F., W. Hansen, and M.E. Packard, *Nuclear Induction*. Phys Rev, 1946. **69**: p. 127.
79. Purcell, E.M., M.C. Jorrey, and R.V. Pound, *Resonance absorption by a nuclear magnetic moment in a solid*. Phys Rev, 1946. **69**: p. 37-38.
80. Shaw, T.M. and R.H. Elksen, *Nuclear magnetic resonance absorption in hygroscopic materials*. J Chem Phys, 1950. **18**: p. 1113-1114.
81. Singer, J.R., *Blood flow rates by nuclear magnetic resonance measurements*. Science, 1959. **130**: p. 1652-1653.
82. Lauterbur, P.C., *Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance*. Nature, 1973. **242**: p. 190.
83. Hoult, D.I., et al., *Observation of tissue metabolites using <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance*. Nature, 1974. **252**(5481): p. 285-7.
84. Andrew, E.R., et al., *NMR images by the multiple sensitive point method: application to larger biological systems*. Phys Med Biol, 1977. **22**(5): p. 971-4.

85. Ross, B.D., et al., *Examination of a case of suspected McArdle's syndrome by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance*. N Engl J Med, 1981. **304**(22): p. 1338-42.
86. Provencher, S.W., *Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra*. Magn Reson Med, 1993. **30**(6): p. 672-9.
87. Dousset, V., et al., *Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging*. Radiology, 1992. **182**(2): p. 483-91.
88. Dousset, V., et al., *Lysolecithin-induced demyelination in primates: preliminary in vivo study with MR and magnetization transfer*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(2): p. 225-31.
89. Fralix, T.A., et al., *Lipid bilayer and water proton magnetization transfer: effect of cholesterol*. Magn Reson Med, 1991. **18**(1): p. 214-23.
90. Kucharczyk, W., et al., *Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebroside and pH*. Radiology, 1994. **192**(2): p. 521-9.
91. Wittsack, H.J., A. Ritzl, and U. Modder, [User friendly analysis of MR investigations of the cerebral perfusion: Windows(R)-based image processing]. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr, 2002. **174**(6): p. 742-6.
92. Leonhardt, H., G. Töndury, and K. Zilles, *Nervensystem, Sinnesorgane*. Anatomie des Menschen, ed. Rauber/Kopsh, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
93. Nauta, W.J.H. and M. Feirtag, *Neuroanatomie*.
94. Saunders, D.E., et al., *Aging of the adult human brain: in vivo quantitation of metabolite content with proton magnetic resonance spectroscopy*. J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(5): p. 711-6.
95. Firbank, M.J., T. Minett, and J.T. O'Brien, *Changes in DWI and MRS associated with white matter hyperintensities in elderly subjects*. Neurology, 2003. **61**(7): p. 950-4.
96. Huang, W., et al., *High brain myo-inositol levels in the predementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: a <sup>1</sup>H MRS study*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(12): p. 1879-86.
97. Lim, K.O. and D.M. Spielman, *Estimating NAA in cortical gray matter with applications for measuring changes due to aging*. Magn Reson Med, 1997. **37**(3): p. 372-7.
98. Angelie, E., et al., *Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(1): p. 119-27.
99. Chang, L., et al., *In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the normal aging human brain*. Life Sci, 1996. **58**(22): p. 2049-56.
100. Brooks, J.C., et al., *A proton magnetic resonance spectroscopy study of age-related changes in frontal lobe metabolite concentrations*. Cereb Cortex, 2001. **11**(7): p. 598-605.
101. Harada, M., et al., *Multivariate analysis of regional metabolic differences in normal ageing on localised quantitative proton MR spectroscopy*. Neuroradiology, 2001. **43**(6): p. 448-52.
102. Schuff, N., et al., *Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging*. Neurobiol Aging, 1999. **20**(3): p. 279-85.
103. Cohen, B.M., et al., *Decreased brain choline uptake in older adults. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study*. Jama, 1995. **274**(11): p. 902-7.
104. Nagae-Poetscher, L.M., et al., *Asymmetry and gender effect in functionally lateralized cortical regions: a proton MRS imaging study*. J Magn Reson Imaging, 2004. **19**(1): p. 27-33.
105. Peeling, J. and G. Sutherland, *High-resolution <sup>1</sup>H NMR spectroscopy studies of extracts of human cerebral neoplasms*. Magn Reson Med, 1992. **24**(1): p. 123-36.
106. Frahm, J., et al., *Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences*. J Comput Assist Tomogr, 1991. **15**(6): p. 915-22.
107. Sonnewald, U., et al., *Nuclear magnetic resonance spectroscopy: biochemical evaluation of brain function in vivo and in vitro*. Neurotoxicology, 1994. **15**(3): p. 579-90.
108. Kreis, R., et al., *Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with <sup>1</sup>H MR spectroscopy*. Radiology, 1992. **182**(1): p. 19-27.
109. Geissler, A., et al., *Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging*. Hepatology, 1997. **25**(1): p. 48-54.
110. Huppi, P.S., et al., *Regional metabolic assessment of human brain during development by proton magnetic resonance spectroscopy in vivo and by high-performance liquid chromatography/gas chromatography in autopsy tissue*. Pediatr Res, 1995. **37**(2): p. 145-50.
111. Miller, B.L., et al., *Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy*. Radiology, 1993. **187**(2): p. 433-7.
112. Shawcross, D.L., et al., *Low myo-inositol and high glutamine levels in brain are associated with neuropsychological deterioration after induced hyperammonemia*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004. **287**(3): p. G503-9.
113. Miller, B.L., *A review of chemical issues in <sup>1</sup>H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline*. NMR Biomed, 1991. **4**(2): p. 47-52.
114. Barker, P.B., et al., *Quantitative proton spectroscopy of canine brain: in vivo and in vitro correlations*. Magn Reson Med, 1994. **32**(2): p. 157-63.

