

Aus dem Institut für
Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Quantitative Sensorische Testung
bei Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie

Dissertation

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

vorgelegt von
Meike Brenner

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Erstgutachter: Prof. Dr. Schnitzler

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. Graf

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Brenner M, Butz M, May ES, Kahlbrock N, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A, „*Verminderte Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen bei Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie*“, Poster 566, Neurowoche 2010, Mannheim, Germany, ISBN 978-3-940017-64-2, ISSN 2190-6564.

Brenner M, Butz M, May ES, Kahlbrock N, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A, „*Patients with manifest hepatic encephalopathy can reveal impaired thermal perception*“, Acta Neurologica Scandinavica 132, Nr. 3 (September 2015): 156-63. doi:10.1111/ane.12376.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	<i>Hepatische Enzephalopathie</i>	8
1.1.1	Pathogenese	9
1.1.2	Klinische Symptomatik	12
1.1.3	Diagnostik und Graduierung	14
1.1.4	Therapie	17
1.2	Somatosensorisches System	19
1.2.1	<i>Labeled line Code</i>	19
1.2.2	Schmerz und Nozizeption	19
1.2.3	Periphere Anteile des somatosensorischen Systems	20
1.2.4	Aufsteigende Projektionssysteme	21
1.2.5	Zerebrale Anteile des somatosensorischen Systems	22
1.2.6	Neuronale Mechanismen der Schmerzhemmung	23
1.3	<i>Quantitative Sensorische Testung (QST)</i>	24
1.3.1	Entstehung und Hintergrund	24
1.3.2	Methodische Ansätze	25
1.3.3	Vorherige Anwendungen der QST	28
1.4	<i>Laserschmerzschwellen und Hitzeschmerzschwellen</i>	29
1.5	Somatosensorik bei Patienten mit <i>Hepatischer Enzephalopathie</i>	30
2	Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit	33
3	Methoden	34
3.1	Probandencharakterisierung	34
3.1.1	Probandengruppen	34
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.1.3	Klinische Daten	36
3.1.4	Analyse der <i>Kritischen Flimmerfrequenz</i>	38
3.1.5	<i>Wiener Testsystem</i>	40
3.1.6	Sensible Neurographie	46

3.2	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>	47
3.2.1	Thermische Testung	48
3.2.2	<i>Mechanische Detektionsschwelle</i>	50
3.2.3	<i>Mechanische Schmerzschwelle</i>	51
3.2.4	<i>Reiz/Antwort-Kurve der mechanischen Schmerzsensitivität und Allodynie</i>	52
3.2.5	<i>Wind-up Ratio</i>	52
3.2.6	<i>Vibrationsschwelle</i>	53
3.2.7	<i>Druckschmerzschwelle</i>	53
3.3	Bestimmung der <i>Laserschmerzschwelle</i>	54
3.4	Rahmenbedingungen der Versuchsdurchführung	55
3.5	Statistische Analyse	55
4	Ergebnisse	57
4.1	Untersuchungspopulation	57
4.1.1	Probandengruppen	57
4.1.2	Klinische Daten	58
4.1.3	Analyse der <i>Kritischen Flimmerfrequenz</i>	64
4.1.4	<i>Wiener Testsystem</i>	66
4.2	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>	71
4.2.1	Normalverteilung und Varianzhomogenität	71
4.2.2	Z-Transformation	72
4.2.3	Thermische Testung	74
4.2.4	<i>Mechanische Detektionsschwelle</i>	83
4.2.5	<i>Mechanische Schmerzschwelle</i>	84
4.2.6	<i>Reiz/Antwortkurve der mechanischen Schmerzsensitivität und Allodynie</i>	85
4.2.7	<i>Wind-up Ratio</i>	86
4.2.8	<i>Vibrationsschwelle</i>	87
4.2.9	<i>Druckschmerzschwelle</i>	87
4.3	Partielle Korrelation: Korrektur der Aufmerksamkeitsdefizite	88
4.4	Veränderungen der <i>Quantitativen Sensorischen Testung</i> in Abhängigkeit vom <i>Child-Pugh-Score</i>	89
4.5	Vergleich der <i>Laserschmerzschwelle</i> mit der <i>Hitzeschmerzschwelle</i>	90

5	Diskussion	96
5.1	Untersuchungspopulation	97
5.1.1	Probandengruppen	97
5.1.2	Klinische Daten	98
5.1.3	Analyse der <i>Kritischen Flimmerfrequenz</i>	104
5.1.4	<i>Wiener Testsystem</i>	105
5.2	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>	107
5.2.1	Anwendbarkeit der <i>Quantitativen Sensorischen Testung</i> bei Patienten mit <i>Hepatischer Enzephalopathie</i>	107
5.2.2	Detektionsschwellen	108
5.2.3	Schmerzschnellen	110
5.2.4	Testung der zentralen Verarbeitung sensorischer Stimuli	110
5.3	Vergleich der <i>Laserschmerzschwelle</i> mit der <i>Hitzeschmerzschwelle</i>	111
5.4	Bezug zu den Hypothesen	113
5.5	Eingliederung der Befunde in den aktuellen Kenntnisstand zur Sensorik bei <i>Hepatischer Enzephalopathie</i>	114
5.6	Zusammenhang zwischen der Somatosensorik und dem Ammoniak-Blutspiegel	116
5.7	Zuordnung der Veränderungen der Temperaturwahrnehmung zu peripheren beziehungsweise zentralen Strukturen	116
5.8	<i>Quantitative Sensorische Testung</i> bei anderen Erkrankungen: Überschneidungen und Unterschiede	122
5.9	Bedeutung der Ergebnisse für die Klinik und den Kenntnisstand zur <i>Hepatischen Enzephalopathie</i>	124
6	Schlussfolgerung und Ausblick	126
7	Zusammenfassung	128
8	Literatur	129
9	Abkürzungsverzeichnis	140
10	Danksagung	143
	Eidesstattliche Versicherung	145

1 Einleitung

Die *Hepatische Enzephalopathie* (HE) ist eine häufige und prinzipiell reversible Komplikation der Leberzirrhose. Bedingt durch eine verminderte Entgiftungsfunktion der zirrhotischen Leber gelangen neurotoxische Stoffwechselprodukte - in erster Linie Ammoniak - über die Blutbahn und die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem, wodurch die Entstehung eines geringgradigen Gliedödem begünstigt wird und eine Verlangsamung neuronaler Aktivität resultiert (Häussinger und Blei, 2007). Dieses hat kognitive Beeinträchtigungen (Butterworth, 2000) mit Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen (Weissenborn, Giewekemeyer, u. a., 2005) zur Folge. Zudem treten als motorische Symptome Koordinationsstörungen und zwei Formen eines negativen *Myoklonus* auf, die feinschlägige *Mini-Asterixis* und der grobschlägige *Flapping Tremor (Asterixis)*; Häussinger und Blei, 2007). Das Endstadium der HE ist das *hepatische Koma*, das unbehandelt zum Tod führen kann (Butterworth, 2000).

Die genannten kognitiven und motorischen Defizite bei HE sind bereits umfassend untersucht worden (Häussinger und Blei, 2007). Daneben existieren aus der klinischen Erfahrung sowie aus vorherigen Studien an Patienten mit HE beziehungsweise Leberzirrhose auch Hinweise auf Veränderungen der Somatosensorik. So konnten Veränderungen der thermischen Detektionsschwellen bei Leberzirrhose festgestellt werden (Chaudhry u. a., 1999; Ng u. a., 2007). Weiterhin wurden Veränderungen somatosensibel evozierter Potentiale bei HE-Patienten gemessen, die mit steigendem HE-Grad zunahmten und auf zentrale Störungen des somatosensorischen Systems hinweisen (Chu u. a., 1997; Yang u. a., 1985). Periphere Veränderungen der Somatosensorik wurden durch elektrophysiologische Studien nahegelegt, durch welche eine periphere sensomotorische Neuropathie bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt wurde (Chaudhry u. a., 1999; Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007). Trotz dieser deutlichen Anzeichen für Störungen des somatosensorischen Systems bei HE, fehlen bislang systematische Untersuchungen, insbesondere auf der Verhaltensebene, hierzu. Ziel der vorliegenden Arbeit war das Erkennen sowie die Quantifizierung von Veränderungen der Somatosensorik bei HE-Patienten. Eine geeignete Methode hierzu ist die vom *Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen* (DFNS) etablierte sogenannte *Quantitative Sensorische Testung* (QST; Rolke, Baron, u. a., 2006), mit deren Hilfe thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen gemessen werden. Auf diese Weise können die Erkenntnisse über die Symptome der HE beziehungsweise über das Ausmaß der Beeinträchtigung funktioneller Systeme erweitert werden.

1.1 *Hepatische Enzephalopathie*

Die *Hepatische Enzephalopathie* (HE) ist eine potentiell reversible zerebrale Störung, die in den meisten Fällen als Komplikation einer Leberzirrhose auftritt. Auf Grund der verminderten Entgiftungsfunktion der zirrhotischen Leber reichern sich vermehrt Neurotoxine, insbesondere das Ammoniak, im Blut an. Sie bedingen die Entstehung eines chronischen geringgradigen Gliaödems, das jedoch ohne klinische Zeichen eines erhöhten Hirndrucks auftritt. Es resultieren kognitive Defizite, wie eine Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung sowie eine Einschränkung der Psychomotorik. Typische motorische Symptome sind *Ataxie* und ein negativer *Myoklonus*, der als (*Mini-*)*Asterixis* bezeichnet wird und als tremorartige Bewegungsstörung imponiert (Adams RD und Foley JM, 1949; Shahani BT und Young RR, 1976). In fortgeschrittenen Stadien tritt eine Minderung des Bewusstseins ein, die sich bis zum *Hepatischen Koma* steigern kann (Häussinger und Blei, 2007).

Die Diagnose und die Graduierung der manifesten HE erfolgen an Hand der klinischen Symptome und beziehen sich insbesondere auf Verhaltensauffälligkeiten (Ferenci u. a., 2002), die abhängig von dem Untersucher als pathologisch oder als Eigenheit der Persönlichkeit des Patienten gewertet werden. Zudem treten die Symptome der HE schleichend auf und die Übergänge zwischen den einzelnen Stadien sind fließend, sodass die Diagnose sowie die Graduierung der HE dem Untersucher einen gewissen Spielraum lassen. Dies hat eine uneinheitliche Diagnosestellung zur Folge, die im Speziellen die geringgradigen Stadien der HE betrifft (Häussinger u. a., 2006). Dies ist unter anderem ein Grund dafür, dass die Epidemiologie der HE nicht gut untersucht ist, sodass die Angaben zur Prävalenz der HE zwischen 20% und 80% der Patienten mit Leberzirrhose variiert (Kircheis u. a., 2007). Die Prävalenz der HE ist somit bedingt durch die Prävalenz der Leberzirrhose, die 2008 mit 300.000 bis 400.000 Erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland angegeben wird. Jährlich sterben ungefähr 20.000 Menschen an den Folgen der Zirrhose (Schölmerich, 2008).

Eine HE kann außer durch eine Zirrhose (Typ C, cirrhosis), durch ein akutes Leberversagen (Typ A, acute liver failure) oder durch portosystemische Shunts verursacht werden, die auch ohne das Vorliegen einer Lebererkrankung vorkommen (Typ B, bypass; Ferenci u. a., 2002). Da in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einer Leberzirrhose untersucht wurden, konzentriert sich die weitere Arbeit auf die durch eine Leberzirrhose bedingte HE, das heißt auf den Typ C.

1.1.1 Pathogenese

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist die Pathogenese der HE nicht vollständig erforscht. Insbesondere die molekularen Mechanismen sind nicht restlos verstanden. Allgemeiner Konsens ist, dass ein Anstieg des zerebralen Ammoniak-Metabolismus ein kausaler Faktor in der Entstehung der HE ist (Weissenborn u. a., 2007) und dass ein erhöhter Ammoniak-Blutspiegel zu einem Anschwellen der Astrozyten und so zu der Entwicklung eines geringgradigen Gliedems führt (Häussinger und Blei, 2007; Prakash und Mullen, 2010).

Im Folgenden sollen die drei wichtigsten Aspekte der Pathogenese der HE betrachtet werden:

Ammoniak und Gliedem

Trotz kontroverser Ergebnisse bezüglich der Korrelation des Ammoniak-Blutspiegels mit dem Schweregrad der HE gilt es als erwiesen, dass Ammoniak eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der HE spielt (Butterworth, 2000; Häussinger und Blei, 2007). Ammoniak entsteht vornehmlich im Darm, einerseits bei dem Abbau von Harnstoff durch Bakterien des Kolons, andererseits im Glutaminstoffwechsel der Darmmukosa (Olde Damink u. a., 2002). In der Leber wird Ammoniak in periportalen Hepatozyten durch den Harnstoffzyklus mit großer Kapazität, aber geringer Affinität zu Harnstoff verstoffwechselt. Der Überrest wird von perivenösen Hepatozyten, sogenannten Scavenger-Zellen, erfasst, die mit einer hohen Affinität, aber niedriger Kapazität durch die Glutaminsynthetase aus Ammoniak und Glutamat Glutamin bilden (Häussinger und Blei, 2007).

Eine Leberzirrhose hat eine Reduktion der Lebermasse mit einer verminderten Kapazität zur Harnstoff- (Rudman u. a., 1973) und Glutaminsynthese (Häussinger u. a., 1992) zur Folge. Außerdem führt eine niedrige Muskelmasse bei kachektischen Zirrhosepatienten zu einer verminderten Glutaminsynthese im Muskel und darüber hinaus zu einem verminderten Ammoniak-Abbau (Häussinger und Blei, 2007). Andererseits wird Ammoniak im Zustand der portalen Hypertension vermehrt aus dem Darm aufgenommen (Rikkers, 1983). Auch die Niere produziert mehr Ammoniak unter einer diuresebedingten Hypokaliämie (Baertl u. a., 1963) und der respiratorischen Alkalose, die durch eine primäre Hyperventilation entsteht, welche bei einer Leberzirrhose häufig beobachtet wird (Häussinger und Blei, 2007).

Im Gehirn entgiften die Astrozyten durch Glutaminbildung durch enzymatische Katalyse der Glutaminsynthetase das überschüssige Ammoniak (Butterworth, 2000; Cooper und Plum, 1987; Olde Damink u. a., 2002). Das entstehende Glutamin reichert sich in den Astrozyten an und entwickelt osmotische Aktivität. Ein begrenzter osmotischer Ausgleich ist durch den Transport von Myoinositol, Taurin und α -Glycerophosphorylcholin nach extrazellulär

möglich, der jedoch die Entwicklung eines chronischen geringgradigen Gliedödem auf Grund des Anschwellens der Astrozyten nicht verhindern kann (Häussinger und Blei, 2007). Typischerweise ähneln die Astrozyten morphologisch den Alzheimer-Typ-II-Zellen mit blassen, geschwollenen Zellkernen und einem prominenten Nukleolus (Márquez-Aguirre u. a., 2010; Schellinger und Encke, 2004). Klinische Zeichen des erhöhten Hirndrucks treten nicht auf, sodass das Gliedem als partiell kompensiert bezeichnet werden kann. Die Möglichkeit der Astrozyten zur osmotischen Regulation ist in diesem Zustand weitgehend erschöpft. Aus diesem Grund können Benzodiazepine, inflammatorische Zytokine und eine Hyponatriämie, die ebenfalls eine Gliaschwellung bewirken, durch synergistische Effekte eine Episode der HE auslösen. Häufige begünstigende Faktoren sind Blutungen, Diätfehler, Infektionen, Medikamente (zum Beispiel Sedativa oder Diuretika) und Elektrolytentgleisungen (Häussinger und Schliess, 2008). Zudem wirken neben dem Ammoniak auch Merkaptane, Phenole, Indole, kurzkettige Fettsäuren und aromatische Aminosäuren als Neurotoxine (Häussinger, 2004). Ebenso wird einer zerebralen Akkumulation von Mangan, insbesondere im *Globus pallidus*, eine Rolle in der Pathogenese der HE zugeschrieben (Butterworth, 2000).