115. Arendt, T., et al., *Cholinergic system and memory in the rat: effects of chronic ethanol, embryonic basal forebrain brain transplants and excitotoxic lesions of cholinergic basal forebrain projection system*. Neuroscience, 1989. **33**(3): p. 435-62.
116. Fulham, M.J., et al., *Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance*. Radiology, 1992. **185**(3): p. 675-86.
117. Kuhmonen, J., et al., *Decrease in brain choline-containing compounds following a short period of global ischemia in gerbils as detected by 1H NMR spectroscopy in vivo*. NMR Biomed, 1994. **7**(5): p. 231-6.
118. Galea, E. and C. Estrada, *Ouabain-sensitive choline transport system in capillaries isolated from bovine brain*. J Neurochem, 1992. **59**(3): p. 936-41.
119. Klein, J., A. Koppen, and K. Löffelholz, *Uptake and storage of choline by rat brain: influence of dietary choline supplementation*. J Neurochem, 1991. **57**(2): p. 370-5.
120. Rao, V.L., G. Therrien, and R.F. Butterworth, *Choline acetyltransferase and acetylcholinesterase activities are unchanged in brain in human and experimental portal-systemic encephalopathy*. Metab Brain Dis, 1994. **9**(4): p. 401-7.
121. Birken, D.L. and W.H. Oldendorf, *N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain*. Neurosci Biobehav Rev, 1989. **13**(1): p. 23-31.
122. Simmons, M.L., C.G. Frondoza, and J.T. Coyle, *Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies*. Neuroscience, 1991. **45**(1): p. 37-45.
123. Urenjak, J., et al., *Specific expression of N-acetyl-aspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro*. J Neurochem, 1992. **59**(1): p. 55-61.
124. Moffett, J.R. and M.A. Namboodiri, *Differential distribution of N-acetyl-aspartylglutamate and N-acetyl-aspartate immunoreactivities in rat forebrain*. J Neurocytol, 1995. **24**(6): p. 409-33.
125. Kugel, H., et al., *Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy*. Radiology, 1992. **183**(3): p. 701-9.
126. Kreis, R. and B.D. Ross, *Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy*. Radiology, 1992. **184**(1): p. 123-30.
127. Chang, L., et al., *Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(5): p. 716-22.
128. Haselhorst, R., et al., *Frontocortical N-acetyl-aspartate reduction associated with long-term i.v. heroin use*. Neurology, 2002. **58**(2): p. 305-7.
129. Ernst, T., et al., *Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study*. Neurology, 2000. **54**(6): p. 1344-9.
130. Laubenberger, J., et al., *HIV-related metabolic abnormalities in the brain: depiction with proton MR spectroscopy with short echo times*. Radiology, 1996. **199**(3): p. 805-10.
131. Meyerhoff, J.L., et al., *Genetically epilepsy-prone rats have increased brain regional activity of an enzyme which liberates glutamate from N-acetyl-aspartyl-glutamate*. Brain Res, 1992. **593**(1): p. 140-3.
132. Martinez-Hernandez, A., K.P. Bell, and M.D. Norenberg, *Glutamine synthetase: glial localization in brain*. Science, 1977. **195**(4284): p. 1356-8.
133. Paredes, A., et al., *Osmoregulation of Na(+)-inositol cotransporter activity and mRNA levels in brain glial cells*. Am J Physiol, 1992. **263**(6 Pt 1): p. C1282-8.
134. Isaacks, R.E., et al., *Effect of osmolality and anion channel inhibitors on myo-inositol efflux in cultured astrocytes*. J Neurosci Res, 1999. **57**(6): p. 866-71.
135. Cordoba, J., et al., *1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans*. Metab Brain Dis, 2002. **17**(4): p. 415-29.
136. Haussinger, D., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolality and hepatic encephalopathy*. Gastroenterology, 1994. **107**(5): p. 1475-80.
137. Lee, J.H., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings for the brain in patients with liver cirrhosis reflect the hepatic functional reserve*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(8): p. 2206-13.
138. Mehta, R.C., G.B. Pike, and D.R. Enzmann, *Magnetization transfer MR of the normal adult brain*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(10): p. 2085-91.
139. Ge, Y., et al., *Age-Related Total Gray Matter and White Matter Changes in Normal Adult Brain. Part II: Quantitative Magnetization Transfer Ratio Histogram Analysis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(8): p. 1334-41.
140. Rovaris, M., et al., *Age-related changes in conventional, magnetization transfer, and diffusion-tensor MR imaging findings: study with whole-brain tissue histogram analysis*. Radiology, 2003. **227**(3): p. 731-8.
141. Patel, N., et al., *Intracellular pH measurements of the whole head and the basal ganglia in chronic liver disease: a phosphorus-31 MR spectroscopy study*. Metab Brain Dis, 2000. **15**(3): p. 223-40.
142. Brochet, B. and V. Dousset, *Pathological correlates of magnetization transfer imaging abnormalities in animal models and humans with multiple sclerosis*. Neurology, 1999. **53**(5 Suppl 3): p. S12-7.

143. Ge, Y., et al., *Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(3): p. 470-5.
144. Schubert, F., et al., *Serial 1H-MRS in relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of interferon-beta therapy on absolute metabolite concentrations*. Magma, 2002. **14**(3): p. 213-22.
145. Piore, E.P., *MR spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease*. J Neurol Sci, 1997. **152 Suppl 1**: p. S49-53.
146. Rovira, A., et al., *Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant*. Neurology, 2002. **59**(3): p. 335-41.
147. Deloire-Grassin, M.S., et al., *In vivo evaluation of remyelination in rat brain by magnetization transfer imaging*. J Neurol Sci, 2000. **178**(1): p. 10-6.
148. Hahnel, S., et al., *Magnetization transfer measurements in normal-appearing cerebral white matter in patients with chronic obstructive hydrocephalus*. J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(4): p. 516-20.
149. Taylor-Robinson, S.D., et al., *MR imaging of the basal ganglia in chronic liver disease: correlation of T1-weighted and magnetisation transfer contrast measurements with liver dysfunction and neuropsychiatric status*. Metab Brain Dis, 1995. **10**(2): p. 175-88.
150. Iwasa, M., et al., *Hepatic cirrhosis: magnetisation transfer contrast in the globus pallidus*. Neuroradiology, 1998. **40**(3): p. 145-9.
151. Helenius, J., et al., *Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(2): p. 194-9.
152. Gass, A., T. Niendorf, and J.G. Hirsch, *Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders--biophysical mechanisms and possible underlying histopathology*. J Neurol Sci, 2001. **186 Suppl 1**: p. S15-23.
153. Filippi, M., et al., *A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging*. Arch Neurol, 2000. **57**(7): p. 1017-21.
154. Kato, M., et al., *Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure*. Hepatology, 1992. **15**(6): p. 1060-6.
155. Niendorf, T., et al., *Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging*. Magn Reson Med, 1996. **36**(6): p. 847-57.
156. Assaf, Y. and Y. Cohen, *Non-mono-exponential attenuation of water and N-acetyl aspartate signals due to diffusion in brain tissue*. J Magn Reson, 1998. **131**(1): p. 69-85.
157. Mulkern, R.V., et al., *Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain*. NMR Biomed, 1999. **12**(1): p. 51-62.
158. Chin, C.L., et al., *Biexponential diffusion attenuation in the rat spinal cord: computer simulations based on anatomic images of axonal architecture*. Magn Reson Med, 2002. **47**(3): p. 455-60.
159. Carlen, P.L., et al., *Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans*. Science, 1978. **200**(4345): p. 1076-8.
160. Besson, J.A., et al., *Nuclear magnetic resonance observations in alcoholic cerebral disorder and the role of vasopressin*. Lancet, 1981. **2**(8252): p. 923-4.
161. Pfefferbaum, A., et al., *In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism*. Alcohol Clin Exp Res, 2000. **24**(8): p. 1214-21.
162. Pfefferbaum, A. and E.V. Sullivan, *Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: evidence from diffusion tensor imaging*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(2): p. 423-32.
163. Gustavsson, L., *Brain lipid changes after ethanol exposure*. Ups J Med Sci Suppl, 1990. **48**: p. 245-66.
164. Chin, J.H. and D.B. Goldstein, *Drug tolerance in biomembranes: a spin label study of the effects of ethanol*. Science, 1977. **196**(4290): p. 684-5.
165. Harris, R.A., et al., *Physical properties and lipid composition of brain membranes from ethanol tolerant-dependent mice*. Mol Pharmacol, 1984. **25**(3): p. 401-9.
166. Lee, N.M., H.J. Friedman, and H.H. Loh, *Effect of acute and chronic ethanol treatment on rat brain phospholipid turnover*. Biochem Pharmacol, 1980. **29**(20): p. 2815-8.
167. Bendszus, M., et al., *Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(10): p. 1926-32.
168. Schweinsburg, B.C., et al., *Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: a 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury*. Alcohol Clin Exp Res, 2001. **25**(6): p. 924-34.
169. Lee, H., G.H. Holburn, and R.R. Price, *Proton MR spectroscopic studies of chronic alcohol exposure on the rat brain*. J Magn Reson Imaging, 2003. **18**(2): p. 147-51.
170. Parks, M.H., et al., *Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy*. Alcohol Clin Exp Res, 2002. **26**(9): p. 1368-80.