Ein Nachweis des Gliedödem bei HE-Patienten gelang Shah und Kollegen mit Hilfe des Magnetic Resonance Imaging (Shah u. a., 2008): Es konnte ein signifikanter Anstieg des absoluten Wassergehalts der weißen Substanz nachgewiesen werden, der mit dem Schweregrad der HE korreliert. Dabei fanden sich die beschriebenen Veränderungen des Wassergehalts in der frontalen und okzipitalen weißen Substanz, im Globus pallidus, im Putamen sowie im vorderen Schenkel der Capsula interna. Eine Veränderung des absoluten Wassergehalts der grauen Substanz konnte bei HE-Patienten hingegen nicht gezeigt werden, jedoch kommt es mit steigendem HE-Grad zu einer signifikant stärkeren Fluktuation der Wasserverteilung in der grauen Substanz.

Osmotisches Schwellen der Astrozyten und oxidativer und nitrosativer Stress

Das osmotische Anschwellen der Astrozyten hat eine Änderung der Genexpression und der Zellfunktion über osmosensing / osmosignalling pathways zur Folge. Dies sind Signalkaskaden, die durch das osmotische Schwellen beziehungsweise Schrumpfen einer Zelle aktiviert werden. Insbesondere induziert die Aktivierung des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptors über einen Kalzium-abhängigen Signalweg eine oxidative und eine nitrosative Stressantwort. Zusätzlich löst die NMDA-Rezeptor-Aktivierung eine erneute

Zellschwellung aus, sodass eine sich selbst verstärkende Signalschleife entsteht (Schliess u. a., 2006).

Eine direkte Konsequenz des oxidativen / nitrosativen Stresses ist eine Proteintyrosinnitrierung in Astrozyten, die zu einer verminderten Tyrosinphosphorylierung und somit zu einer Störung der Signaltransduktion führt. Insbesondere führt eine Proteintyrosinnitrierung der Glutaminsynthetase im aktiven Zentrum zu ihrer Inaktivierung, sodass eine weitere Glutaminbildung und -anreicherung unterbunden wird. Zwar wird so weniger Ammoniak im Gehirn entgiftet, jedoch stellt dies gegebenenfalls eine Schutzfunktion vor einer weiteren Gliaschwellung dar (Görg u. a., 2007, 2010).

Weiterhin führt oxidativer Stress zu einer RNA-Oxidation in Astrozyten und Neuronen, welche eine veränderte Genexpression zur Folge hat. Dies nimmt Einfluss auf die synaptische Plastizität und die Langzeitpotentierung in Neuronen. Insbesondere kommt es über eine Oxidation der mRNA des Glutamat Uptake Systems zu einer verminderten Glutamat-Wiederaufnahme der Astrozyten (Häussinger und Schliess, 2008).

Desorganisation der Neurotransmitter- und Rezeptor-Systeme

Das Gliedem hat eine Störung der glioneuralen Kommunikation mit einer Desorganisation der Neurotransmitter- und Rezeptor-Systeme zur Folge. So führt Ammoniak in Astrozyten zu einer Hochregulation des peripheren Benzodiazepinrezeptors, erhöht seine Affinität zum Liganden (Ducis u. a., 1989) und induziert seine Tyrosinnitrierung (Häussinger und Schliess, 2008). Der periphere Benzodiazepinrezeptor ist in die Regulation der Neurosteroidsynthese involviert, deren Plasmaspiegel bei Patienten im *Hepatischen Koma* erhöht ist und welche eine positive modulierende Aktivität auf den GABA_A-Rezeptor haben (Ahboucha und Butterworth, 2007). Eine gesteigerte Wirkung von Benzodiazepinen (Bakti u. a., 1987) und eine Besserung der HE nach der Gabe des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil (Pomier-Layrargues u. a., 1989) geben einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung der GABAergen Neurotransmission in der Pathogenese der HE.

Der Gesamtspiegel an Glutamat im Gehirn ist im Rahmen der HE vermindert, da es für die Synthese von Glutamin bei der Ammoniak-Entgiftung verbraucht wird. Trotzdem liegt ein erhöhtes Glutamatniveau im extrazellulären Raum vor, zum einen auf Grund des defekten glialen Reuptake, das heißt der Wiederaufnahme des Glutamats aus dem synaptischen Spalt durch die Astrozyten, zum anderen auf Grund eines erhöhten Transports nach extrazellulär durch die Astrozyten zum osmotischen Ausgleich (Häussinger und Blei, 2007).

Es wird angenommen, dass Störungen der histaminergen Neurotransmission zu Schlafstörungen und Veränderungen im dopaminergen System zu extrapyramidalen Ausfällen führen, die bei HE-Patienten häufig beobachtet werden (Häussinger und Blei, 2007).

Insbesondere im primären somatomotorischen Kortex ist die Anzahl der NMDA- und 5-Hydroxytryptamin-(HT)_{1A}-Rezeptoren erhöht und die der Benzodiazepin-Bindungsstelle, der nikotinergen und der Adenosin-A1-Rezeptoren vermindert (Palomero-Gallagher u. a., 2009). Daher kann vermutet werden, dass die verminderte Anzahl der Adenosin-A1-Rezeptoren eine gesteigerte Aktivierung des NMDA-Rezeptors zur Folge hat, welcher auf diese Weise neurotoxische Effekte vermitteln kann. Möglicherweise liegt hier das veränderte Schlaf-Wach-Muster bei HE-Patienten begründet.

1.1.2 Klinische Symptomatik

Ein Hauptkennzeichen der HE ist eine Bewusstseinsminderung mit variabler Ausprägung. Neuropsychologisch ist insbesondere ein Aufmerksamkeitsdefizit in allen Stadien der HE nachweisbar, wobei jedes der drei Subsysteme der Aufmerksamkeit, nämlich Vigilanz, Orientierung und höhere exekutive Funktionen beeinträchtigt sind (Weissenborn, Giewekemeyer, u. a., 2005). Typische motorische Symptome sind *Ataxie* und (*Mini-*) *Asterixis*, eine tremorartige Bewegungsstörung, die aus einem negativen *Myoklonus* resultiert (Adams RD und Foley JM, 1949; Butz, Timmermann, u. a., 2013; Shahani BT und Young RR, 1976). In späteren Stadien entwickeln sich zudem abnorme Reflexe. Die zunächst milde Bewusstseinsminderung steigert sich zur Lethargie und über Somnolenz zum *Hepatischen Koma*, das für viele Patienten letal verläuft (Butterworth, 2000).

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose können drei Formen der HE auftreten: (i) Die Episodische HE, die durch begünstigende Faktoren oder seltener spontan ausgelöst wird. (ii) Die Persistierende HE kommt vor allem bei Patienten sowohl mit pathologischen, als auch mit therapeutischen portosystemischen Shunts vor. Hier ist insbesondere die Anlage eines therapeutischen Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS) von Bedeutung. Währenddessen präsentieren Patienten mit einer (iii) *Minimalen HE* keine offensichtlichen klinischen Symptome. Jedoch können durch eine gezielte neuropsychometrische Untersuchung kognitive Veränderungen aufgedeckt werden (Häussinger und Blei, 2007).

Episodische Enzephalopathie

Eine *Episodische Enzephalopathie* entsteht meist auf dem Boden begünstigender Faktoren. Häufige Auslöser sind eine gastrointestinale Blutung, Infektionen, eine Urämie, eine Obstipation, eine Hypokaliämie oder ein exzessiver Proteinabbau. Außerdem können Sedativa wie Benzodiazepine eine Episode der HE auslösen. Wenn keine auslösenden Faktoren festgestellt werden können, wird die HE als spontan bezeichnet. Sofern zwei HE-Episoden innerhalb eines Jahres auftreten, gilt sie als Wiederkehrende HE (Ferenci u. a., 2002).

Typische Symptome sind Verhaltensauffälligkeiten, die insbesondere die Angehörigen der Patienten bemerken, eine verkürzte Aufmerksamkeitsdauer sowie eine Depression. Es kommt zu Schlafstörungen, wie Insomnia, aber auch Hypersomnia oder zu einer Umkehrung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Im Rahmen der motorischen Veränderungen treten extrapyramidale Ausfälle wie *Bradykinese*, *Dysarthrie*, *Rigor* oder *Tremor* sowie eine *Asterixis* auf. Letztere wird auch als *Flapping Tremor* bezeichnet und entsteht als negativer *Myoklonus* aus einem plötzlichen Tonusverlust speziell der Extensoren im Arm- und Handbereich (Adams RD und Foley JM, 1949; Shahani BT und Young RR, 1976). Therapeutisch ist eine Behandlung der auslösenden Faktoren von Bedeutung (Häussinger und Blei, 2007).

Persistierende Enzephalopathie

Der Begriff *Persistierende Enzephalopathie* umfasst wiederholte Episoden der HE sowie andauernde Veränderungen des mentalen Status (Ferenci u. a., 2002; Häussinger und Blei, 2007). Eine Persistierende HE wird meist durch großlumige portosystemische Shunts bedingt. Hier sind einerseits pathophysiologisch entstehende, anatomische Shunts zu nennen, die als portokavale Anastomosen aus der portalen Hypertension resultieren sowie splenorenale Shunts. Selten sind sie angeboren und treten ohne eine Leberzirrhose auf. Andererseits können auch therapeutische, chirurgische portosystemische Shunts sowie ein TIPSS, die zur Verringerung der portalen Hypertension und zur Verminderung von Aszites beziehungsweise zur Entlastung von Ösophagusvarizen angelegt werden, zu der Entwicklung einer HE führen. Die durch einen TIPSS verursachte HE verläuft zumeist mild, wobei das Risiko der Entwicklung einer HE mit dem Durchmesser des TIPSS steigt (Rössle und Piotraschke, 1996). Eine lang andauernde Persistierende HE kann sich zu einer Hypomanie und zu paranoid-schizophrenen Verhaltensweisen steigern. Viele Jahre nach der chirurgischen Anlage portosystemischer Shunts kann es zur hepaticocerebralen Degeneration mit

ausgeprägten extrapyramidalen Ausfällen bis zur spastischen Paraparese kommen (Häussinger und Blei, 2007).

Minimale Enzephalopathie

Die *Minimale HE* bezeichnet die Grauzone zwischen physiologischer Hirnfunktion und einer klinisch manifesten HE. Die Patienten sind klinisch unauffällig, zeigen jedoch innerhalb neuropsychometrischer Untersuchungen kognitive Defizite (Butterworth, 2000; Ferenci u. a., 2002). Die *Minimale HE* kann das alltägliche Leben beeinträchtigen (Häussinger und Blei, 2007) und die Fähigkeit der Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder schwere Maschinen zu bedienen, einschränken. Auch die Eigeneinschätzung dieser Fähigkeiten kann herabgesetzt sein (Kircheis u. a., 2009).

Der *Minimalen HE* kommt eine wichtige prognostische Bedeutung zu, da sie die Entwicklung einer klinisch manifesten HE wahrscheinlicher macht (Bustamante u. a., 1999; Hartmann u. a., 2000). Die Prävalenz wird auf bis zu 84 % der Patienten mit Leberzirrhose geschätzt (Butterworth, 2000).

1.1.3 Diagnostik und Graduierung

Die Diagnose und die Stadieneinteilung der klinisch manifesten HE erfolgen an Hand der klinischen Symptomatik (Häussinger, 2004). Nach dem heutigen Stand gibt es keinen Test, der der klinischen Beurteilung überlegen ist oder diese ersetzen kann (Häussinger und Blei, 2007).

Mit Hilfe der *West-Haven-Kriterien* (Ferenci u. a., 2002), der gängigen Klassifizierung der HE, wird die klinisch manifeste HE in vier Schweregrade eingeteilt, die von milden Persönlichkeitsveränderungen über Somnolenz bis zum *Hepatischen Koma* reichen (siehe Tabelle 1.1). Dieses Graduierungssystem basiert auf dem Vorhandensein und der Schwere klinischer Symptome wie Aufmerksamkeitsstörungen, psychomotorische, intellektuelle, kognitive, emotionale, affektive, motorische und Verhaltensauffälligkeiten. Während die Grade drei und vier (HE3, HE4) als Somnolenz und *Hepatisches Koma* definiert sind und so eine einheitliche, eindeutige klinische Klassifizierung möglich ist, ist der Übergang zwischen den Graden eins und zwei (HE1, HE2) fließend. Insbesondere die HE1 ist schwer von Eigenheiten der Persönlichkeit des Patienten zu unterscheiden und die Diagnose ist stark abhängig sowohl von dem Untersucher, als auch dem Verhalten des Patienten (Häussinger u. a., 2006).

HE-Grad	Symptome
1	<ul style="list-style-type: none"> - Geringfügige Bewusstseinsminderung - Euphorie oder Angst - Verkürzte Aufmerksamkeitsdauer - Verminderte Additions-Rechenleistung
2	<ul style="list-style-type: none"> - Lethargie oder Apathie - Minimale zeitliche und örtliche Desorientierung - Subtile Persönlichkeitsänderung - Unangebrachtes Benehmen - Verminderte Subtraktions-Rechenleistung
3	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolenz bis Semistupor, noch Reaktion auf verbale Stimuli - Verwirrung - Starke Desorientierung
4	<ul style="list-style-type: none"> - Koma; keine Reaktion auf verbale Reize

Table 1.1: West-Haven-Kriterien zur klinischen Graduierung der HE (Ferenci u. a., 2002); deutsche Übersetzung nach Wettstein u. a., 2003.

Patienten mit einer *Minimalen HE* (mHE) sind hingegen klinisch unauffällig; mit Hilfe der neuropsychometrischen Testung können aber kognitive Defizite aufgedeckt werden. Bis heute existiert jedoch keine einheitliche Testbatterie, um diese Defizite festzustellen (Ferenci u. a., 2002), sondern es werden in verschiedenen Zentren unterschiedliche neuropsychometrische Tests zur Diagnose der mHE angewandt.

Es sind viele verschiedene neurophysiologische und -psychologische Tests zur Diagnose und Abgrenzung der mHE, der HE1 und der HE2 voneinander entwickelt worden:

Einzelne Paper-Pencil-Tests und der PSE-(*Portal-systemic encephalopathy*)-Syndrom-Test (=Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, PHES, Schomerus u. a., 1999), eine Testbatterie bestehend aus Paper-Pencil-Tests, weisen eine geringe Sensitivität und Spezifität auf (Wettstein u. a., 2003) und werden durch Alter und Bildung beeinflusst (Häussinger und Blei, 2007). Insbesondere eine Unterscheidung zwischen einer mHE und einer HE1 gelingt schlecht und die Tests sind zur Verlaufskontrolle nicht geeignet (Kircheis, Görtelmeyer, u. a., 2006). Außerdem unterliegt deren prädikativer Wert bezüglich der Entwicklung einer manifesten *Enzephalopathie* dem der Computer-basierten Testformen (Mardini u. a., 2006).

Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt charakteristische, aber unspezifische Veränderungen (Amodio und Gatta, 2005), die auch bei anderen metabolischen Enzephalopathien auftreten. Aus diesem Grund wird das EEG nicht als geeignetes diagnostisches Verfahren angesehen (Häussinger und Blei, 2007; Häussinger u. a., 2006). Besser korrelieren visuell evozierte Potentiale, insbesondere Spätpotentiale (P300-Welle), mit

dem HE-Grad (Häussinger und Blei, 2007). Sie sind gut zur Verlaufskontrolle, in der Routinediagnostik jedoch entbehrlich (Wettstein u. a., 2003).

Bildgebende Verfahren können zur Differentialdiagnose anderer Ursachen gestörter Hirnfunktion genutzt werden, speziell eine Computertomographie zum Ausschluss einer Hirnblutung bei somnolenten und komatösen Patienten (Häussinger, 2004; Wettstein u. a., 2003).

Eine neu etablierte Methode zur Diagnose und Verlaufskontrolle der HE ist die Kritische Flimmerfrequenz (*Critical Flicker Frequency*, CFF; Kircheis u. a., 2002). Diese wurde mittlerweile in mehreren Studien validiert (Biecker u. a., 2011; Romero-Gómez u. a., 2007; Sharma u. a., 2007) und findet auch in dieser Arbeit Anwendung. Zur Messung der CFF wird einem Probanden ein rotes Licht dargeboten, das mit einer abnehmenden Frequenz flimmert. Die Frequenz, bei der die erste Wahrnehmung eines Gleichlichts in die eines Flimmerlichts übergeht, ist als CFF definiert.

Durch die CFF wird die zentralnervöse Aktivierung ohne eine Selbstbeurteilung des Patienten untersucht. Die CFF ist reproduzierbar, die Abhängigkeit von Tageszeit, Untersucher, Alter, Bildung und Trainingseffekten ist sehr gering und sie kann mit Hilfe des sogenannten CFF-Analysators einfach bestimmt werden (Kircheis u. a., 2002; Wettstein u. a., 2003). Zirrhotiker ohne Anzeichen einer HE (HE0) und gesunde Kontrollen weisen keinen Unterschied in ihrer CFF auf, während bei Patienten mit einer klinisch manifesten HE die CFF unter 39 Hz liegt. Außerdem korreliert die CFF signifikant mit dem klinischen HE-Grad (Häussinger und Blei, 2007; Kircheis u. a., 2002; Sharma u. a., 2007). Es ist anzumerken, dass Romero-Gómez und Kollegen im Gegensatz zu Kircheis und Sharma einen Grenzwert vorschlagen, der bei 38 Hz anstatt der im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten 39 Hz liegt (Romero-Gómez u. a., 2007).

Trotz signifikanter Gruppenunterschiede überschneidet sich der Bereich der gemessenen CFF der Patienten mit mHE mit der CFF der HE0- oder HE1-Patienten (Kircheis u. a., 2002; Kircheis, Zafiris, u. a., 2006). Während die Unterscheidung zwischen mHE- und HE1-Patienten definitionsgemäß klinisch erfolgt, dient die Neuropsychometrie der Abgrenzung der HE0- von mHE-Patienten. In einer Metaanalyse zur Exaktheit der CFF zur Diagnose der mHE wird diese als Ergänzung, jedoch nicht als Ersatz der Neuropsychometrie beurteilt (Torlot u. a., 2013). Da davon ausgegangen wird, dass Computer-basierte Testsysteme den Paper-Pencil-Tests überlegen sind, bieten sich beispielsweise einzelne Tests aus dem *Wiener Testsystem* als geeignete Verfahren zur Diagnose der mHE an (Kircheis u. a., 2002; Mardini u. a., 2006).

Auf Grund der Schwierigkeit der Diagnose und Graduierung der HE, haben Häussinger und Kollegen ein neues Graduierungssystem vorgeschlagen (Häussinger u. a., 2006). Demnach soll nur eine geringgradige von einer hochgradigen HE unterschieden werden. Die hochgradige HE soll die Stadien drei und vier der *West-Haven-Kriterien* umfassen und Symptome wie Konfusion, Somnolenz und das *Hepatische Koma* beinhalten. Die *Glasgow-Coma-Scale* (Teasdale u. a., 1978) wird als geeignetes Instrument zur Stadieneinteilung genannt. Die geringgradige HE soll die mHE, die HE1 und die HE2 einschließen. Da der Übergang zwischen diesen Stadien fließend ist, soll der genaue Schweregrad durch einen numerischen Wert aus einer neurophysiologischen Testung angegeben werden, beispielsweise der *Kritischen Flimmerfrequenz*.

1.1.4 Therapie

Die Therapie der HE ist auf Grund des prognostischen Wertes von besonderer Bedeutung. Dementsprechend fließt die HE in den *Child-Pugh-Score* ein, der zur Beurteilung der Leberfunktion bei Zirrhose-Patienten genutzt wird und den Schweregrad der Zirrhose in drei Stadien gegliedert. Neben der HE werden noch die Serum-Spiegel von Bilirubin und Albumin, die Thromboplastinzeit nach Quick sowie das Vorliegen und das Ausmaß von Aszites in den Score mit einbezogen (Pugh u. a., 1973). Die drei Schweregrade korrelieren direkt mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Die Einjahresüberlebensrate einer kompensierten Leberzirrhose *Child A* liegt bei 90 %, die einer mittelgradigen *Child-B*-Zirrhose bei 85 %, die der hochgradigen Zirrhose *Child C* bei 35 % (Schölmerich, 2008).

Grundsätzliche Therapieoptionen der HE beziehen sich auf die Beseitigung auslösender Faktoren, beispielsweise einer gastrointestinalen Blutung oder einer Infektion, die Reduktion der Absorption stickstoffhaltiger Verbindungen aus dem Darm, die Unterstützung des Harnstoffzyklus der Leber und auf die Reorganisation der zerebralen Neurotransmittersysteme (Prakash und Mullen, 2010).

Die Behandlung des auslösenden Faktors ist zur Therapie der HE, speziell der Episodischen HE, am wichtigsten, jedoch ist es oft schwierig, diesen zu ermitteln. Die Behandlung gastrointestinaler Blutungen oder einer möglichen Infektion steht häufig im Vordergrund (Häussinger und Blei, 2007).

Stickstoffhaltige Verbindungen entstehen hauptsächlich im Darm. Ein Ansatz der HE-Therapie ist eine Verminderung der Produktion und der Absorption dieser Verbindungen aus dem Darm. So wird eine proteinrestriktive Diät angewandt (1 g Eiweiß pro kg Körpergewicht und Tag; Wettstein und Häussinger, 2003), wodurch auch die Stickstoffzufuhr geregelt wird.

Die langfristige Einhaltung einer solchen Diät ist eine häufig gewählte Option bei der Persistierenden HE. Bei HE-Patienten mit einer ausgeprägten Proteinintoleranz kann durch die orale Gabe verzweigtkettiger Aminosäuren eine positive Stickstoffbilanz erreicht werden (Horst u. a., 1984). Es werden Laxantien, wie nicht-absorbierbare Disaccharide, zum Beispiel Lactulose oder Lactitol, zur Darmreinigung verwendet, sodass einerseits weniger proteolytisch aktive Bakterien vorhanden sind, die Ammoniak produzieren können, andererseits metabolisieren die übrigen Bakterien die Disaccharide, wodurch deren Proteinstoffwechsel und somit die Ammoniak-Produktion reduziert wird. Dabei ist zu beachten, dass eine Überdosis an Lactulose eine Dehydrierung und eine Hyponatriämie mit einer Verschlechterung der HE-Symptomatik zur Folge hat (Mullen u. a., 2007). Ebenfalls zur Reduktion proteinmetabolisierender Bakterien werden nicht-absorbierbare Antibiotika wie Neomycin oder Metronidazol verabreicht, die die intestinale Flora abbauen. Auf Grund der oto- und nephrotoxischen Nebenwirkungen sind diese zur Dauertherapie allerdings nicht geeignet (Galhenage u. a., 2006; Häussinger und Blei, 2007).

Der Harnstoffzyklus ist ein wichtiger metabolischer Vorgang zum Abbau des Ammoniaks. Viele Enzyme des Harnstoffzyklus nutzen Zink als Cofaktor, wodurch eine Zink-Substitution den Ammoniak-Stoffwechsel unterstützen kann (Marchesini u. a., 1996). Außerdem ist das Ornithin-Aspartat ein Substrat für den Harnstoffzyklus und die Glutaminsynthese, sodass dessen Einsatz den Ammoniak-Metabolismus sowohl in der Leber, als auch im Muskel, steigern kann (Stauch u. a., 1998).

Weiterhin kann Flumazenil, ein Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist, die HE-Symptome durch eine Interaktion auf Ebene der Neurotransmitter bessern (Gyr u. a., 1996). Es konnte gezeigt werden, dass Bromocriptin, ein Dopamin-Rezeptor-Agonist, in Kombination mit nicht-absorbierbaren Disacchariden die extrapyramidalen Symptome reduziert (Morgan u. a., 1980).

Eine therapieresistente Persistierende HE kann durch eine Lebertransplantation geheilt werden (Bustamante u. a., 1999; Häussinger und Blei, 2007). Die Indikation zur Therapie der *Minimalen HE* ist hingegen nur dann gegeben, wenn das alltägliche Leben des Patienten beeinträchtigt wird (Häussinger und Blei, 2007).

Insgesamt fehlen jedoch aussagekräftige Studien zu den derzeit angewandten Arzneimitteltherapien, da sich die HE meist bereits durch die Beseitigung der auslösenden Faktoren bessert. Zudem sind die Fallzahlen der vorhandenen Studien gering und es fehlen placebokontrollierte Studien (Mullen, 2006). Trotzdem werden die genannten Mittel auf Grund der klinischen Erfahrung zur Behandlung der HE eingesetzt. Die Wirksamkeit von

Lactulose, Ornithin-Aspartat und oralen Präparaten mit verzweigtkettigen Aminosäuren kann dennoch als gesichert gelten (Häussinger, 2004).

1.2 Somatosensorisches System

In der vorliegenden Arbeit wird die somatosensorische Wahrnehmung bei Patienten mit HE charakterisiert und auf Veränderungen untersucht. Im folgenden Kapitel werden die neuroanatomischen Strukturen der mechanischen Oberflächensensibilität, der Thermo-sensibilität sowie die der Nozizeption als für diese Arbeit bedeutsame Teile des somatosensorischen Systems dargelegt. Die Darstellung konzentriert sich hierbei auf die grundlegenden Prinzipien der Sensorik und die wesentlichen somatosensorischen Pfade, wobei für eine genauere Ausführung auf die entsprechende Lehrbuchliteratur verwiesen wird (Bushnell, 2003; Dostrovsky und Craig, 2006; Meßlinger, 2005; Trepel, 2004a, 2004b).

1.2.1 *Labeled line Code*

Der sogenannte *labeled line Code* stellt ein grundlegendes Prinzip des sensorischen Systems dar (Hendry u. a., 2003). Demnach entsteht nach der Aktivierung einer definierten Gruppe sensorischer Neurone immer eine spezifische Wahrnehmung. Beispielsweise wird die Erregung einer bestimmten Population somatosensorischer Neurone als schmerzhaft interpretiert, unabhängig davon, ob ein adäquater Stimulus, wie ein Nadelstich, verabreicht wurde oder ein inadäquater Stimulus, beispielsweise die elektrische Stimulation eines zugehörigen Axons. Ebenso löst die inadäquate Stimulation eines beliebig lokalisierten Neurons dieser Gruppe, beispielsweise in der Peripherie, an einem Ganglion oder einem zentralen Neuron, stets dieselbe Empfindung aus.

1.2.2 Schmerz und Nozizeption

Die *International Association for the Study of Pain* definiert Schmerz als

„ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebsschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Merskey, 1986).

Dieser Definition ist zu entnehmen, dass es sich bei der Schmerzwahrnehmung um eine subjektive Empfindung handelt, die mit einer negativen emotionalen Komponente assoziiert

ist. Die biologische Funktion des Schmerzes ist die Warnung vor schädigenden äußeren Einwirkungen sowie vor drohenden Schäden der inneren Organe. Zusätzlich erhält der Organismus durch die Vermittlung der verschiedenen Schmerzqualitäten (Temperatur- oder mechanischer Schmerz) Informationen über die Art einer eventuellen Noxe.

Hingegen beschreibt der Begriff Nozizeption alle peripheren und zentralen neuronalen Vorgänge, die Schmerzen entstehen lassen. Diese Pfade können aktiviert werden, ohne dass eine Schmerzwahrnehmung folgt, beispielsweise unter Narkose (Meßlinger, 2005).

1.2.3 Periphere Anteile des somatosensorischen Systems

Das Nervensystem wird im Allgemeinen in einen zentralen und einen peripheren Anteil gegliedert. Das Zentralnervensystem umfasst das Gehirn und das Rückenmark, während das periphere Nervensystem die distal gelegenen Teile mit den dort befindlichen Ganglien, Plexus und Nerven beinhaltet. Es wird auch als „*das Rezeptor- und Effektororgan des zentralen Nervensystems*“ bezeichnet (Trepel, 2004c).

Periphere Ebene der mechanischen Wahrnehmung

Die mechanische Wahrnehmung umfasst die Qualitäten Berührung, Druck, Spannung, Vibration und die Kitzelempfindung, welche durch korpuskuläre Nervenendigungen, die sogenannten Mechanorezeptoren, erfasst werden (Meßlinger, 2005). Zu diesen gehören die *Merkel-Zell-Axon-Komplexe*, die durch leichte Druck- und Berührungsreize aktiviert werden sowie die *Ruffini-Körperchen*, die andauernden Druck und Spannung vermitteln. Zudem übertragen die *Meißner-Körperchen* die Kitzelempfindung, während *Vater-Pacini-Körperchen* durch Vibrationsreize erregt werden. Ein mechanischer Reiz wird über A β -Fasern entsprechend der Einteilung nach Erlanger und Gasser fortgeleitet. Diese sind myelinisiert, haben einen Durchmesser von 7 bis 15 μm und erreichen eine Nervenleitgeschwindigkeit zwischen 40 und 90 m/s.

Periphere Ebene der thermischen Wahrnehmung

Der Temperatursinn beinhaltet die Qualitäten Wärme und Kälte (Meßlinger, 2005). Auf der Haut sind Kalt- und Warmpunkte voneinander abgrenzbar, wobei Kaltpunkte in der Regel häufiger vorkommen als Warmpunkte. Thermorezeptoren sind freie Nervenendigungen, die von den A δ -Fasern für Kälte und von den C-Fasern für Wärme ausgehen. Bei Temperaturen von 25°C (Kaltrezeptoren) beziehungsweise 43°C (Warmrezeptoren) zeigen die Rezeptoren ihre maximale Aktivität. Über 45°C und unter 10°C werden zunehmend Nozizeptoren aktiv

und vermitteln den Kälte- und den Wärmeschmerz. A δ -Fasern (nach Erlanger und Gasser) sind schwach myelinisierte Nervenfasern mit einem Durchmesser von 2 μm bis 5 μm . Sie leiten mit einer Nervenleitgeschwindigkeit von 10 bis 30 m/s. Die nicht-myelinisierten C-Fasern (nach Erlanger und Gasser) haben einen Durchmesser zwischen 0,5 μm und 1,5 μm und haben mit 0,5 bis 2 m/s die niedrigste Nervenleitgeschwindigkeit aller Nervenfasern.

Periphere Anteile der Nozizeption

Auch die Nozizeptoren werden von freien Nervenendigungen der A δ - und C-Fasern gebildet. Nozizeptive C-Fasern machen den größten Anteil der afferenten Nervenfasern überhaupt aus (Meßlinger, 2005). Es werden drei Hauptgruppen von Nozizeptoren unterschieden, zu denen (i) die hochschwelligen beziehungsweise die mechanischen Nozizeptoren gehören, die über A δ -Fasern den akuten, ersten, stechenden Schmerz vermitteln. Hingegen übertragen die (ii) polymodalen Nozizeptoren durch eine Nervenleitung über die C-Fasern den brennend-bohrenden, zweiten Schmerz. (iii) Schlafende Nozizeptoren werden erst nach Sensibilisierung im entzündeten Gewebe aktiviert.

Die Somata der primären somatosensorischen Afferenzen, die sogenannten pseudounipolaren Nervenzellen, befinden sich für den Rumpf und die Extremitäten in den Spinalganglien, die für den Kopfbereich im *Ganglion trigeminale* (Gasseri).

1.2.4 Aufsteigende Projektionssysteme

Die Axone der pseudounipolaren Neurone treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark beziehungsweise über den *Nervus trigeminus* in den Hirnstamm ein. Die Afferenzen der einzelnen Hinterwurzeln innervieren die Haut in geordneter Weise, den sogenannten Dermatomen (Meßlinger, 2005).

Mechanorezeptive und propriozeptive Pfade

Die mechanorezeptiven und die propriozeptiven Afferenzen verlaufen gemeinsam und werden mit denen der groben Druck- und Tastempfindung zum sogenannten epikritischen System zusammengefasst (Trepel, 2004b). Der Hauptast bildet das Hinterstrangsystem, das auch *Funiculus posterior* oder lemniskales Projektionssystem genannt wird. Hierbei bilden die Axone aus dem sakralen, lumbalen und unteren thorakalen Rückenmark den medial liegenden *Fasciculus gracilis* und die aus dem oberen Thorakal- und dem Zervikalmark den lateral liegenden *Fasciculus cuneatus* (Meßlinger, 2005). Sie enden in den *Nuclei gracilis* und

cuneatus der *Medulla oblongata*. Nach ihrer Verschaltung kreuzen diese Bahnen im *Lemniscus medialis* zur Gegenseite und projizieren in den *Nucleus ventralis posterior* des Thalamus. Die mechano- und propriozeptiven Fasern aus dem Gesichtsbereich werden im *Nucleus principalis nervi trigemini* verschaltet, kreuzen auf die Gegenseite und schließen sich dem *Lemniscus medialis* an (Meßlinger, 2005).