# 6

# Appendix

## 6.1 Tabellen

### 6.1.1 Tabellen zur <sup>1</sup>H-MRS

Tabelle 4: Nichtalkoholiker: <sup>1</sup>H-MRS und HE-Schwere. (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)

n=28	Kontrolle n=10		Patienten n=18		HE 0 n=5		mHE n=3		HE 1 n=5		HE 2 n=5		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
<b>Basalganglien</b>														
ml	0,784	0,570	0,254 **	0,180	0,320 **	0,161	0,414	0,154	0,250 **	0,186	0,095 **	0,097	<b>-0,56</b>	<b>0,016</b>
NAA	1,670	0,252	1,649	0,286	1,742	0,314	1,704	0,057	1,447	0,303	1,726	0,292	-0,11	0,676
Cho	0,267	0,041	0,216 **	0,050	0,226	0,032	0,261	0,071	0,206 *	0,039	0,190 *	0,055	-0,31	0,206
Glx	1,513	0,556	2,216 *	0,665	1,823	0,608	1,794	0,316	2,133	0,554	2,945 **	0,392	<b>0,62</b>	<b>0,006</b>
<b>Marklager</b>														
ml	0,823	0,099	0,324 **	0,321	0,464	0,416	0,481	0,423	0,349 **	0,201	0,063 **	0,072	<b>-0,53</b>	<b>0,024</b>
NAA	1,708	0,175	1,911 *	0,237	1,760	0,305	1,781	0,257	1,939 *	0,123	2,110 **	0,076	<b>0,63</b>	<b>0,005</b>
Cho	0,258	0,042	0,230	0,047	0,244	0,046	0,259	0,075	0,200 *	0,036	0,228	0,030	-0,21	0,397
Glx	1,413	0,489	2,376 **	0,783	1,998	0,594	1,774	0,484	2,458 **	0,590	3,035 **	0,887	<b>0,52</b>	<b>0,027</b>

Tabelle 5: Alkoholiker: <sup>1</sup>H-MRS und HE-Schwere. (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)

n=44	Kontrolle n=10		Patienten n=24		HE 0 n=6		mHE n=7		HE 1 n=5		HE 2 n=6		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
<b>Basalganglien</b>														
ml	0,784	0,570	0,286 **	0,203	0,256 **	0,198	0,260 **	0,214	0,347 *	0,191	0,296 *	0,247	0,03	0,889
NAA	1,670	0,252	1,562	0,226	1,623	0,321	1,453	0,204	1,645	0,185	1,559	0,164	0,03	0,896
Cho	0,267	0,041	0,201 **	0,042	0,205 **	0,032	0,186 **	0,041	0,217	0,053	0,203 *	0,049	0,01	0,980
Glx	1,513	0,556	2,505 **	0,983	2,079 *	0,417	2,795 **	0,618	2,597 **	0,724	2,516	1,747	0,09	0,669
<b>Marklager</b>														
ml	0,823	0,099	0,281 **	0,191	0,295 *	0,296	0,272 **	0,191	0,310 **	0,103	0,252 **	0,158	0,12	0,567
NAA	1,708	0,175	1,882	0,253	1,920	0,283	1,877 *	0,118	1,807	0,262	1,914	0,365	-0,11	0,601
Cho	0,258	0,042	0,239	0,048	0,257	0,056	0,225	0,055	0,253	0,044	0,226	0,036	-0,12	0,572
Glx	1,413	0,489	2,267 **	0,807	2,071	0,643	2,229 *	0,919	2,774 **	1,150	2,084 *	0,412	0,00	0,988

**Tabelle 6: Nichtalkoholiker: <sup>1</sup>H-MRS und Zirrhosegrad. (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)**

n=28	Kontrolle n=10		Patienten n=18		Child-Pugh A n=9		Child-Pugh B n=5		Child-Pugh C n=4		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
<b>Basalganglien</b>												
ml	0,784	0,570	0,254 **	0,180	0,346 *	0,158	0,214 *	0,196	0,095 **	0,064	<b>-0,61</b>	<b>0,007</b>
NAA	1,670	0,252	1,649	0,286	1,736	0,279	1,613	0,360	1,500	0,170	-0,31	0,207
Cho	0,267	0,041	0,216 **	0,050	0,231 *	0,045	0,216	0,049	0,186 *	0,059	-0,33	0,184
Glx	1,513	0,556	2,216 *	0,665	1,865	0,558	2,456	0,606	2,707 **	0,630	<b>0,54</b>	<b>0,022</b>
<b>Marklager</b>												
ml	0,823	0,099	0,324 **	0,321	0,492 *	0,360	0,213 **	0,186	0,084 **	0,097	<b>-0,59</b>	<b>0,009</b>
NAA	1,708	0,175	1,911 *	0,237	1,872	0,207	1,847	0,333	2,076 **	0,090	0,33	0,185
Cho	0,258	0,042	0,230	0,047	0,249	0,050	0,208 *	0,039	0,213	0,035	-0,39	0,112
Glx	1,413	0,489	2,376 **	0,783	1,971	0,639	2,730 **	0,481	2,848 **	1,041	<b>0,51</b>	<b>0,032</b>