Thermozeptive und nozizeptive Pfade

Auch die thermozeptiven und nozizeptiven Afferenzen verlaufen gemeinsam und bilden das sogenannte protopathische System (Trepel, 2004b). Nach ihrer komplexen Verschaltung im Rückenmark kreuzen die Axone der Projektionsneurone auf Segmentebene auf die Gegenseite und bilden den *Tractus spinothalamicus*, die wichtigste afferente Bahn des thermischen und des nozizeptiven Systems. Diesem schließen sich nach ihrer Kreuzung auf die Gegenseite in der *Medulla oblongata* die thermischen und nozizeptiven Fasern des Gesichtsbereichs aus dem *Nucleus spinalis nervi trigemini* an. Gemeinsam lagern diese sich dem *Lemniscus medialis* an und ziehen mit ihm zum Thalamus (Meßlinger, 2005).

1.2.5 Zerebrale Anteile des somatosensorischen Systems

Als zerebrale Anteile der Somatosensorik sollen der Thalamus sowie der primäre und die sekundären somatosensorischen Kortizes kurz charakterisiert werden.

Thalamuskern des somatosensorischen Systems

Das Hauptprojektionsgebiet des *Lemniscus medialis* und des *Tractus spinothalamicus* ist der *Nucleus ventralis posterior* des Thalamus (Dostrovsky und Craig, 2006), durch welchen die diskriminanten Inhalte der Sensibilität, nämlich die Lokalisation, die Modalität und die Intensität eines Reizes, verarbeitet werden. Hierbei werden das spinothalamische und das lemniskale System nicht durchmischt, sondern die Axone enden entsprechend der *labeled line Theorie* auf verschiedenen Kollektiven thalamischer Neurone. Efferenzen gelangen durch die *Capsula interna* zu den ipsilateralen primären und sekundären somatosensorischen Kortizes (Bushnell, 2003).

Primärer somatosensorischer Kortex

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) liegt auf dem *Gyrus postcentralis* und erhält Afferenzen insbesondere von dem *Nucleus ventralis posterior* des Thalamus. Im SI ist die gesamte kontralaterale Körperhälfte in somatotopischer Anordnung repräsentiert, wobei, wie

auch im *Nucleus ventralis posterior*, die Körperteile mit einer hohen Rezeptordichte überproportional groß abgebildet werden (Meßlinger, 2005).

Von frontal nach okzipital ist der SI in die Brodmann-Areale 3a, 3b, 1 und 2 gegliedert (Brodmann, 1909), in denen die sensiblen Eingänge der verschiedenen Qualitäten gesondert verschaltet werden. So wird im Areal 3a die Propriozeption insbesondere aus den Muskelafferenzen verarbeitet, im Areal 3b Schmerz und Temperatur, im Areal 1 die Mechanozeption und im Areal 2 die Afferenz aus den Gelenkrezeptoren (Meßlinger, 2005).

Absteigende Bahnen aus SI ziehen mit der Pyramidenbahn zum *Nucleus ventralis posterior* des Thalamus; außerdem enden sie in den Trigeminskernen, in den Hinterstrangkernen und im Hinterhorn des Rückenmarks. So kann die Kontrolle über den sensiblen Eingang ausgeübt werden und sensible Reize werden schon vor ihrem Erreichen des Thalamus oder des Kortex geblockt, zugelassen oder gebahnt (Dostrovsky und Craig, 2006).

Sekundäre somatosensorische Kortizes

Zu den sekundären Kortizes der somatosensorischen Verarbeitung gehören der sekundäre somatosensorische Kortex (SII, Brodmann-Areal 43), der posteriore parietale Kortex (Brodmann-Areal 5 und 7), der anteriore *Gyrus cinguli* (Brodmann-Areal 24) und die posteriore Inselrinde (Brodmann-Areal 13; Brodmann, 1909; Meßlinger, 2005). Hier werden komplexe Hautreize interpretiert und taktile, propriozeptive, visuelle und auditorische Reize integriert. Insbesondere spielen die sekundären somatosensorischen Kortizes eine wichtige Rolle für das taktile Lernen und Gedächtnis, die Orientierung im dreidimensionalen Raum und die Verschlüsselung von Aufmerksamkeit und Reaktionsbereitschaft. Außerdem werden hier affektive und emotionale Komponenten der Somatosensorik, speziell des Schmerzes, verarbeitet.

1.2.6 Neuronale Mechanismen der Schmerzhemmung

Neben der komplexen Verschaltung der nozizeptiven Afferenzen existieren zusätzlich schmerzhemmende Bahnen, die die Schmerzleitung insbesondere auf der Ebene des Rückenmarks modulieren.

Gate-control-Theorie

Die *Gate-control-Theorie* wurde 1965 von Melzack und Wall aufgestellt (Melzack und Wall, 1965). Demnach enden in der *Substantia gelatinosa* des Rückenmarks auf dem zweiten nozizeptiven Neuron auch nicht-nozizeptive mechanosensible Fasern. Diese Konvergenz kann

einerseits auf den sogenannten Inselzellen (*Islet cells*), einer Klasse lokaler Interneurone erfolgen, wobei der schnelle A β -Input den der langsameren A δ - und C-Fasern inhibiert. So überlagert der mechanosensible Reiz den Schmerzreiz. Andererseits kann die Konvergenz über Kollateralen auf hemmenden endorphinergen Interneuronen (siehe nächsten Abschnitt) stattfinden. Dabei hemmt entweder die nozizeptive Faser das Interneuron und die nozizeptive Information wird weitergeleitet oder die mechanosensible Faser aktiviert dieses, sodass die Weiterleitung des nozizeptiven Reizes gehemmt wird. Demnach kann die Schmerzempfindung durch gleichzeitige mechanische Reize unterbunden werden.

Absteigende schmerzhemmende Systeme

Die absteigenden schmerzhemmenden Systeme erhalten ihren Antrieb aus dem Zentralen Höhlengrau, das wiederum durch sensomotorische Kortexareale, das Limbische System und durch den Hypothalamus aktiviert wird. Es werden ein lateral verlaufendes noradrenerges System mit seinem Ursprung im *Locus coeruleus* und ein medial gelegenes serotonerges System beschrieben, das aus den Raphé-Kernen hervorgeht, insbesondere dem *Nucleus Raphé magnus*. Im Rückenmark enden diese Fasern auf hemmenden Interneuronen, die sich in der *Substantia gelatinosa* und in der Lamina VII (nach Rexed) befinden. Diese Interneurone verwenden endogene Opioide, wie Endorphine, Enkephaline und Dynorphine als Transmitter und sind mit den nozizeptiven Neuronen synaptisch verschaltet. Durch deren Aktivierung kann die Weiterleitung der nozizeptiven Information unterbrochen werden, sodass eine Schmerzempfindung ausbleibt (Meßlinger, 2005).

1.3 Quantitative Sensorische Testung

Die *Quantitative Sensorische Testung* (QST) dient der Untersuchung der sensiblen Wahrnehmung. Im folgenden Kapitel werden einige charakterisierende Informationen zur QST gegeben, die methodischen Ansätze erläutert sowie der aktuelle Stand der Forschung dargestellt.

1.3.1 Entstehung und Hintergrund

Die QST wurde vom *Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen* (DFNS) zur genauen Charakterisierung neuropathischer Schmerzen entwickelt (Rolke, Magerl, u. a., 2006). Der sensible Phänotyp eines Patienten soll so präzise wie möglich beschrieben werden. Hierzu werden standardisiert mechanische und thermische Wahrnehmungs- und

Schmerzschwellen bestimmt sowie spezielle Tests zur Erfassung der zentralen Verarbeitung der sensiblen Reize angewandt, ohne dass es zu einer Verletzung der Haut kommen kann.

In einer multizentrischen Studie des DFNS (Rolke, Baron, u. a., 2006) wurde die QST bei 180 gesunden Kontrollprobanden bilateral an den Händen, den Füßen und im Gesicht durchgeführt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Körperregionen, jedoch keine signifikanten Seitenunterschiede. Mit zunehmendem Alter trat ein Verlust der sensiblen Funktion auf. Weiterhin wurden bei weiblichen Probanden im Schnitt niedrigere Schmerzschwellen gemessen als bei männlichen, während die Wahrnehmungsschwellen keinen signifikanten Unterschied aufwiesen. Aus diesen Gründen wurden nach Alter, Geschlecht und Körperregion gegliederte Normdaten ermittelt.

Im Gegensatz zur Standardelektrophysiologie, die nur die großen sensiblen Nervenfasern erfasst, können mit Hilfe der QST sowohl große, nämlich die A β -Fasern, als auch kleine Nervenfasern, die A δ - und C-Fasern untersucht werden. Dies ist jedoch nur mit der Einschränkung möglich, dass keine zentralen Veränderungen bei dem Patienten vorliegen, die eine gestörte sensible Wahrnehmung implizieren.

Die QST ist eine standardisierte Untersuchung. Im Rahmen der Standardisierung werden die Untersucher in einer eintägigen Schulung ausgebildet. In allen QST-Zentren wird die gleiche Ausstattung genutzt und die Probanden werden entsprechend einer einheitlichen Handlungsanweisung instruiert. Diese Maßnahmen erleichtern die Vergleichbarkeit, nicht nur zwischen einzelnen Zentren, sondern auch zwischen den Untersuchern.

Es ist einschränkend anzumerken, dass in die hier angewandten und im Folgenden näher beschriebenen Methoden der sensiblen Schwellenbestimmung auch subjektive Faktoren einfließen. Die Durchführung einer QST ist in einem starken Maß auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen.

1.3.2 Methodische Ansätze

Im Rahmen der QST werden die sensiblen Detektions- und Schmerzschwellen erhoben. Speziell zur Testung der zentralen Verarbeitung sensibler Stimuli wird die *Wind-up Ratio* ermittelt und die Patienten werden auf das Vorliegen einer *Hyperalgesie* oder einer *Allodynie* sowie *Paradoxe Hitzeempfindungen* untersucht. Im Folgenden sollen kurz die Hintergründe dieser Methoden beschrieben werden.

Testung der sensiblen Detektions- und Schmerzschwellen

Durch die QST werden die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für Wärme beziehungsweise Hitze und Kälte bestimmt. Außerdem wird mit Hilfe der *Thermischen Unterschiedsschwelle* untersucht, welche Temperaturdifferenz der Proband benötigt, um Wärme und Kälte unterscheiden zu können. Weiterhin werden die mechanischen Detektionsschwellen für Berührung und Vibration, sowie die mechanischen Schmerzschwellen für Nadelstiche und stumpfen Druck bestimmt (Rolke, Baron, u. a., 2006). Zur Untersuchung aller Schwellenwerte wird die Grenzwertmethode (*Method of Limits*, Békésy 1930) angewandt, bei der ein unterschwelliger Reiz gesteigert wird, bis er wahrgenommen wird oder umgekehrt. Zum Teil wurde eine Modifikation dieser Methode eingesetzt, die sogenannte *Staircase Procedure*, bei der nach dem gleichen Prinzip auf- und absteigende Stimuli im Wechsel appliziert werden. Die jeweiligen Mittelwerte ergeben die Schwellenwerte. Die Grenzwertmethode und ihre Modifikation gelten als effiziente Methoden zur Bestimmung sensorischer Schwellenwerte, die nur einen geringen Zeitaufwand erfordern (Gescheider, 1997). Insbesondere bei der Messung der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen zeigen sie eine hohe Reproduzierbarkeit (Heldestad u. a., 2010).

Typische Fehlerquellen dieser Methoden sind jedoch die Habituation und die Erwartung des Reizes (Gescheider, 1997). Zudem können mit diesen Methoden in der Form, wie sie in der QST durchgeführt werden, eine Hitze- oder Kältehypästhesie oder eine mechanische Hyperästhesie kaum diagnostiziert werden. Ein Gruppenvergleich dieser Parameter ist hingegen möglich (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Paradoxe Hitzeempfindung

Die Wahrnehmung von Hitze nach der Applikation eines Kaltstimulus wird als *Paradoxe Hitzeempfindung* bezeichnet. Ihr Auftreten kann durch die Applikation alternierender Wärme- und Kältereize gefördert werden (Hansen u. a., 1996). Sie gilt nur in der Altersgruppe der über Vierzigjährigen und nur am Fuß nicht als pathologisch (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Es gibt verschiedene Theorien zu der Entstehung der *Paradoxen Hitzeempfindung*, der genaue Mechanismus ist jedoch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass sie auf einer fehlerhaften Interaktion zwischen A δ - und C-Fasern auf zentraler Ebene beziehungsweise zwischen Projektionsneuronen des Rückenmarks beruht (Susser u. a., 1999). Eine *Paradoxe Hitzeempfindung* kann auch bei peripheren Nervenschädigungen auftreten; insbesondere kann sie experimentell durch einen A-Faser-Block erzeugt werden (Yarnitsky und Ochoa, 1990). Außerdem sind zerebrale Areale in die Entstehung *Paradoxer Hitzeempfindungen* involviert.

So wird die rechte Inselrinde bei der Auslösung *Paradoxe Hitzeempfindungen* an der rechten Hand spezifisch aktiviert (Davis u. a., 2004) und der Nachweis *Paradoxe Hitzeempfindungen* bei Patienten mit *Multipler Sklerose* (Hansen u. a., 1996) gilt ebenso als Hinweis auf die Beteiligung zentraler Strukturen.

Hyperalgesie und Allodynie

Mit Hilfe der *Reiz/Antwortkurve der mechanischen Schmerzsensitivität* werden die Probanden auf das Vorliegen einer *mechanisch statischen Hyperalgesie* beziehungsweise einer *dynamisch mechanischen Allodynie* untersucht.

Die *Allodynie* ist eine Missempfindung, bei der durch einen normalerweise nicht schmerzhaften Reiz Schmerz ausgelöst wird. Davon zu unterscheiden ist die *Hyperalgesie*, die eine gesteigerte Antwort auf einen Reiz bedeutet, der normalerweise schmerzhaft ist. Die Abgrenzung dieser Störungen voneinander ist recht ungenau und es bleibt abzuwarten, ob die Definition „normalerweise“ (nicht) schmerzhaft in Zukunft exakter formuliert wird (Keizer u. a., 2008). Beide Phänomene beruhen, sofern sie durch mechanische Stimuli ausgelöst werden, auf dem Mechanismus der zentralen Sensitivierung nozizeptiver Neurone im Rückenmark. Die *Allodynie* wird von A β - und C-Fasern und die *Hyperalgesie* von A δ - und C-Fasern getragen (Treede u. a., 2004).

Das Auftreten eines der beiden Phänomene ist in jedem Fall pathologisch (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Wind-up Ratio

Wind-up ist definiert als eine progressive, frequenzabhängige Verstärkung der neuronalen Antwort, die nach der Applikation wiederholter Stimuli konstanter Intensität beobachtet wird. Hierbei wird durch die Stimulation afferenter C-Fasern die Intensität der Schmerzwahrnehmung zeitlich summiert (Herrero u. a., 2000). Das *Wind-up* Phänomen ist ein intrinsisches Ereignis des Rückenmarks (Suzuki und Dickenson, 2005), unterliegt aber einer supraspinalen inhibitorischen Kontrolle, insbesondere durch endogene Opioide (Herrero u. a., 2000).

Das größte Ausmaß des *Wind-up* Phänomens wird bei einer Stimulationsfrequenz von 1 bis 2 Hz beobachtet und erreicht ein Plateau nach etwa fünf Stimuli (Herrero u. a., 2000). Das Fehlen des *Wind-up* Phänomens gilt nicht als pathologisch (Rolke, Baron, u. a., 2006).

1.3.3 Vorherige Anwendungen der *Quantitativen Sensorischen Testung*

Die QST wurde in der Vergangenheit sowohl zur Untersuchung des peripheren, als auch des zentralen Nervensystems angewandt. In bisherigen Studien wiesen die untersuchten Patientenkollektive entweder Defizite des zentralen oder des peripheren Nervensystems auf, nicht jedoch eine gleichzeitige Störung beider Systeme. Daher konnten die Ergebnisse definitiv einer zentralen oder einer peripheren Pathologie zugeordnet werden.

Die QST wurde initial vom *Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen* (DFNS) entwickelt, um die Symptomatik neuropathischer Schmerzsyndrome verschiedener Ätiologien genau zu charakterisieren (Rolke, Baron, u. a., 2006). Dies gelang in einer multizentrischen Studie des DFNS, in welcher 1236 Patienten mit neuropathischen Schmerzen mit Hilfe der QST untersucht wurden (Maier u. a., 2010). Es zeigte sich, dass bei 92 % der untersuchten Patienten mindestens ein Subtest der QST pathologisch war, wobei jede mögliche Abnormalität bei jeder Grunderkrankung vorkam, jedoch mit unterschiedlicher Häufigkeit. In Zukunft sollen die Zusammenhänge zwischen den somatosensorischen Profilen und pathophysiologischen Mechanismen genauer untersucht werden.

Neben der Erforschung neuropathischer Schmerzen eignet sich die QST auch zur Untersuchung nozizeptiver Schmerzen, wie durch eine Studie an Patienten mit *Morbus Parkinson* gezeigt wurde. Schmerzen treten bei Patienten mit *Morbus Parkinson* insbesondere im Rücken, im Nacken und in den Extremitäten auf Grund von Rigor und inadäquater Muskelaktivierung zur Haltungsstabilisierung auf. Die QST wurde im Rahmen einer Studie (Gierthmühlen u. a., 2010) genutzt, um somatosensorische Symptome bei *Parkinson*-Patienten vor und nach der Behandlung mit L-Dopa beziehungsweise mit Tiefer Hirnstimulation des *Nucleus subthalamicus* zu quantifizieren und so die Wirkung dieser Therapieoptionen auf die Sensorik zu untersuchen. Trotz subjektiver Besserung der Schmerzen durch beide Interventionen, zeigte sich keine Veränderung der mit Hilfe der QST gemessenen Schmerzschwellen. Jedoch wurde eine Verbesserung der thermischen Detektionsschwellen nach Tiefer Hirnstimulation festgestellt. Somit konnte die QST in dieser Studie zur Objektivierung subjektiver Einschätzungen der Patienten genutzt werden und zeigte sich als geeignete Methode zur Evaluation einer Therapieform.

Bei der QST-Untersuchung von Patienten mit radikulären und pseudoradikulären Rückenschmerzen in den zugehörigen Dermatomen ergab sich eine hohe Sensitivität der QST bei der Feststellung sensibler Defizite bei Patienten mit radikulären Kompressionssyndromen. Ein neuer Aspekt der QST ist die Detektion subklinischer Defizite bei Patienten mit pseudoradikulären Lumbalgien (Freynhagen u. a., 2008).

Zur Testung des peripheren Nervensystems sind insbesondere die thermischen Subtests der QST zur Untersuchung der sogenannten kleinen Nervenfasern erprobt worden. Als kleine Nervenfasern werden die A δ - und C-Fasern (nach Erlanger und Gasser) bezeichnet. Diese können isoliert von Neuropathien betroffen sein, welche durch elektrophysiologische Untersuchungen nicht nachgewiesen werden können (Cruccu u. a., 2004). Zur Diagnose der Neuropathie der kleinen Nervenfasern werden Haut- oder Nervenbiopsien entnommen und die Anzahl sowie die Morphologie der Nervenfasern untersucht (Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008; Scott u. a., 2003). Auf Grund der Risiken dieser Verfahren, insbesondere der Nervenbiopsie, die zu bleibenden Nervenschäden mit Taubheit und in seltenen Fällen zu einer Neuralgie im Innervationsgebiet des zugehörigen Nerven führen kann (Hacke, 2010), sind in der Vergangenheit speziell die thermischen Tests der QST als alternative Diagnosemittel der Neuropathie der kleinen Fasern evaluiert worden. Bei diesen Patienten wurde eine erhöhte *Thermische Unterschiedsschwelle* nachgewiesen sowie eine Erniedrigung der *Kälte-* und eine Erhöhung der *Wärmedetektionsschwellen*, wobei letztere nicht in allen Fällen verändert war (Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008). Es zeigten sich Sensitivitäten der thermischen Tests zwischen 60 und 85% (Løseth u. a., 2006), wobei jedoch die Spezifität als niedrig eingestuft wurde (Løseth u. a., 2006; Sindrup u. a., 2001), sodass sich die Temperaturtests nicht als Goldstandard zur Diagnose der Neuropathie der kleinen Fasern durchsetzen konnten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die QST in vorherigen Studien zur Charakterisierung von Schmerzsyndromen, zur Evaluation von Therapieerfolgen sowie zur Objektivierung von subjektiven Beschwerdeangaben der Patienten angewandt wurde. Zudem können mit Hilfe der QST subklinische Defizite aufgedeckt werden. Dabei ist die QST nicht invasiv, risikoarm bezüglich Hautverletzungen und kann in relativ kurzer Zeit durchgeführt werden (Rolke, Baron, u. a., 2006).

1.4 Laserschmerzschnellen und Hitzeschmerzschnellen

Es existieren verschiedene Methoden, um zu Forschungszwecken oder zur klinischen Untersuchung Hitzeschmerz zu induzieren. Im Hinblick auf diese Studie sind die Kontaktstimulatoren zu nennen, die die Hitze beispielsweise über eine Thermode applizieren, die mit der Haut in Berührung gebracht wird sowie die Stimulationslaser, die einen Hitzereiz mit Hilfe eines hochenergetischen Lasers verabreichen (Arendt-Nielsen und Chen, 2003). Ein Kontaktstimulator, der auch im Rahmen der QST zur Bestimmung der *Hitzeschmerzschnelle* verwendet wird (siehe Kapitel 3.2.1), stimuliert in einem großen Hautareal (Thermodenfläche

hier: 30 x 30 mm). Es sind relativ lange Temperaturanstiegszeiten (hier: 1 °C/s) notwendig, die zu einer langen Reizdauer führen (Arendt-Nielsen und Chen, 2003). Mit einem Laser werden hingegen extrem kurze Reize (hier: 1 ms) mit einem kleinen Stimulationsdurchmesser (hier 5 mm) verabreicht, wobei die Hauttemperatur mit einer Geschwindigkeit von 500 °C/s ansteigt (Treede u. a., 1995). Ein Vorteil der Stimulationslaser gegenüber den Kontaktstimulatoren ist die selektive Aktivierung der A δ - und C-Fasern ohne begleitende Aktivierung der Mechanozeptoren (Arendt-Nielsen und Chen, 2003; Treede u. a., 1995). Die Haut wird nur oberflächlich penetriert, sodass die Verletzungsgefahr gering eingestuft wird (Treede u. a., 1995).

Die Eigenschaften der relativ kurzen Reizdauer und des kleinen Reizdurchmessers der Laserstimulus wurden genutzt, um einen Hitzeschmerzreiz zu konstruieren, dessen Wahrnehmung ein vergleichsweise hohes Aufmerksamkeitsniveau voraussetzt. Dies steht im Gegensatz zu der Wahrnehmung eines Hitzereizes, der in einem langsam ansteigenden Verfahren appliziert wird, wie er im Rahmen der QST mit Hilfe eines Kontaktstimulators verabreicht wird. Da ein Aufmerksamkeitsdefizit bei HE-Patienten typisch ist (Häussinger und Blei, 2007), kann durch die zusätzliche Bestimmung der *Hitzeschmerzschwelle* durch den Laser ein Hinweis darauf erhalten werden, ob das Aufmerksamkeitsdefizit die Schmerzwahrnehmung bei HE-Patienten beeinflusst. Dies gilt insbesondere im Vergleich zu der durch den lang andauernden Wärmereiz ausgelösten *Hitzeschmerzschwelle* in der QST. Eine grundlegende Unterscheidung zwischen der direkten Affektion der schmerzleitenden Pfade und einem vordergründigen Aufmerksamkeitsdefizit, das auch die Schmerzwahrnehmung beeinflusst, wird auf diese Weise möglich.

1.5 Somatosensorik bei Patienten mit *Hepatischer*

Enzephalopathie

Bisher sind wenige Studien bei HE-Patienten beziehungsweise bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt worden, die eine Untersuchung der Somatosensorik einbeziehen und auf Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung bei HE hinweisen. Hierzu zählt auch eine Untersuchung der *Thermischen Detektionsschwellen* (Chaudhry u. a., 1999; Ng u. a., 2007) bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Es zeigte sich, dass die thermischen Schwellen insgesamt bei 91 % der Zirrhotiker vermindert waren (Ng u. a., 2007), wobei die *Wärmedetektionsschwelle* am Bein am häufigsten auffällig war. Chaudhry gibt eine Verringerung der *Kälte-detektionsschwelle* bei 60 % der untersuchten Patienten an. Diese

Untersuchungen dienten der Erfassung einer Neuropathie der kleinen Fasern, nämlich der A δ - und C-Fasern bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Hierbei wurde jedoch nicht speziell die Rolle der HE als Einflussfaktor auf die Temperaturwahrnehmung analysiert, wie es in der vorliegenden Arbeit der Fall war.

Wie schon unter Punkt 1.1.3 beschrieben, wurden das EEG beziehungsweise evozierte Potentiale auf die Anwendbarkeit als geeignete Mittel zur Diagnose und Verlaufskontrolle der HE geprüft. In diesem Rahmen wurden auch somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) nach der elektrischen Stimulation des *Nervus medianus* zur Untersuchung der HE genutzt (Chu u. a., 1997; Yang u. a., 1985). Es zeigten sich bei HE-Patienten eine sequentielle Verlängerung der Latenzen sowie ein Verlust kortikaler Komponenten, insbesondere bei Patienten mit einem fulminanten Leberversagen. Diese Befundkonstellation war mit einer hohen Mortalität assoziiert (Chu u. a., 1997). Weiterhin konnte Yang zeigen, dass es zu einer progressiven Verlängerung der Spitzen- und Zwischenspitzenlatenzen mit zunehmender Schwere der HE kommt. In höheren Stadien der HE wurden zusätzliche eine Verformung der Wellen und ebenfalls ein Verlust der Spitzen beobachtet (Yang u. a., 1985). Desweiteren untersuchte eine aktuelle Studie die oszillatorische Aktivität im somatosensorischen System bei Patienten mit HE mittels Magnetenzephalographie nach elektrischer Stimulation des *Nervus medianus* (May u. a., 2014). Bei gesunden Probanden zeigte sich im Einklang mit vorherigen Arbeiten zunächst eine Steigerung der *alpha*- und *beta*-Aktivität gefolgt von einer Unterdrückung und einem *Rebound*, das heißt einer Erholung selbiger im kontralateralen somatosensorischen Kortex. Bei HE-Patienten hingegen kam er mit zunehmender Schwere der Erkrankung zu einer Verlangsamung der *alpha*-Spitzenfrequenz und einem Verlust des *alpha-Rebounds*. Somit besteht bei HE-Patienten eine Verlangsamung der oszillatorischen Aktivität im somatosensorischen Kortex. Diese Ergebnisse sind konform mit dem pathophysiologischen Konzept der Verlangsamung der oszillatorischen Aktivität, das analog auch für das motorische und visuelle System gezeigt wurde (Butz, May, u. a., 2013).

Diese Ergebnisse weisen auf Störungen der Verarbeitung somatosensorischer Informationen auf zentraler Ebene bei HE-Patienten hin. Zusätzlich gibt es Anzeichen dafür, dass sich diese Veränderungen mit einer Zunahme des HE-Grades verschlechtern. Ferner zeigte sich mit Hilfe der SSEP eine Verlangsamung der peripheren Nervenleitung (Chu u. a., 1997). Der Aspekt der peripheren Neuropathie bei Lebererkrankungen wird in einem gesonderten Abschnitt aufgegriffen.

Einen weiteren Hinweis auf eine Störung der zentralen Schmerzverarbeitung gibt ein Anstieg der endogenen Opioide (Butterworth, 2000), genaugenommen eine Erhöhung des Met-

Enkephalin-Levels, sowohl im Plasma (Kamel u. a., 2007; Yurdaydin u. a., 1998), als auch im Liquor (Yurdaydin u. a., 1998) bei HE-Patienten. Zusätzlich steigt der Met-Enkephalin-Spiegel im Plasma mit dem HE-Grad (Kamel u. a., 2007). Wie in Kapitel 1.2.6 beschrieben, werden mit Hilfe der endogenen Opioide die schmerzleitenden Bahnen gehemmt. Ein erhöhtes Niveau dieser Transmitter deutet eine verminderte Schmerz Wahrnehmung bei HE-Patienten an.

Neben den Indizien für zentrale Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung bei HE-Patienten, wurde in der Vergangenheit auch das periphere Nervensystem bei Patienten mit einer Leberzirrhose untersucht. Hierbei wurden Patienten mit einer HE jedoch nicht gesondert betrachtet, wie es in der vorliegenden Arbeit der Fall ist. Dies impliziert neben den eingangs beschriebenen Testungen der Funktion der kleinen Nervenfasern auch elektrophysiologische Untersuchungen der peripheren Nervenleitung (Chaudhry u. a., 1999; Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007). So stellte Chaudhry fest, dass eine periphere sensomotorische Neuropathie bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose in 71% der Fälle vorliegt. Eine sensible Neuropathie liege häufiger als eine motorische vor. In einem Großteil der Fälle sei die Neuropathie asymptomatisch; in der neurologischen Untersuchung wurde jedoch häufig ein Verlust der Schmerzempfindung, der Vibrationswahrnehmung und der Reflexe festgestellt. Eine Neuropathie lag vornehmlich bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Dekompensation der Zirrhose vor (Chaudhry u. a., 1999). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Ng und Kollegen mit einer neurographischen Untersuchung bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Endstadium (Ng u. a., 2007). Desweiteren konnten Höckerstedt et al. durch Verlaufskontrollen zeigen, dass die Pathologie der peripheren Nerven nach einer Lebertransplantation rückläufig war (Höckerstedt u. a., 1992).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es deutliche Hinweise auf zentrale Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung bei Patienten mit einer HE gibt sowie auf Störungen des peripheren Nervensystems, die generell im Rahmen einer Leberzirrhose auftreten können. Gezielte Studien zur Somatosensorik bei HE-Patienten sind bislang jedoch nicht durchgeführt worden. Hierzu wurde erstmals in der vorliegenden Arbeit eine *Quantitative Sensorische Testung* bei Patienten mit HE durchgeführt, um die beschriebenen Hinweise auf Veränderungen des somatosensorischen Systems bei HE-Patienten zielgerichtet und systematisch zu spezifizieren.

2 Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit

Bei der HE sind motorische und kognitive Störungen gut bekannt und umfassend untersucht worden. Zudem legen die klinische Erfahrung und aktuelle Befunde aus wissenschaftlichen Untersuchungen nahe, dass die sensible Wahrnehmung, insbesondere die Schmerzwahrnehmung, bei HE-Patienten vermindert ist.

Trotz erster Indizien auf Veränderungen der Somatosensorik bei Patienten mit HE, fehlen bislang systematische wissenschaftliche Untersuchungen hierzu, insbesondere auf der Verhaltensebene. Im Hinblick darauf wurden in der vorliegenden Arbeit HE-Patienten mit Hilfe der sogenannten *Quantitativen Sensorischen Testung* untersucht. Ziel war es, die sensible Wahrnehmung im Rahmen der HE genau zu charakterisieren und so eventuelle Veränderungen aufzudecken und zu quantifizieren.

Es wurden folgende Hypothesen überprüft:

1. *Die sensible Wahrnehmung, insbesondere die Schmerzwahrnehmung ist bei HE-Patienten vermindert.*
2. *Mit zunehmender Schwere der HE wird auch die sensible Wahrnehmung, speziell die von Schmerzen, reduziert.*
3. *Diese Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung sind auf zentrale Prozesse zurückzuführen. Dementsprechend sollten sie nicht bei Patienten mit einer Leberzirrhose ohne Anzeichen einer HE auftreten.*

Somit soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmals explizit die Somatosensorik bei Patienten mit HE charakterisiert werden.

3 Methoden

3.1 Probandencharakterisierung

3.1.1 Probandengruppen

Die Rekrutierung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten erfolgte in Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie im Rahmen des Teilprojekts C4 „*Neurophysiologische Mechanismen der Hepatischen Enzephalopathie*“ des Sonderforschungsbereichs 575 „*Experimentelle Hepatologie*“. Insgesamt wurden 42 Patienten mit einer Leberzirrhose eingeschlossen. Davon wurden zwölf Patienten als HE0 eingestuft, das heißt sie hatten eine Leberzirrhose, wiesen jedoch keine Anzeichen einer *Hepatischen Enzephalopathie* (HE) auf. Zwölf Patienten litten unter einer *Minimalen HE* (mHE), weitere zwölf Patienten unter einer HE ersten Grades (HE1) sowie sechs Patienten unter einer HE zweiten Grades (HE2). Letztere beide Gruppen wurden den *West-Haven-Kriterien* entsprechend klassifiziert. Außerdem wurden zwölf gesunde, altersgleiche Kontrollprobanden untersucht.