**Tabelle 7: Alkoholiker: <sup>1</sup>H-MRS und Zirrhosegrad. (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)**

n=34	Kontrolle n=10		Patienten n=24		Child-Pugh A n=8		Child-Pugh B n=11		Child-Pugh C n=5		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
<b>Basalganglien</b>												
ml	0,784	0,570	0,286 **	0,203	0,304 **	0,215	0,263 **	0,215	0,308 **	0,196	-0,05	0,802
NAA	1,670	0,252	1,562	0,226	1,502	0,284	1,565	0,195	1,652	0,200	0,25	0,241
Cho	0,267	0,041	0,201 **	0,042	0,181 **	0,038	0,196**	0,037	0,245	0,031	<b>0,50</b>	<b>0,012</b>
Glx	1,513	0,556	2,505 **	0,983	2,943 **	1,216	2,297*	0,872	2,261	0,704	-0,27	0,196
<b>Marklager</b>												
ml	0,823	0,099	0,281 **	0,191	0,388 **	0,246	0,263 **	0,121	0,148 **	0,141	<b>-0,43</b>	<b>0,036</b>
NAA	1,708	0,175	1,882	0,253	1,922	0,300	1,868	0,222	1,851	0,285	-0,11	0,600
Cho	0,258	0,042	0,239	0,048	0,233	0,046	0,244	0,054	0,238	0,046	0,05	0,815
Glx	1,413	0,489	2,267 **	0,807	2,337 **	0,632	2,228 *	1,073	2,239 *	0,394	-0,08	0,723

**Tabelle 8: Nichtalkoholiker: Korrelation der relativen Metabolitenkonzentrationen der <sup>1</sup>H-MRS gegen die CFF. Abkürzungen: myo-Inositol (ml), Cholin (Cho), N-Acetylaspartat (NAA) und Glutamin/Glutamat (Glx).**

n=18	Korrelation nach Spearman-Rho			
	Basalganglien		Marklager	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
ml	<b>0,48</b>	<b>0,044</b>	<b>0,49</b>	<b>0,041</b>
NAA	0,10	0,689	<b>-0,52</b>	<b>0,028</b>
Cho	0,27	0,277	0,15	0,539
Glx	<b>-0,67</b>	<b>0,002</b>	-0,44	0,071

**Tabelle 9: Alkoholiker: Korrelation der relativen Metabolitenkonzentrationen der MRS gegen die CFF.**  
 Abkürzungen: myo-Inositol (ml), Cholin (Cho), N-Acetylaspartat (NAA) und Glutamin/Glutamat (Glx).

n=24	Korrelation nach Spearman-Rho			
	<i>Basalganglien</i>		<i>Marklager</i>	
	Korrelations- koeffizient	Signifikanz	Korrelations- koeffizient	Signifikanz
ml	0,15	0,485	0,03	0,900
NAA	-0,09	0,673	0,27	0,197
Cho	-0,01	0,979	0,26	0,217
Glx	0,04	0,840	0,09	0,662

## 6.1.2 Tabellen zur MTR

**Tabelle 10: Nichtalkoholiker: MTR und HE-Schwere.** (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)

n=37	Kontrolle n=18		Patienten n=19		HE 0 n=5		mHE n=3		HE 1 n=6		HE 2 n=5		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
MTR Pons	40,1	1,5	39,3	3,3	40,1	3,2	38,5	0,9	40,2	2,9	37,9	4,8	-0,17	0,480
MTR Thalamus	39,4	0,9	37,4 **	2,1	38,8	1,3	38,9	1,4	37,1 **	2,5	35,6 **	1,3	<b>-0,64</b>	<b>0,003</b>
MTR Pallidum	37,1	1,6	30,0 **	6,0	34,4	6,0	32,5	6,2	28,7 **	6,0	25,7 **	2,5	<b>-0,58</b>	<b>0,010</b>
MTR Putamen	35,9	1,5	31,5 **	3,7	34,5	3,5	33,1	3,1	30,3 **	3,7	28,9 **	1,7	<b>-0,61</b>	<b>0,006</b>
MTR Cap. ncl. caud.	36,5	2,2	32,1 **	3,8	35,3	3,9	31,2 *	3,3	31,1 **	4,4	30,73 **	1,8	-0,44	0,062
MTR Marklager	39,0	1,5	33,9 **	3,9	37,2	2,3	35,3	3,4	33,2 **	4,5	30,76 **	2,4	<b>-0,67</b>	<b>0,002</b>

**Tabelle 11: Alkoholiker: MTR und HE-Schwere.** (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)

n=44	Kontrolle n=18		Patienten n=26		HE 0 n=7		mHE n=8		HE 1 n=5		HE 2 n=6		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
MTR Pons	40,1	1,5	38,8 *	1,8	39,5	0,5	38,4 *	1,5	38,2	2,6	39,1	2,4	-0,11	0,600
MTR Thalamus	39,4	0,9	37,7 **	1,6	39,5 *	0,5	38,4 *	1,5	38,2 **	2,6	39,1 **	2,4	-0,07	0,730
MTR Pallidum	37,1	1,6	30,7 **	4,2	37,9 **	1,6	37,6 **	2,0	37,9 **	0,7	37,6 **	1,6	0,01	0,974
MTR Putamen	35,9	1,5	32,1 **	2,2	32,1 **	3,8	29,1 **	5,6	28,7 **	2,7	32,9 **	1,7	-0,06	0,774
MTR Cap. ncl. caud.	36,5	2,2	33,0 **	3,6	33,1	1,7	31,0 **	2,6	32,3 **	1,3	32,4 **	2,5	-0,18	0,389
MTR Marklager	39,0	1,5	34,6 **	2,4	34,3 **	4,0	32,8 **	4,1	31,6 **	2,1	32,8 **	3,6	0,08	0,707

**Tabelle 12: Nichtalkoholiker: MTR und Zirrhosegrad:** (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)

n=37	Kontrolle n=18		Patienten n=19		Child-Pugh A n=9		Child-Pugh B n=5		Child-Pugh C n=5		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
MTR Pons	40,1	1,5	39,3	3,3	38,8	2,1	41,0	2,2	38,4	5,6	0,05	0,823
MTR Thalamus	39,4	0,9	37,4 **	2,1	38,3	1,8	36,5 **	2,1	36,8 *	2,5	-0,33	0,165
MTR Pallidum	37,1	1,6	30,0 **	6,0	31,8 **	5,9	30,8	6,4	25,9 **	4,5	-0,37	0,124
MTR Putamen	35,9	1,5	31,5 **	3,7	33,0 *	3,2	31,8 *	4,5	28,5 **	1,9	<b>-0,50</b>	<b>0,029</b>
MTR Cap. ncl. caud.	36,5	2,2	32,1 **	3,8	33,0 **	2,8	32,9	6,1	29,8 **	2,0	-0,42	0,071
MTR Marklager	39,0	1,5	33,9 **	3,9	35,9 **	2,4	33,1 **	5,3	31,2 **	3,4	<b>-0,48</b>	<b>0,036</b>



**Tabelle 13: Alkoholiker: MTR und Zirrhosegrad: (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; Mann-Whitney-U)**

n=44	Kontrolle n=18		Patienten n=26		Child-Pugh A n=10		Child-Pugh B n=11		Child-Pugh C n=5		Korrelation nach Spearman-Rho	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
MTR Pons	40,1	1,5	38,8 *	1,8	39,0	1,4	38,7	2,4	38,9	1,2	-0,02	0,930
MTR Thalamus	39,4	0,9	37,7 **	1,6	37,0 **	1,6	38,1 *	1,5	38,48	1,3	0,35	0,080
MTR Pallidum	37,1	1,6	30,7**	4,2	29,6 **	5,0	30,7 **	3,4	33,0 *	3,8	0,22	0,290
MTR Putamen	35,9	1,5	32,1 **	2,2	31,7 **	2,7	32,0 **	1,8	33,3 **	1,6	0,20	0,331
MTR Cap. ncl. caud.	36,5	2,2	33,0 **	3,6	33,3 *	4,0	31,9 **	2,9	34,6	4,0	0,01	0,962
MTR Marklager	39,0	1,5	34,6 **	2,4	33,9 **	2,8	34,5 **	2,1	36,1 *	2,2	0,28	0,167

**Tabelle 14: Nichtalkoholiker: MTR und CFF.** Die MTR des Pallidum (Pall), des Putamen (Putm), des Caput nuclei caudati (CapNC) und des posterioren Marklagers (PSA) korrelieren mäßig bis mittel positiv mit der am Tage der MRT-Untersuchung bestimmten CFF.

n=19	MTR Pons	MTR Thalamus	MTR Pallidum	MTR Putamen	MTR Cap. ncl. caud.	MTR Marklager
<b>Korrelationskoeffizient</b>	-0,10	0,41	0,45	<b>0,49</b>	0,45	<b>0,52</b>
<b>Signifikanz</b>	0,696	0,079	0,051	<b>0,031</b>	0,053	<b>0,023</b>

**Tabelle 15: Alkoholiker: MTR und CFF.** Es finden sich keine Korrelationen.

n=26	MTR Pons	MTR Thalamus	MTR Pallidum	MTR Putamen	MTR Cap. ncl. caud.	MTR Marklager
<b>Korrelationskoeffizient</b>	-0,15	0,02	-0,18	-0,20	-0,11	-0,23
<b>Signifikanz</b>	0,459	0,917	0,386	0,326	0,577	0,251

### 6.1.3 Tabellen zum ADC

**Tabelle 16: Nichtalkoholiker: ADC und HE-Schwere.** Keine signifikanten Unterschiede der Patientengruppen zur Kontrollgruppe.

n=37	Kontrolle		Patienten		HE 0		mHE		HE 1		HE 2		Korrelation nach Spearman-Rho	
	n=18		n=19		n=5		n=3		n=6		n=5		Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD		
ADC Pons	74,2	4,4	72,7	3,3	71,8	5,1	72,7	4,0	74,0	2,2	72,2	2,6	0,10	0,691
ADC Thalamus	81,8	4,7	82,2	3,9	78,8	2,3	84,1	2,1	82,81	4,6	83,8	3,8	0,42	0,070
ADC Marklager	93,1	15,7	93,6	13,9	86,1	4,0	86,7	6,9	94,6	12,0	104,0	20,3	<b>0,48</b>	<b>0,035</b>

**Tabelle 17: Alkoholiker: ADC und HE-Schwere.** (\*  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-U)

n=44	Kontrolle		Patienten		HE 0		mHE		HE 1		HE 2		Korrelation nach Spearman-Rho	
	n=18		n=26		n=7		n=8		n=5		n=6		Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD		
ADC Pons	74,2	4,4	73,1	3,9	70,3	4,5	73,5	4,4	73,5	2,7	75,6	1,4	<b>0,49</b>	<b>0,011</b>
ADC Thalamus	81,8	4,7	82,3	5,3	79,4	4,1	82,1	5,1	86,4 *	2,6	82,4	7,1	0,31	0,121
ADC Marklager	93,1	15,7	92,5	8,3	91,9	4,7	86,7	8,0	100,2 *	7,8	93,6	8,6	0,18	0,378

**Tabelle 18: Nichtalkoholiker: ADC und Zirrhosegrad.** Keine signifikanten Unterschiede der Patientengruppen zur Kontrollgruppe.

n=37	Kontrolle		Patienten		Child-Pugh A		Child-Pugh B		Child-Pugh C		Korrelation nach Spearman-Rho	
	n=18		n=19		n=9		n=5		n=5		Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD		
ADC Pons	74,2	4,4	72,7	3,3	71,8	3,2	74,9	3,7	72,3	2,7	0,15	0,546
ADC Thalamus	81,8	4,7	82,2	3,9	81,2	3,4	83,0	5,3	83,35	3,7	0,22	0,371
ADC Marklager	93,1	15,7	93,6	13,9	89,1	8,8	92,6	15,0	102,8	18,4	0,35	0,146

**Tabelle 19: Alkoholiker: ADC und Zirrhosegrad.** Keine signifikanten Unterschiede der Patientengruppen zur Kontrollgruppe.