Zusätzlich wurde bei einer Subgruppe von 31 Probanden die *Hitzeschmerzschwelle* mit einem Stimulationslaser bestimmt. Es wurden acht gesunde Kontrollprobanden, acht Patienten mit einer HE0, sieben Patienten mit einer mHE und acht Patienten mit einer klinisch manifesten HE (overt HE, oHE) getestet. Letztgenannte Gruppe bestand aus einer HE2-Patientin und sieben HE1-Patienten.

Nach Aufklärung über den Versuchsablauf bestätigten alle Patienten schriftlich ihr Einverständnis zur Durchführung der Studie. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt (Studiennummer 3184) und steht im Einklang mit der Erklärung von Helsinki (World Medical Association, 1964, 2013).

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu der Teilnahme an der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer histologisch gesicherten beziehungsweise durch eine *Fibroscan*-Untersuchung nachgewiesenen Leberzirrhose zugelassen, die entweder keine Anzeichen für eine HE oder eine HE der Grade eins, zwei oder eine *Minimale HE* aufwiesen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer HE der Grade drei oder vier. Um starke Schwankungen des HE-Grades zu vermeiden, durften Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung oder einer spontan bakteriellen Peritonitis ebenfalls nicht teilnehmen.

Die Patienten sollten nicht unter neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen außer der HE leiden, da die Messergebnisse in diesem Fall nicht klar auf die HE allein zurückzuführen sind. Insbesondere sollten die Patienten nicht unter akuten oder chronischen Schmerzzuständen leiden, da diese Einfluss auf die Schmerzschwellen nehmen. Aus dem gleichen Grund durften die Probanden 24 Stunden vor der Testung keine Schmerzmedikamente einnehmen.

Auch Patienten mit einer Infektion durch das Humane Immundefizienz-Virus, mit *Morbus Wilson* oder mit bekanntem Drogenmissbrauch haben nicht an der Studie teilgenommen, da hier häufig *Enzephalopathien* und kognitive Veränderungen bestehen. Solche Veränderungen können auch durch den Konsum psychoaktiver Medikamente auftreten, weshalb Patienten, die unter einer solchen Medikation standen, ebenfalls nicht getestet wurden.

Zur Kontrolle neurologischer Defizite unabhängig von der HE, die durch einen erhöhten Alkoholkonsum entstanden, mussten Alkoholiker mindestens vier Wochen abstinent sein, durften keinen erhöhten Blutwert des *Carbohydrate Deficient Transferrin* aufweisen und der aktuelle Ethanolspiegel im Blut musste bei 0 ‰ liegen. Da Alkoholiker mit 40 - 60 % einen großen Anteil an der Gesamtheit der Patienten mit Leberzirrhose in den Industrieländern tragen (Dancygier, 2010), sind sie explizit in die Studie eingeschlossen worden, um eine repräsentative HE-Patientenpopulation zu untersuchen.

Patienten, die unter einer peripheren Neuropathie oder einem Karpaltunnel-Syndrom litten, wurden ebenso von der Studien-Teilnahme ausgeschlossen, da die periphere Nervenleitung unbeeinträchtigt sein sollte.

Die Haut des Handrückens musste intakt sein, da die sensorische Testung hier erfolgte. Insbesondere durften die Probanden nicht an Neurodermitis oder Psoriasis erkrankt sein.

Die *Kritische Flimmerfrequenz* (CFF) wird mit Hilfe einer roten Leuchtdiode gemessen. Diese Untersuchung wird von einer Rot-Grün-Blindheit beeinträchtigt, weswegen Probanden mit einer solchen visuellen Beeinträchtigung ebenfalls nicht untersucht wurden.

Auf Grund physiologisch verschiedener Hemisphärendominanzen bei Rechts- und Linkshändern wurden grundsätzlich nur Rechtshänder in diese Studie eingeschlossen.

3.1.3 Klinische Daten

Ein klinisches Profil der Probanden wurde mit Hilfe der Ätiologie der Zirrhose, des *Child-Pugh-Scores*, des *Fibroscans*, der Blutwerte und der klinischen Beurteilung des *Enzephalopathie*-Grades erstellt. Diese Parameter werden im Folgenden genauer erläutert.

Ätiologie der Leberzirrhose

Die Ätiologie der Zirrhose wurde aus der Anamnese der Patienten im Rahmen dieser Studie und aus den entsprechenden Arztbriefen entnommen. Von besonderer Wichtigkeit war die Information sowohl über einen langfristigen Alkoholkonsum als Ursache der Zirrhose, als auch über die Dauer der Karenz beziehungsweise über einen eventuellen aktuell erhöhten Alkoholkonsum als Einflussfaktor auf die Ergebnisse der Studie.

Child-Pugh-Score

Zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung der Leber wurde für jeden Zirrhose-Patienten der *Child-Pugh-Score* nach den in der Praxis üblichen Kriterien errechnet (Pugh u. a., 1973; siehe Tabelle 3.1). Die hierzu notwendigen Parameter wurden am Tag der Studiendurchführung erhoben.

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum (g / dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin im Serum (mg / dl)	< 2	2 – 3	> 3
Bilirubin (PBC, PSC; mg / dl)	< 4	4 – 10	> 10
Thromboplastinzeit nach Quick (%)	> 70	40 – 70	< 40
Aszites (Sonographie)	kein	leicht	mittelgradig
<i>Enzephalopathie</i> (klinisch)	0	I - II	III - IV
Addition der Punkte: Child A = 5 - 6			
Child B = 7 - 9			
Child C = 10 - 15			

Tabelle 3.1: *Child-Pugh-Score zur Beurteilung der Leberfunktion* (Herold, 2008; Pugh u. a., 1973); *PBC: Primär Biliäre Zirrhose, PSC: Primär Sklerosierende Cholangitis.*

Fibroscan

Die Transiente Elastografie beziehungsweise die *Fibroscan*-Untersuchung wurde zur Sicherung der Leberzirrhose der getesteten Patienten beziehungsweise zum Ausschluss einer Leberzirrhose oder -fibrose bei den gesunden Kontrollprobanden genutzt.

Die Transiente Elastografie ist eine nicht-invasive, schnelle und objektive Untersuchung des Fibrose- beziehungsweise Zirrhosestadiums der Leber unabhängig von der Ätiologie der

Erkrankung. Sie basiert auf der Annahme, dass ein bindegewebiger Umbau der Leber in eine erhöhte Lebersteifigkeit resultiert. Durch einen Vibrator wird eine niederfrequente elastische Welle (50 Hz) generiert, die sich als Scherwelle im Lebergewebe ausbreitet. Deren Ausbreitungsgeschwindigkeit wird mit Hilfe einer hochfrequenten Ultraschallwelle (5 MHz) erfasst. Je höher die Ausbreitungsgeschwindigkeit, desto größer ist die Steifigkeit der Leber und damit die Morphologieänderung im Sinne einer Fibrose oder Zirrhose (Erhardt u. a., 2006; Han und Yoon, 2008; Nguyen-Khac und Capron, 2006; Sandrin u. a., 2003).

Verwendet wurden nur Messungen mit einer Erfolgsrate > 60 %. Die Lebersteifigkeit ergab sich in kPa aus dem Median mindestens sechs valider Messungen. Gründe für eine nicht-valide Messung waren Adipositas, Aszites und zu enge Intercostalräume (Han und Yoon, 2008; Nguyen-Khac und Capron, 2006; Sandrin u. a., 2003).

Unter dem in der Klinik verwendeten Grenzwert von 7,5 kPa können eine Fibrose und eine Zirrhose sicher ausgeschlossen werden. Bei einem Messwert über 13 kPa gilt eine Zirrhose als gesichert mit einer Sensitivität von 90 %, einer Spezifität von 82 %, einem positiven Vorhersagewert von 71 % und einem negativen Vorhersagewert von 95 % (Erhardt u. a., 2006).

Blutwerte

Der wichtigste Blutparameter zur Beurteilung der HE ist der Ammoniak-Spiegel, da Ammoniak als Hauptneurotoxin angesehen wird, das zur Entstehung einer HE führt (Häussinger und Blei, 2007; Häussinger, 2004). Nach der Abnahme von venösem Blut mit geöffnetem Stauschlauch wurde die Probe bei 0°C gekühlt und unverzüglich ausgewertet.

Die Parameter Bilirubin, Albumin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, *Gamma*-Glutamyl-Transferase, Alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Thromboplastinzeit nach Quick, partielle Thromboplastinzeit und *Alpha*-Fetoprotein dienen der Einschätzung der Leberfunktion. Ein Teil dieser Werte wurde zur Berechnung des *Child-Pugh-Scores* genutzt (siehe Tabelle 3.1).

Insbesondere der Ethanol-Blutspiegel und das *Carbohydrate Deficient Transferrin* waren wichtig zur Sicherstellung einer ausreichend langen Alkoholkarenz beziehungsweise dienten dem Ausschluss eines aktuellen Alkoholkonsums speziell bei Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose.

Zusätzlich wurden Mangan, die Osmolalität, ein kleines Blutbild, Glucose, Ferritin, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, eine Eiweiß-Elektrophorese, Haptoglobin, Vitamin B12, Natrium, Kalium, Zink und der Säure-Base-Status bestimmt.

Beurteilung des *Enzephalopathie-Grades*

Die Beurteilung des klinischen Bildes der HE, insbesondere zur Erfassung einer manifesten HE, erfolgte durch einen erfahrenen Facharzt für Gastroenterologie den *West-Haven-Kriterien* entsprechend (Ferenci u. a., 2002; siehe Kapitel 1.1.3). Die *West-Haven-Kriterien* beschreiben ausschließlich die Symptome der klinisch manifesten HE; die *Minimale HE* wird in diese Beurteilung nicht einbezogen. Aus diesem Grund wurde die weitere Graduierung der HE an dem Vorschlag von Häussinger und Kollegen orientiert vorgenommen (Häussinger u. a., 2006). Demnach wird nur eine geringgradige HE, nämlich die mHE, die HE1 und die HE2, von einer hochgradigen HE der Grade drei und vier (*West-Haven-Kriterien*), unterschieden. Dementsprechend wurden nur Patienten mit einer geringgradigen HE im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht.

Zur Diagnose der geringgradigen HE wird die *Kritische Flimmerfrequenz* (CFF) als erprobte Methode genutzt (Häussinger u. a., 2006; Kircheis u. a., 2002). Es existiert zwischen Zirrhotikern ohne HE und gesunden Kontrollprobanden kein Unterschied in der CFF. Wird als Schwellenwert eine CFF von 39 Hz verwandt, so gelingt eine Diskriminierung zwischen Patienten ohne HE (CFF > 39 Hz) und Patienten mit einer klinisch manifesten HE (CFF < 39 Hz). Patienten mit *Minimaler HE* haben im Schnitt einen CFF-Wert von 39 Hz (Kircheis u. a., 2002; Sharma u. a., 2007) mit einem Wertebereich zwischen 36 Hz und 43 Hz (Kircheis, Zafiris, u. a., 2006). Auf Grund dieser Überlappungen der CFF zwischen Patienten mit *Minimaler HE* und Zirrhotikern ohne HE beziehungsweise Patienten mit einer HE1, werden zur Diagnose der *Minimalen HE* zusätzlich neuropsychologische Testverfahren angewandt. Hierzu wurde in der vorliegenden Studie das von Kircheis für die Diagnose der HE etablierte *Wiener Testsystem* genutzt: Wenn bei einem klinisch unauffälligen Zirrhose-Patienten mit einer CFF zwischen 38 und 40 Hz zwei oder mehr der fünf ausgewählten Subtests abnormal waren, wurde dieser in die Gruppe „*Minimale HE*“ eingestuft (Kircheis u. a., 2002).

3.1.4 Analyse der *Kritischen Flimmerfrequenz*

Die Analyse der *Kritischen Flimmerfrequenz* (CFF; Version 3.00, Testform S3) wurde bei allen Probanden durchgeführt.

Die Bestimmung der CFF als Teil des *Wiener Testsystems* erfolgte in einem abgedunkelten Raum mit Hilfe des Flimmertubus (Eberhard, 1994, siehe Abbildung 3.1). Der Proband fixierte durch ein konvex-konkaves Linsensystem eine Festkörperlampe mit konstanter Helligkeit, die mit einer Leuchtstärke von 5,3 mcd und einer Wellenlänge von 650 nm (rot)

intrafoveal stimulierte. Die Diode befand sich in der Mitte einer kreisförmig ausgeleuchteten Milchglasscheibe (44 mm Durchmesser), deren Helligkeit so eingestellt war, dass die Adaptationszeit möglichst kurz war. Das Licht der Diode erschien dem Probanden in einem Abstand von 12 m in einem Einfallswinkel von $1,2^\circ$. Zu Beginn wurde ein Lichtreiz dargeboten, der mit einer Frequenz von 60 Hz flimmerte und den der Proband als Gleichlicht wahrnahm. Die Frequenz wurde mit einer Geschwindigkeit von 1 Hz / s bis zu einem Minimum von 25 Hz verlangsamt. Die *Kritische Flimmerfrequenz* ist als der Punkt definiert, an dem der Proband erstmals ein Flimmern wahrnimmt. Diesen Wert bestimmte der Proband mit einem Druck auf einer Taste am Rücken des Flimmertubus. Erfolgte keine Eingabe, so endete der Durchlauf bei der unteren Frequenzgrenze, das heißt bei 25 Hz.

Der Proband wurde instruiert, erst dann die Taste zu betätigen, wenn er sich sicher war, das Flimmern zu erkennen. Nach der Instruktionsphase folgte eine Übungsphase, die aus mindestens fünf Durchläufen bestand. In der Testphase bestand der Unterschied zur Übungsphase darin, dass nun die Frequenz adaptiv abnahm; das heißt, die Frequenz sank umso langsamer, je mehr sie sich dem Mittelwert der vorherigen Messergebnisse näherte. Verzögerungen der Reaktionszeit, wie sie bei HE-Patienten regelhaft vorhanden sind, fallen so weniger ins Gewicht. Es wurden acht Testzyklen durchgeführt.

Neben der CFF wurde der Messfehler berechnet. Diese Kontrollvariable diente der Überprüfung der Genauigkeit der Messung. Es wurde ein Messfehler von maximal 0,5 Hz toleriert.

Bezüglich der CFF ist keine Geschlechtsabhängigkeit nachweisbar (Romero-Gómez u. a., 2007; Schuhfried, 1999). Auch die Altersabhängigkeit, Trainingseffekte, der Einfluss von Bildung und Tageszeit sowie die Untersucherabhängigkeit sind gering und vernachlässigbar (Kircheis u. a., 2002; Kircheis, Zafiris, u. a., 2006; Romero-Gómez u. a., 2007; Sharma u. a., 2007). Allerdings kommt es mit einem Altersanstieg von zehn Jahren zu einer Abnahme der CFF um 1 Hz (Kircheis u. a., 2002; Schuhfried, 1999).



Abbildung 3.1: Flimmertubus zur Analyse der Kritischen Flimmerfrequenz (Eberhard 1994).

3.1.5 Wiener Testsystem

Zur Diagnose der *Minimalen HE* wurde eine computergestützte neuropsychometrische Untersuchung in Form des *Wiener Testsystems* genutzt. So wurde mit Hilfe von fünf Subtests, die entsprechend dem Protokoll der Dr. G. Schuhfried GmbH, Österreich, durchgeführt wurden, die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie die Feinmotorik der Probanden getestet (Schuhfried, 1999). Die in der vorliegenden Arbeit getroffene Auswahl umfasst die Tests *Cognitron*, *Linienverfolgungstest*, *Wiener Reaktionstest*, *Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest* und *Motorische Leistungsserie*, wie Kircheis es vorgeschlagen hat (Kircheis, Görtelmeyer, u. a., 2006). Auch diese Tests wurden bei allen Probanden durchgeführt.

Zu jedem der genannten Subtests existieren Normwerte in Form von Prozenträngen, zum Teil nach Geschlecht oder in Alters- und Bildungsgruppen gegliedert. Die Gruppengrößen der Normstichproben bewegen sich zwischen $n = 200$ und $n = 870$ gesunden Probanden.