n=44	Kontrolle		Patienten		Child-Pugh A		Child-Pugh B		Child-Pugh C		Korrelation nach Spearman-Rho	
	n=18		n=26		n=10		n=11		n=5		Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD		
ADC Pons	74,2	4,4	73,1	3,9	72,1	4,0	73,6	4,5	74,1	2,3	0,23	0,265
ADC Thalamus	81,8	4,7	82,3	5,3	80,3	4,1	83,7	6,4	83,05	4,6	0,23	0,249
ADC Marklager	93,1	15,7	92,5	8,3	88,6	8,1	95,6	8,2	93,7	6,9	0,26	0,208

**Tabelle 20: Nichtalkoholiker. ADC und CFF.** Der ADC des posterioren Marklagers korreliert mittel bis gut negativ mit der am Tage der MRT-Untersuchung bestimmten CFF. Für die anderen untersuchten Areale findet sich keine Korrelation (Spearman-Rho).

n=19	ADC Pons	ADC Thalamus	ADC Marklager
<b>Korrelations-koeffizient</b>	-0,08	-0,30	<b>-0,56</b>
<b>Signifikanz</b>	0,730	0,220	<b>0,013</b>

**Tabelle 21: Alkoholiker: ADC und CFF.** Der ADC des Pons korreliert mittel bis gut negativ mit der am Tage der MRT-Untersuchung bestimmten CFF. Für die anderen untersuchten Areale findet sich keine Korrelation (Spearman-Rho).

n=26	ADC Pons	ADC Thalamua	ADC Marklager
<b>Korrelations-koeffizient</b>	<b>-0,55</b>	-0,03	-0,19
<b>Signifikanz</b>	<b>0,004</b>	0,867	0,355

## 6.1.4 Korrelation der Kontrollgrößen

Tabelle 22: Nichtalkoholiker: Korrelation der Kontrollgrößen: Marklager

		MTR	ADC	ml	NAA	Cho	Glx
<b>MTR</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	1,000	-0,156	<b>0,531</b>	-0,316	<b>0,486</b>	<b>-0,682</b>
	<i>p</i>	,	0,523	<b>0,024</b>	0,202	<b>0,041</b>	<b>0,002</b>
	<i>n</i>	19	19	18	18	18	18
<b>ADC</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	-0,156	1,000	-0,160	0,334	0,265	0,271
	<i>p</i>	0,523	,	0,525	0,176	0,287	0,276
	<i>n</i>	19	19	18	18	18	18
<b>ml</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	<b>0,531</b>	-0,160	1,000	-0,179	0,173	<b>-0,622</b>
	<i>p</i>	<b>0,024</b>	0,525	,	0,477	0,493	<b>0,006</b>
	<i>n</i>	18	18	18	18	18	18
<b>NAA</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	-0,316	0,334	-0,179	1,000	-0,113	0,126
	<i>p</i>	0,202	0,176	0,477	,	0,657	0,618
	<i>n</i>	18	18	18	18	18	18
<b>Cho</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	<b>0,486</b>	0,265	0,173	-0,113	1,000	-0,150
	<i>p</i>	<b>0,041</b>	0,287	0,493	0,657	,	0,553
	<i>n</i>	18	18	18	18	18	18
<b>Glx</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	<b>-0,682</b>	0,271	<b>-0,622</b>	0,126	-0,150	1,000
	<i>p</i>	<b>0,002</b>	0,276	<b>0,006</b>	0,618	0,553	,
	<i>n</i>	18	18	18	18	18	18

Tabelle 23: Nichtalkoholiker: Korrelation der Kontrollgrößen: Basalganglien und Thalamus.

		MTR Thalamus	MTR Pallidum	MTR Putamen	MTR Cap. ncl. caud.	ADC Thalamus	ml	NAA	Cho	Glx
<b>MTR</b>										
<b>Thalamus</b>	<i>r</i>	1,000	<b>0,741</b>	<b>0,759</b>	<b>0,467</b>	-0,378	<b>0,709</b>	0,177	0,376	<b>-0,611</b>
	<i>p</i>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,044</b>	0,111	<b>0,001</b>	0,483	0,124	<b>0,007</b>
	<i>n</i>	19,000	19,000	19,000	19,000	19,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>MTR</b>										
<b>Pallidum</b>	<i>r</i>	<b>0,741</b>	1,000	<b>0,918</b>	<b>0,719</b>	-0,356	<b>0,600</b>	0,412	0,364	<b>-0,472</b>
	<i>p</i>	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,134	<b>0,008</b>	0,090	0,137	<b>0,048</b>
	<i>n</i>	19,000	19,000	19,000	19,000	19,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>MTR</b>										
<b>Putamen</b>	<i>r</i>	<b>0,759</b>	<b>0,918</b>	1,000	<b>0,786</b>	-0,270	<b>0,673</b>	0,399	0,437	<b>-0,509</b>
	<i>p</i>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>	0,263	<b>0,002</b>	0,101	0,070	<b>0,031</b>
	<i>n</i>	19,000	19,000	19,000	19,000	19,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>MTR Cap.</b>										
<b>ncl. caud.</b>	<i>r</i>	<b>0,467</b>	<b>0,719</b>	<b>0,786</b>	1,000	-0,407	<b>0,588</b>	0,276	0,212	-0,387
	<i>p</i>	<b>0,044</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>		0,084	<b>0,010</b>	0,268	0,399	0,113
	<i>n</i>	19,000	19,000	19,000	19,000	19,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>ADC</b>										
<b>Thalamus</b>	<i>r</i>	-0,378	-0,356	-0,270	-0,407	1,000	-0,192	-0,042	0,293	0,298
	<i>p</i>	0,111	0,134	0,263	0,084		0,445	0,868	0,238	0,229
	<i>n</i>	19,000	19,000	19,000	19,000	19,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>ml</b>	<i>r</i>	<b>0,709</b>	<b>0,600</b>	<b>0,673</b>	<b>0,588</b>	-0,192	1,000	0,267	0,315	-0,361
	<i>p</i>	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>0,002</b>	<b>0,010</b>	0,445		0,283	0,203	0,141
	<i>n</i>	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>NAA</b>	<i>r</i>	0,177	0,412	0,399	0,276	-0,042	0,267	1,000	0,437	-0,018
	<i>p</i>	0,483	0,090	0,101	0,268	0,868	0,283		0,070	0,945
	<i>n</i>	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>Cho</b>	<i>r</i>	0,376	0,364	0,437	0,212	0,293	0,315	0,437	1,000	-0,271
	<i>p</i>	0,124	0,137	0,070	0,399	0,238	0,203	0,070		0,276
	<i>n</i>	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000
<b>Glx</b>	<i>r</i>	<b>-0,611</b>	<b>-0,472</b>	<b>-0,509</b>	-0,387	0,298	-0,361	-0,018	-0,271	1,000
	<i>p</i>	<b>0,007</b>	<b>0,048</b>	<b>0,031</b>	0,113	0,229	0,141	0,945	0,276	
	<i>n</i>	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000

Tabelle 24 : Alkoholiker: Korrelation der Kontrollgrößen: Marklager

		MTR	ADC	ml	NAA	Cho	Glx
<b>MTR</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	1,000	-0,187	-0,351	-0,003	-0,024	-0,276
	<i>p</i>	,371	0,371	0,092	0,987	0,910	0,192
	<i>n</i>	26	25	24	24	24	24
<b>ADC</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	-0,187	1,000	0,098	-0,127	0,303	-0,033
	<i>p</i>	0,371	,371	0,657	0,565	0,160	0,883
	<i>n</i>	25	25	23	23	23	23
<b>ml</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	-0,351	0,098	1,000	0,178	0,020	0,063
	<i>p</i>	0,092	0,657	,657	0,406	0,926	0,771
	<i>n</i>	24	23	24	24	24	24
<b>NAA</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	-0,003	-0,127	0,178	1,000	<b>0,432</b>	-0,050
	<i>p</i>	0,987	0,565	0,406	,406	<b>0,035</b>	0,816
	<i>n</i>	24	23	24	24	24	24
<b>Cho</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	-0,024	0,303	0,020	<b>0,432</b>	1,000	-0,344
	<i>p</i>	0,910	0,160	0,926	<b>0,035</b>	,100	0,100
	<i>n</i>	24	23	24	24	24	24
<b>Glx</b>							
<b>Marklager</b>	<i>r</i>	-0,276	-0,033	0,063	-0,050	-0,344	1,000
	<i>p</i>	0,192	0,883	0,771	0,816	0,100	,100
	<i>n</i>	24	23	24	24	24	24

Tabelle 25: Alkoholiker: Korrelation der Kontrollgrößen: Basalganglien und Thalamus.

		MTR Thalamus	MTR Pallidum	MTR Putamen	MTR Cap. ncl. caud.	ADC Thalamus	ml	NAA	Cho	Glx
<b>MTR Thalamus</b>	<i>r</i>	1,000	<b>0,461</b>	<b>0,610</b>	<b>0,569</b>	-0,149	0,087	0,162	0,265	<b>-0,405</b>
	<i>p</i>		<b>0,018</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	0,469	0,686	0,450	0,211	<b>0,050</b>
	<i>n</i>	26	26	26	26	26	24	24	24	24
<b>MTR Pallidum</b>	<i>r</i>	<b>0,4606704</b>	1	<b>0,7036088</b>	<b>0,5952137</b>	-0,089588	-0,074	0,1526	0,265	-0,2878
	<i>p</i>	<b>0,018</b>		<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,663	0,731	0,476	0,211	0,1726
	<i>n</i>	26	26	26	26	26	24	24	24	24
<b>MTR Putamen</b>	<i>r</i>	<b>0,6102652</b>	<b>0,7036088</b>	1	<b>0,7203695</b>	-0,098187	-0,013	0,2815	0,251	-0,3971
	<i>p</i>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>	0,633	0,953	0,183	0,237	0,0547
	<i>n</i>	26	26	26	26	26	24	24	24	24
<b>MTR Cap. ncl. caud.</b>	<i>r</i>	<b>0,5687415</b>	<b>0,5952137</b>	<b>0,7203695</b>	1	-0,164131	0,0597	0,2374	-0,09	-0,1435
	<i>p</i>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>		0,423	0,782	0,264	0,674	0,5036
	<i>n</i>	26	26	26	26	26	24	24	24	24
<b>ADC Thalamus</b>	<i>r</i>	-0,148623	-0,089588	-0,098187	-0,164131	1	0,0798	0,2336	0,316	0,1613
	<i>p</i>	0,469	0,663	0,633	0,423		0,711	0,272	0,133	0,4514
	<i>n</i>	26	26	26	26	26	24	24	24	24
<b>ml</b>	<i>r</i>	0,0869661	-0,074074	-0,012642	0,0596951	0,0797561	1	0,3596	-0,192	-0,068
	<i>p</i>	0,686	0,731	0,953	0,782	0,711		0,084	0,369	0,752
	<i>n</i>	24	24	24	24	24	24	24	24	24
<b>NAA</b>	<i>r</i>	0,1618447	0,1526419	0,2814879	0,2374429	0,2335798	0,3596	1	0,215	-0,3044
	<i>p</i>	0,450	0,476	0,183	0,264	0,272	0,084		0,314	0,148
	<i>n</i>	24	24	24	24	24	24	24	24	24
<b>Cho</b>	<i>r</i>	0,2650707	0,2649555	0,2511426	-0,090494	0,3159269	-0,192	0,2145	1	-0,268
	<i>p</i>	0,211	0,211	0,237	0,674	0,133	0,369	0,314		0,205
	<i>n</i>	24	24	24	24	24	24	24	24	24
<b>Glx</b>	<i>r</i>	<b>-0,404959</b>	-0,287826	-0,397129	-0,143478	0,1613394	-0,068	-0,304	-0,268	1
	<i>p</i>	<b>0,050</b>	0,173	0,055	0,504	0,451	0,752	0,148	0,205	
	<i>n</i>	24	24	24	24	24	24	24	24	24

### 6.1.5 Sonstige Ergebnisse

Korrelation Child-Pugh mit HE im Patientenkollektiv signifikant ( $r=0,47$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho)

Korrelation Child-Pugh mit CFF im Patientenkollektiv signifikant ( $r=0,43$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho)

Korrelation HE-Grad mit CFF im Patientenkollektiv signifikant ( $r=-0,84$ ;  $p<0,01$ ; Spearman-Rho)

## 6.2 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Mödder, Direktor des Instituts für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, gilt mein herzlicher Dank für die mir gewährte Unterstützung.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf, danke ich für die Möglichkeit, Patienten und Patientendaten der Klinik für Gastroenterologie zu untersuchen.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Mathias Cohnen die freundliche Überlassung des Themas aussprechen. Sein stetes Interesse und seine konstruktive Kritik haben dieser Arbeit immer wieder neue Impulse gegeben.

Herrn Dr. rer. nat. Hans-Jörg Wittsack danke ich für seinen unermüdlichen Beistand in allen technischen und wissenschaftlichen Fragen.