Ein Subtest gilt als pathologisch, sofern die Ausprägung einer der zugehörigen Variablen unter einem Prozentrang von 16 liegt. Sofern altersgruppierte Normdaten vorhanden waren, wurden die Faktoren altersstandardisiert ausgewertet.

Hardware

Als Eingabemedien wurden die Probandentastatur universal sowie ein Touchscreen und ein Lichtgriffel genutzt, ein Zeigegerät zur direkten Antworteingabe über den Monitor (Schuhfried, 1999; siehe Abbildung 3.2). Die Arbeitsplatte zur *Motorischen Leistungsserie* wird im entsprechenden Unterkapitel beschrieben und abgebildet (siehe Abbildung 3.7).

Abbildung 3.2: Hardware zur Durchführung des Wiener Testsystems (Schuhfried, 1999). Abgebildet sind die Probandentastatur sowie der Touchscreen.



Cognitron

Der Subtest *Cognitron* (Version 36.00, Testform S1; Schuhfried, 1999) diente der Messung der Aufmerksamkeit und der Konzentration. Es wurden abstrakte Figuren auf Kongruenz überprüft. Die Figur des Aufgabenfeldes wurde mit den vier Figuren der Anzeigefelder verglichen und der Proband entschied über Identität und Nicht-Identität. Die grüne Taste der

Probandentastatur wurde bei einer Übereinstimmung, die rote bei einer Nicht-Übereinstimmung gedrückt (siehe Abbildung 3.3). Nach einer Antworteingabe erschien automatisch die nächste Aufgabe; ein Überspringen, Zurückblättern oder Korrigieren war nicht möglich. In der hier angewandten Testform S1 bestimmte der Proband das Arbeitstempo selbst, wobei dieses auf Grund der unterschiedlichen Komplexität der Aufgaben stets neu angepasst werden musste. Der Test

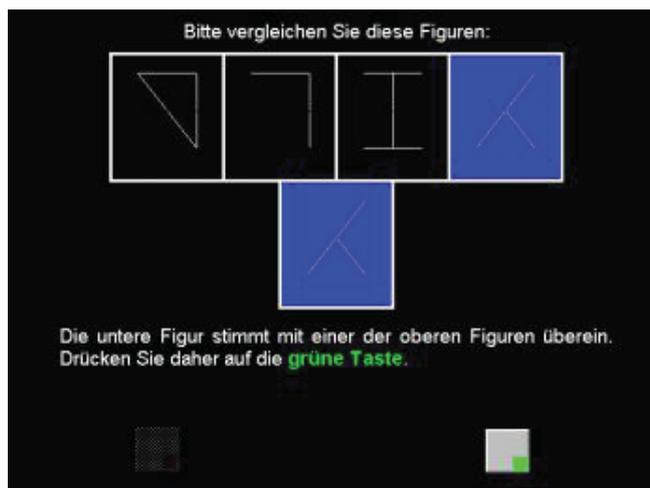


Abbildung 3.3: Cognitron (Schuhfried 1999): Die untere Figur im Aufgabenfeld wurde mit den vier Figuren der Anzeigefelder darüber verglichen.

endete, wenn alle Aufgaben bearbeitet worden waren. Der Teilnehmer wurde angewiesen, die Aufgaben möglichst schnell und möglichst genau zu bearbeiten. Außerdem wurde ihm die Anzahl der Aufgaben (insgesamt 200) mitgeteilt.

Pro Aufgabe wurden die gegebene Antwort und die Bearbeitungszeit aufgezeichnet. Daraus lassen sich die folgenden Variablen ermitteln: Die „Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““ (s), die „Summe „Treffer““, die „Summe „Korrekte Zurückweisung““ und die „Mittlere Zeit „Treffer““ (s). So kann insbesondere durch die Hauptvariable „Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““ das persönliche Arbeitstempo beschrieben werden, da in diesem Fall alle vier Vorlagen mit der Figur verglichen werden müssen.

Linienverfolgungstest

Mit Hilfe des *Linienverfolgungstests* (Version 28.00, Testform S2; Schuhfried, 1999) wurden die selektive Orientierungsleistung und die Aufmerksamkeit im visuellen Bereich untersucht.

Die hier angewandte Testform S2 besteht aus acht Übungs- und 40 Testaufgaben. Die Aufgabenbilder erschienen nach dem gemeinsamen Drücken der grünen und roten Taste. Auf jedem Aufgabenbild waren neun ineinander verschlungene Linien dargestellt. Der Anfangspunkt einer einzelnen Linie war am Oberrand des Bildes mit einem Pfeil markiert, die Endpunkte aller Linien waren am Unterrand durch Zahlen gekennzeichnet (siehe Abbildung 3.4). Die Aufgabe des Probanden war es, das Ende der durch den Pfeil gekennzeichneten Linie zu ermitteln und das Ergebnis mittels der Eingabe der zugehörigen Zahl über die

Probandentastatur mitzuteilen. Die Aufgaben waren in aufsteigender Schwierigkeit, die sich aus der Anzahl der Kreuzungen pro Bild und Linie ergibt, angeordnet.

Auch bei diesem Subtest sollte der Proband möglichst schnell und fehlerlos arbeiten. Das Arbeitstempo durfte er frei wählen. Korrekturen waren nicht möglich.

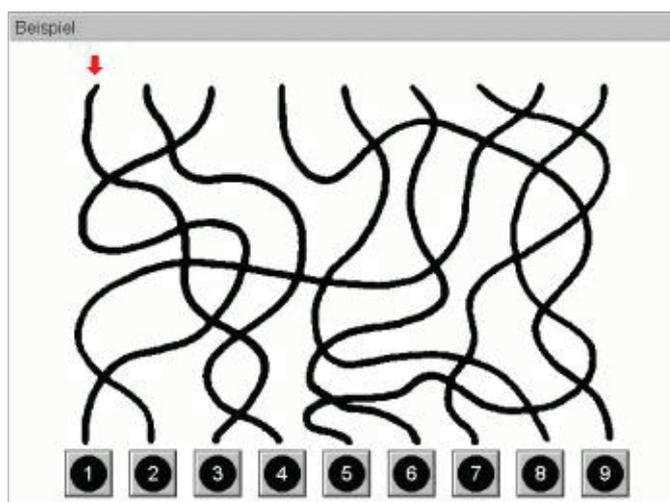


Abbildung 3.4: *Linienverfolgungstest (Schuhfried 1999): Dargestellt ist ein Aufgabenbild mit verschlungenen Linien. Aufgabe war es, das Ende der durch den Pfeil gekennzeichneten Linie zu ermitteln.*

Die Variable „Score“ ist definiert als „Anzahl der innerhalb der festgelegten Zeitgrenzen richtig gelösten Items“.

Die Zeitgrenzen sind dabei so gewählt,

dass die Aufgaben einem möglichst gleichwertigen Schwierigkeitsgrad entsprechen. Ein hoher „Score“ sagt aus, dass der Proband eine „schnelle und genaue Wahrnehmung im Sinne der Überblicksgewinnung“ besitzt. Außerdem werden der „Median der Zeit richtiger Antworten“ (1 / 100 s) und die „Richtige Anzahl der richtig gelösten Items“ bestimmt.

Wiener Reaktionstest

Der *Wiener Reaktionstest* (Version 3.00, Testform S3; Schuhfried, 1999) erfasst die Aufmerksamkeit durch die Messung der „Reaktionszeit“ und der „Motorischen Zeit“. Hierzu dienen ein akustischer Reiz mit einer Frequenz von 2400 Hz (Piepton) und rote und gelbe Farbreize, die über einen Bildschirm dargeboten wurden (siehe Abbildung 3.5). In der hier angewandten Testform S3 sollte der Patient auf die sogenannte „kritische Reizkombination“ reagieren, die aus einem

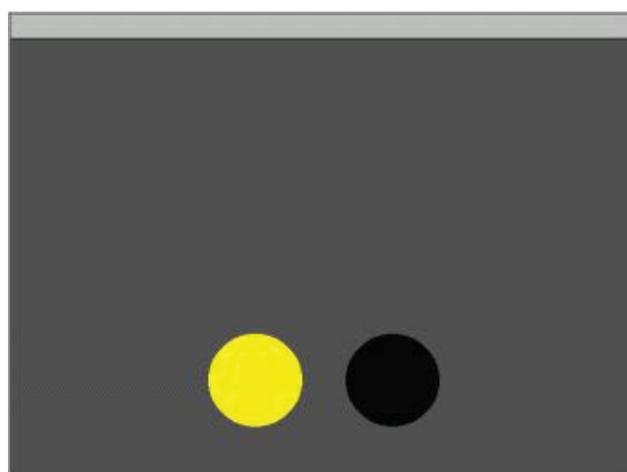


Abbildung 3.5: *Wiener Reaktionstest (Schuhfried 1999). Ein einzelner gelber Farbreiz wird angezeigt.*

gelben Licht und einem gleichzeitigen Piepton bestand. Der Proband wurde dazu instruiert, den Zeigefinger seiner Schreibhand auf die goldene, kontaktweglose Berührungstaste der

Probandentastatur zu legen und diese nur bei dem Auftreten der kritischen Reizkonstellation so schnell wie möglich zu verlassen, um sofort mit demselben Finger auf die schwarze Reaktionstaste zu drücken. Auf diese Weise wurde die Aufspaltung des Messergebnisses in die Reaktions- und die Motorische Zeit möglich. Zwischen die kritischen Reize wurden andere Reize und Reizkombinationen eingestreut. Insgesamt wurden 48 Reize dargeboten, von denen 16 dem kritischen Reiz entsprachen.

Normwerte existieren für die Variable „Median Reaktionszeit“ (ms), definiert als „Zeit zwischen dem Beginn des geforderten Reizes und dem Verlassen der Ruhetaste“ und für den „Median Motorische Zeit“, nämlich die „Zeitspanne zwischen dem Verlassen der Ruhetaste und dem Kontakt mit der Drucktaste bei geforderten Reizen“. Es werden nur Zeiten aus vollständigen Reaktionen erfasst. Ein weiteres, nicht normiertes Zusatzergebnisse ist „Richtig Reagiert“. Abweichende Werte bei dieser Variablen sprechen für eine deutlich herabgesetzte Aufmerksamkeit.

Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest

Der *Tachistoskopische Verkehrsauffassungstest* (Version 28.00, Testform S1 für Länder mit Rechtsverkehr; Schuhfried, 1999) erfasst eindimensional die Fähigkeit zur Überblicksgewinnung, indem die optische Wahrnehmungsleistung und die Auffassungsgeschwindigkeit ermittelt werden. Hierzu wurden auf dem Monitor Fotografien von Verkehrssituationen eine Sekunde lang dargeboten (siehe Abbildung 3.6) und der Proband wählte mittels Druck auf den Touch-Screen aus fünf Standard-Antwortmöglichkeiten („Fußgänger, Kinder“, „Kraftwagen“, „Radfahrer, Motorrad, Moped“, „Verkehrszeichen“, „Verkehrsampel“) diejenigen Angaben aus, die er auf dem Bild erkannt hatte. Für die Antworteingabe hatte der Proband beliebig lange Zeit. Jedem Bild ging ein kurzer Ton als Ankündigungsreiz voraus.



Abbildung 3.6: *Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest* (Schuhfried 1999): Die Abbildung zeigt beispielhaft die Fotografie einer Verkehrssituation, wie sie in diesem Test eine Sekunde lang dem Probanden dargeboten wurde.

In der Übungsphase wurden zwei Probedeilder gezeigt und in der Testphase wurden 20 weitere Bilder dargeboten, dann ohne die Möglichkeit zur Korrektur. Die Bilder wurden bei jeder Anwendung randomisiert.

Die Variabel „Überblicksgewinnung“ ist definiert als „Anzahl der vollständig richtig erfassten Verkehrssituationen“. Hierzu wird für jedes Bild, bei dem alle und ausschließlich die vorhandenen Bildinhalte ausgewählt wurden, ein Punkt vergeben. So werden die Genauigkeit und die Geschwindigkeit der visuellen Situationserfassungsfähigkeit und sowohl die Wahrnehmungskapazität, als auch das Wahrnehmungstempo erfasst. Weitere Variablen sind die „Richtige Antworteingabe“ und die „Falsche Antworteingabe“. Verkehrswissen oder -verständnis werden nicht für die Erhebung der Variablen vorausgesetzt. Die Sehschärfe ist für diesen Test nur bei starker Reduktion von Bedeutung.

Motorische Leistungsserie

Die *motorische Leistungsserie* (Version 25.00, Testform S2: Kurzform nach Sturm und Büssing; Schuhfried, 1999) dient der Messung der Feinmotorik für Finger-, Hand- und Armbewegungen durch statische und dynamische Aufgaben. Entsprechend der hier angewandten Kurzform S2 nach Sturm und Büssing wurden die Subtests *Steadiness*, *Liniennachfahren*, *Aiming* und *Tapping* durchgeführt. Die Testung fand an der *Motorische-Leistungsserie-Arbeitsplatte* statt (siehe Abbildung 3.7). Während der einzelnen Testausführungen durften der Ellenbogen und das Handgelenk nicht aufgestützt werden. Zunächst wurde ein vollständiger Testdurchlauf mit der rechten Hand ausgeführt; daraufhin mit der linken ein zweiter.

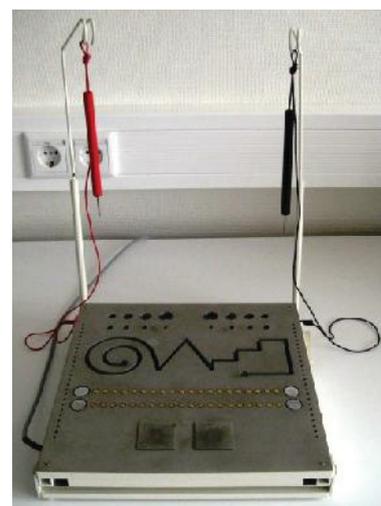


Abbildung 3.7: *Motorische-Leistungsserie-Arbeitsplatte* (Schuhfried 1999).

Steadiness

Die *Steadiness* ist ein Maß für die Fähigkeit, Arm- und Handstellungen präzise einzunehmen und beizubehalten. Hierzu wurde der Griffel in die zweitkleinste Bohrung (5,8 mm Durchmesser) der Arbeitsplatte eingeführt und gehalten, ohne dass die Seitenwände oder die Bodenplatte berührt wurden. Der Griffel sollte 32 Sekunden lang gehalten werden. Es wurden die Fehlerzahl und die Gesamtdauer der Fehler (s) aufgezeichnet.

Liniennachfahren

Durch das *Liniennachfahren* wird die Präzision der Arm-Hand-Bewegung überprüft. Hierzu sollte eine ausgefräste Linie mit dem Griffel ohne eine Berührung der Seitenwände oder des Bodens durchfahren werden. Der Proband wurde instruiert, möglichst schnell zu arbeiten, wobei die Präzision jedoch wichtiger sei. Es wurden die Fehlerzahl, die Gesamtdauer der Fehler (s) und die Gesamtdauer des Tests (s) erfasst.

Aiming

Durch den Subtest *Aiming* werden kleinräumige Zielbewegungen und die Koordination von Auge und Hand erfasst. Auf der Arbeitsplatte befinden sich 20 Messingkreise, die in einer Linie angeordnet sind (5 mm Durchmesser, 4 mm Abstand zwischen den Kreisen). Der Proband erhielt die Aufgabe, mit dem Griffel möglichst schnell auf jeden der Kreise zu tippen. Er wurde dazu instruiert, möglichst immer in die Mitte des Kreises zu zielen. Auch hier wurden die Fehlerzahl und die Gesamtdauer der Fehler (s) gemessen. Ein Fehler ist hierbei als ein „Kontakt des Griffels mit der Arbeitsplatte“ definiert. Außerdem wurden die Trefferzahl, nämlich „jedes Berühren der Messingkreise“ und die Gesamtdauer erfasst.

Tapping

Tapping misst die Handgelenk-Finger-Geschwindigkeit, indem der Griffel 32 Sekunden lang möglichst schnell und häufig auf eine Metallplatte (40 x 40 mm²) geklopft wird. Die Auge-Hand-Koordination ist auch hierbei von Bedeutung. Hierzu durften der Ellenbogen auf den Tisch und das Handgelenk auf die Arbeitsplatte aufgestützt werden. Es wurde die Trefferzahl aufgezeichnet.