Meine Dankbarkeit gilt ferner Herrn Dr. med. Gerald Kircheis für viele engagierte Diskussionen und seine verlässliche Förderung des Fortschrittes der Arbeit sowie Frau Erika Rädisch, die bei der Erfassung und Verwaltung der Daten so geduldig und hilfsbereit war.

Herrn Dr. R. Willers danke ich für seine professionelle Beratung zur statistischen Analyse der Datenfülle und seine vielen praktischen Tipps in der Anwendung von SPSS.

Den Probanden und Patienten, die an der Studie teilnahmen, sei mein aufrichtiger Dank ausgesprochen. Sie haben sich einer langwierigen Psychometrie und einer ausgedehnten MR-Diagnostik unterzogen, um der Forschung zu dienen und mein Anliegen zu unterstützen.

Meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglichen und die mich in jeder Hinsicht mit Rat und Tat unterstützen, danke ich von Herzen.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank all jenen Ungenannten, ohne deren liebevolle Unterstützung und unerschöpfliche Geduld diese Arbeit vielleicht nicht gelungen wäre.



## 6.3 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Falk R. Miese
Adresse	Gottfried-Keller-Straße 32 40474 Düsseldorf
Geburtsdatum und -Ort	29. April 1979 in Düsseldorf
Nationalität	deutsch
Konfession	römisch-katholisch

### Schule

1985 - 1989	Grundschule an der Koetschaustraße, Düsseldorf
1989 - 1995	Max-Planck-Gymnasium, Düsseldorf
1995 - 1996	Redmond High School, Redmond, Washington, U.S.A.
1996 - 1998	Max-Planck-Gymnasium, Düsseldorf
Jun. 1998	Abitur

### Zivildienst

1998 – 1999	OP-Springer in der Paracelsus Klinik Golzheim, Düsseldorf
-------------	--

### Studium

1999 - 2006	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf
-------------	---

### Examina

Aug. 2001	Physikum
Aug. 2002	1. Staatsexamen
Feb. 2005	2. Staatsexamen
Apr. 2006	3. Staatsexamen

### Famulaturen

Feb. 2002 - März 2002	Sonographische Ambulanz, St. Josef-Krankenhaus, Haan
März 2003 - Apr. 2003	Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich- Heine-Universität Düsseldorf
Feb. 2004 - Apr. 2004	Anästhesie, PRS-Hospital, Trivandrum, Kerala, Indien

### Praktisches Jahr

Apr. 2005 - Aug. 2005	Chirurgisches Tertial, Marien-Hospital, Düsseldorf
Aug. 2005 - Dez. 2005	Internistisches Tertial, Marien-Hospital, Düsseldorf
Dez. 2005 - Apr. 2006	Radiologisches Tertial, Marien-Hospital, Düsseldorf



**Ziel der Arbeit:**

Ein minimales astrozytäres Ödem wird als zentrales pathogenetisches Ereignis der hepatischen Enzephalopathie diskutiert. Um zu ermitteln, in wieweit es sich mit Hilfe der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie ( $^1\text{H-MRS}$ ), der magnetisierungstransfergewichteten (MTI) und diffusionsgewichteten (DWI) Bildgebung dargestellt werden kann, wurden Alkoholiker und Nichtalkoholiker magnetresonanztomographisch untersucht. Darüber hinaus wurde die Korrelation der für die HE-Graduierung neuen klinischen Diagnosemethode der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit den magnetresonanztomographischen Befunden bestimmt.

**Patienten und Methoden:**

An 18 Kontrollpersonen, 26 alkoholische Zirrhotiker und 19 nicht-alkoholische Zirrhotiker (Hepatitis C 9, Hämochromatose 2, PCC 2, Hepatitis B 1, M. Wilson 1, kryptogene Zirrhose 4) wurden  $^1\text{H-MRS}$ , MTI und DWI durchgeführt. Die Konzentrationen von myo-Inositol (mI), N-Acetylaspartat (NAA), Cholin (Cho) und Glutamin/Glutamat (Glx) der rechten Basalganglien und des rechten posterioren Marklager relativ zu Kreatin (Cr), der Diffusionskoeffizient (ADC) und die Magnetization-Transfer-Ratio (MTR) grauer und weißer Substanz wurden mit der HE-Schwere nach den West Haven Kriterien und der CFF korreliert.

**Ergebnisse:**

Parallel mit einem reduzierten neurologischen Status finden sich bei Nichtalkoholikern ein Anstieg an Glx/Cr in den Basalganglien und im Marklager und ein Verlust an mIns/Cr. Mit steigendem HE-Grad fällt die MTR im Thalamus, im Putamen, im Pallidum und im Marklager. Mit steigendem HE-Grad steigt der ADC im posterioren Marklager an.

Bei Alkoholikern bestehen gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Glx/Cr in den Basalganglien, unabhängig vom neurologischen Status. mIns/Cr beider Areale und Cho/Cr der Basalganglien sind gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt, ohne Korrelation mit der HE-Schwere. Die MTR aller untersuchten Areale ist gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt, unabhängig vom neurologischen Status.

Während Nichtalkoholiker eine negative Korrelation von Glx/Cr und mIns/Cr des Marklagers aufweisen, findet sich keine solche Korrelation in der Gruppe der Alkoholiker.

**Diskussion:**

Die Befunde bei Nichtalkoholikern in der  $^1\text{H-MRS}$  sind in Übereinstimmung mit der Literatur und können als osmotisch relevante Glutaminakkumulation mit reaktiver myo-Inositol Depletion interpretiert werden. Die abfallenden MTRs in grauer und weißer Substanz sind vereinbar mit einem vermehrten freien intrazellulären Wasseranteil bei HE. Der ADC-Anstieg des Marklagers könnte auf eine extrazelluläre Komponente eines Ödems oder als Zeichen gesteigerter Transmembrandiffusivität hinweisen.

Die Gruppe der Alkoholiker zeigt eine analoge Befundkonstellation, die jedoch - im Gegensatz zu den Nichtalkoholikern - nicht mit der HE-Schwere korreliert. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnten zerebrale ethyltoxische Läsionen in dieser Patientengruppe auf der Ebene der Bildgebung und/oder der Pathophysiologie der HE sein.

Bei Nichtalkoholikern liefert die CFF gute Korrelationen mit den magnetresonanzdiagnostischen Befunden.

**Schlussfolgerung:**

Alkoholische und nichtalkoholische Zirrhotiker unterscheiden sich hinsichtlich der MR-Parameter bei HE. Die CFF erweist sich als sinnvolles Diagnostikum zur Abschätzung des neurologischen Status bei Patienten mit HE.