Mit Hilfe der durchgeführten Tests wurden die folgenden Faktoren und Variablen erhoben:

Die „Handgelenk-Finger-Geschwindigkeit“ wird durch das *Tapping* (Treffer), das heißt die Durchführung ungezielter Bewegungen aus dem Handgelenk, bestimmt.

Die „Arm-Hand-Beständigkeit“ bzw. „Handruhe, Tremor“ misst die Fähigkeit, eine bestimmte Arm-Hand-Position einzunehmen und über längere Zeit unverändert zu halten. Für diesen Faktor ist eine visuelle Rückmeldung im Sinne der Auge-Hand-Koordination notwendig. Hierzu dient die Messung der *Steadiness* (Fehlerzahl, Fehlerdauer).

Mit Hilfe der „Präzision von Arm-Hand-Bewegungen“, gemessen durch das *Liniennachfahren* (Fehlerzahl, Fehlerdauer), wird untersucht, wie gut die Probanden ihre Bewegungen an Änderungen der Eigenschaften bestimmter Reizkonstellationen anpassen

können. Durch diese Messung wird auch die Genauigkeit der Informationsverarbeitung erfasst.

Durch die „Geschwindigkeit von Arm-Hand-Bewegungen“ werden diskrete, weiträumige Bewegungen erfasst, nicht jedoch deren Genauigkeit. Die Erhebung erfolgt mit Hilfe der Subtests *Aiming* und *Liniennachfahren* (jeweils Gesamtdauer).

3.1.6 Sensible Neurographie

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Leberzirrhose Polyneuropathien auftreten (Chaudhry u. a., 1999; Ng u. a., 2007), die die sensible Wahrnehmung beeinflussen. Da mit dieser Studie eine Veränderung der Sensorik auf zentraler Ebene beurteilt werden soll, ist es besonders wichtig, eine periphere Nervenschädigung, speziell eine sensible Neuropathie, bei den Studienpatienten auszuschließen. Hierzu wurde bei allen Patienten und Kontrollprobanden beidseits eine sensible Neurographie der *Nn. medianus* und *radialis* durchgeführt, in deren Innervationsgebieten die Sensorische Testung erfolgte. Zusätzlich wurden alle Probanden nach sensiblen Ausfallserscheinungen sowie nach Symptomen der Neuropathie kleiner Nervenfasern, nämlich der A δ - und C-Fasern befragt, die durch die konventionelle Neurographie nicht ausgeschlossen wird (Cruccu u. a., 2004). Hierzu gehören Taubheit, Kribbeln, Brennen und ein einschießender Schmerz, die in den meisten Fällen seitengleich und häufiger an der unteren Extremität auftreten (Scott u. a., 2003).

Vor der Neurographie wurde die Hauttemperatur im Untersuchungsbereich gemessen. Lag diese unter 34°C, so wurde die Hand durch warmes Wasser erwärmt, um einheitliche Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten.

Die Neurographie erfolgte orthodrom mit Hilfe des Keypoint-Systems (Medtronic, Shoreview, MN, USA). Die Nerven wurden durch bipolare Reizelektroden stimuliert und das erzeugte Potential durch Oberflächenelektroden in bipolarer Anordnung abgeleitet. Die Stimulationsdauer betrug 0,2 ms und die Stimulationsfrequenz 1,3 Hz. Es stand eine Stromstärke von 1 – 100 mA zur Verfügung. Für beide Nerven wurden die Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP), die Nervenleitgeschwindigkeit und die Latenz bestimmt.

Zur Neurographie des *N. medianus* wurde selbiger am Zeigefinger im Bereich der Mittel- und Endglieder stimuliert. Die Ableitung erfolgte am Handgelenk zwischen den Sehnen der *Mm. flexor carpi radialis* und *palmaris longus*. Die Erdungselektrode wurde zwischen den Stimulations- und Ableitelektroden auf dem Thenar aufgebracht. Für den *N. medianus* liegen die Grenzwerte bei 5 μ V für das SNAP, einer sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit von

45 m / s und einer Latenz von 3,5 ms. Die gemessene Amplitude einer Extremität darf im Vergleich zur Gegenseite nicht mehr als doppelt so groß sein.

Der *Ramus superficialis n. radialis* wurde im *Spatium interosseus dorsalis I* stimuliert. Abgeleitet wurde am distalen Unterarmdrittel über der radialen Kante des *Radius*. Die Ableitelektroden wurden in einer seitengleichen Distanz aufgebracht. Auf Höhe des Handgelenks befand sich die Erdungselektrode. Die Referenzwerte für den *N. radialis* belaufen sich auf 50 m / s für die sensible Nervenleitgeschwindigkeit und eine Latenz von 1,9 – 2,8 ms. Für das SNAP (μV) ist der Seitenvergleich von Bedeutung: Die auf der einen Seite gemessene Amplitude darf nicht mehr als das Zweifache der anderen betragen.

3.2 *Quantitative Sensorische Testung*

Zur Testung der sensiblen Wahrnehmung wurde die von dem *Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen* (DFNS) etablierte *Quantitative Sensorische Testung* (QST) bei allen Probanden durchgeführt (Rolke u. a., 2002; Rolke, Baron, u. a., 2006; Rolke, Magerl, u. a., 2006). Um die Qualität und den einheitlichen Standard der QST sicher zu stellen, wurden alle an der Testung beteiligten Mitarbeiter am Lehrstuhl für Neurophysiologie der Universität Mannheim (Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Treede) im Rahmen einer QST-Schulung ausgebildet. Zudem wurde ausschließlich das empfohlene Equipment genutzt und die Probanden genau so instruiert, wie es in der standardisierten Untersucheranweisung vorgegeben ist.

Die QST umfasst die folgenden Elemente: die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für thermische Reize, die *Thermische Unterschiedsschwelle*, die *Paradoxe Hitzeempfindung*, die mechanischen Detektionsschwellen für Berührung und Vibration, die mechanischen Schmerzschwellen für Nadelstiche und stumpfen Druck sowie die *dynamische mechanische Allodynie*, die *mechanische Schmerzsensitivität* und das *Wind-up Phänomen*.

Durch die Testung der einzelnen sensiblen Qualitäten werden verschiedene Nervenfasertypen aktiviert. So erfolgt bei der Bestimmung der *Kälte-detektionsschwelle* eine isolierte Aktivierung der A δ -Fasern, während bei der *Wärmedetektionsschwelle* allein die C-Fasern erregt werden. Die Testung der Schmerzschwellen impliziert sowohl eine Aktivierung der A δ - als auch der C-Fasern. Die Untersuchung der *mechanischen Detektionsschwellen* führt zu einer Erregung der A β -Fasern.

Die Testung erfolgte beidseits auf dem Handrücken in den Innervationsgebieten der zuvor durch die Neurographie überprüften *Nn. medianus* und *radialis*. Die Reihenfolge der Subtests sowie die Seite, an der die Tests jeweils begonnen wurden, wurden randomisiert, um einen

Reihenfolgeeffekt auszuschließen. Während der Testung wurde der Proband gebeten, die Augen zu schließen, um sich allein auf die dargebotenen Reize zu konzentrieren.

Zu der QST auf dem Handrücken existieren nach Alter und Geschlecht gegliederte Normwerte, die an Hand von insgesamt 180 gesunden Probanden erhoben wurden.

3.2.1 Thermische Testung

Die thermische Testung wurde mit Hilfe des Pathway Pain and Sensory Evaluation Systems (MEDOC, Ramat Yishai, Israel) durchgeführt (siehe Abbildung 3.8). Das System beinhaltet eine 30 x 30 mm² ATS-Thermode (siehe Abbildung 3.9).

Es stand ein Temperaturbereich von -5°C bis 55°C zur Verfügung, ein Bereich, in dem die Haut nicht geschädigt wird. Die Messungen erfolgten immer in auf- beziehungsweise absteigenden Stimuli (1°C / s, Method of Limits, Békésy 1930; Fruhstorfer u. a., 1976; Yarnitsky u. a., 1995) ausgehend von einer Basistemperatur von 32°C. Der Proband bestimmte die Schwellen durch das Drücken einer Stopptaste. Die durchschnittlichen Schwellen ergaben sich aus den Mittelwerten jeweils dreier Messungen.

Die Raumtemperatur lag konstant zwischen 22°C und 24°C. Die Hauttemperatur im Testareal wurde vor der Testung durch ein Infrarot-Handthermometer (INFRAPEN, Infrapoint

Messtechnik GmbH, Saalfeld, Deutschland) bestimmt. Dann wurde die Thermode (32°C) auf



Abbildung 3.9: ATS-Thermode (MEDOC, Ramat Yishai, Israel) zur Applikation der Testtemperaturen.

den Handrücken aufgebracht und der Proband entsprechend der Untersuchungsanleitung gefragt, „ob sich das Gerät auf“ seiner „Hand warm, kalt oder unbestimmt“ anfühle (Rolke u. a., 2002). Dies diente der Beurteilung, ob die Hauttemperatur an die Temperatur der Thermode

adaptiert war. Zur Übung wurde die Thermode jeweils einmal abgekühlt und erwärmt, um dem Probanden zu demonstrieren, wie sich die Temperaturänderungen an der Thermode anfühlen.



Abbildung 3.8: Pathway Pain and Sensory Evaluation System (MEDOC, Ramat Yishai, Israel) zur Durchführung der thermischen Testung.

Um zu vermeiden, dass der Proband die Änderungen der Temperatur am Monitor mitverfolgen könnte, wurde der Laptop zur Ansteuerung des Systems außerhalb seines Sichtfeldes aufgebaut.

Der Proband wurde durch die folgende Instruktion auf die nun durchgeführte Testphase vorbereitet:

„Zunächst testen wir Ihre Fähigkeit, einen Wechsel der Temperatur nach „kalt“ oder „warm“ zu erkennen. Die sog. Thermode, ein besonderes Gerät, das Ihre Haut abkühlen oder erwärmen kann, wird dabei auf Ihre Hände [...] aufgebracht. Im Anschluss folgt ein weiterer Test auf Ihrer Haut, um die Temperatur zu bestimmen, die von Ihnen als schmerzhaft kalt oder heiß gespürt wird.“
(Rolke u. a., 2002)

Kälte- und Wärmedetektionsschwellen

Zur Bestimmung der *Kältedetektionsschwelle* (Rolke, Baron, u. a., 2006) sank die Temperatur an der Thermode. Der Proband wurde dazu instruiert, sofort die Stopptaste zu drücken, sofern er eine Veränderung der Temperatur nach „kalt“ oder „kühler“ verspürte. Daraufhin erwärmte sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur. Diese Prozedur wurde insgesamt dreimal durchgeführt. Zwischen den einzelnen Messungen lag ein randomisiertes Zeitintervall von vier bis sechs Sekunden.

Die Bestimmung der *Wärmedetektionsschwelle* (Rolke, Baron, u. a., 2006) erfolgte analog zu der der *Kältedetektionsschwelle*. Die Thermode wurde erwärmt und der Proband reagierte auf die erste Empfindung von „warm“ oder „wärmer“.

Beide thermischen Schwellen werden in °C als Differenz von der Basistemperatur angegeben.

Thermische Unterschiedsschwelle und Paradoxe Hitzeempfindung

Zur Testung der *Thermischen Unterschiedsschwelle* und der *Paradoxen Hitzeempfindung* (Rolke, Baron, u. a., 2006) wurde dem Probanden mitgeteilt, dass sich die Temperatur an der Thermode verändern werde und er auf eine solche Veränderung sofort mit einem Tastendruck reagieren solle. Daraufhin ändere sich die Temperatur wieder, ohne zuvor zur Ausgangstemperatur zurückzukehren. Zusätzlich wurde der Proband instruiert, nach jedem Tastendruck zu äußern, ob er die Veränderung als kalt oder warm empfunden habe. Dem Probanden wurde jedoch nicht mitgeteilt, dass die Temperaturänderung im Wechsel zwischen

warm und kalt erfolgte. Insgesamt wurde die Thermode dreimal erwärmt und dreimal abgekühlt.

Zur Berechnung der *Thermischen Unterschiedsschwelle* werden zunächst die Mittelwerte der Temperaturänderung nach „warm“ und der nach „kalt“ bestimmt. Die Differenz dieser beider Werte ergibt die *Thermische Unterschiedsschwelle* in °C.

Sofern ein Proband bei einer Abkühlung der Thermode die Wahrnehmung von Wärme angab, wurde diese Missempfindung als *Paradoxe Hitzeempfindung* dokumentiert.

Kälte- und Hitzeschmerzswellen

Zur Bestimmung der *Kälteschmerzschwelle* (Rolke, Baron, u. a., 2006) wurde die Thermode wieder abgekühlt und der Proband sollte die Kälte solange aushalten, bis die zweite Empfindung eines Stechens oder Schmerzes hinzukam. An diesem Punkt sollte er die Stopptaste betätigen. Daraufhin erwärmte sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur (5 °C / s) und die Messung wurde mit einem Interstimulusintervall von 10 Sekunden noch zwei weitere Male durchgeführt. Es wurde dem Probanden deutlich gemacht, dass es nicht darum geht, Schmerzen auszuhalten, sondern dass er unbedingt auf die erste Schmerzempfindung reagieren sollte.

Die *Hitzeschmerzschwelle* wurde analog zur *Kälteschmerzschwelle* bestimmt (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die Wahrnehmung von Wärme steigerte sich zur Hitze und weiter zum Schmerz in Form eines Brennens oder Stechens.

Die *Kälte-* und die *Wärmeschmerzschwelle* werden jeweils als Differenz von dem Nullpunkt in °C angegeben.

3.2.2 Mechanische Detektionsschwelle

Die *Mechanische Detektionsschwelle* (Rolke, Baron, u. a., 2006) wurde mit Hilfe der von-Frey-Filamente bestimmt (Optihair-2-Set, Marstock Nervtest, Schriesheim, Deutschland; Fruhstorfer u. a., 2001; siehe Abbildung 3.10). Durch die Filamente wurden Kräfte von 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 und 256 mN ausgeübt. Die Kontaktfläche betrug < 1 mm und war abgerundet, um eine Aktivierung von Nozizeptoren zu vermeiden. Die Testung



Abbildung 3.10: Von-Frey-Filament (Opti-hair-2-Set, Marstock Nervtest, Schriesheim, Deutschland) zur Testung der Mechanischen Detektionsschwelle.

begann mit einem Filament der Intensität 16 mN. Es folgten die Filamente der nächst niedrigen Kraft, bis der Proband keine Berührung mehr spürte. Dieser Wert wurde notiert. Sofern der Proband auch das Filament mit der niedrigsten Reizstärke (0.25 mN) wahrnahm, wurde eine Schwelle von 0.125 mN ($= 0,25 \text{ mN} / 2$) dokumentiert. Ausgehend von diesem ersten Schwellenwert wurden die Stimulusintensitäten wieder der Reihe nach erhöht, bis der Proband eine Berührungsempfindung angab. Auf diese Weise wurden auf- und absteigende Reize in fünf Serien dargeboten (*Method of Limits*, Békésy 1930). Die Schwelle stellt das geometrische Mittel dar, angegeben in mN (Baumgärtner u. a., 2002).

Die Messung begann mit einer kurzen Demonstration der Kräfte verschiedener Filamente. Dann wurde der Proband gebeten, seine Augen zu schließen und „Ja“ zu sagen, sobald er eine Berührung im Testgebiet verspürte.

3.2.3 Mechanische Schmerzschwelle

Um die *Mechanische Schmerzschwelle* (Rolke, Baron, u. a., 2006) zu ermitteln, wurden Pinprick-Stimulation genutzt (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland; Chan u. a., 1992; Abbildung 3.11). Dabei erzeugten stumpfe Nadeln mit flachen Kontaktflächen und einem Durchmesser von 0,2 mm mechanische Reize unterschiedlicher Kraft (8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN). Die Applikationszeit betrug ca. zwei Sekunden. Nach einer kurzen Demonstration der



Abbildung 3.11: Pinprick-Stimulator (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland) zur Testung der Mechanischen Schmerzschwelle.

Nadeln, wurde der Proband dazu instruiert, die Augen zu schließen und jeden Reiz als „spitz“ oder „stumpf“ zu bewerten. Die Testung begann mit einer Nadel der Kraft 8 mN. Zunächst wurden aufsteigende Reizintensitäten dargeboten, bis der erste Reiz als „spitz“ beurteilt wurde. Dann wurde die Applikationsreihenfolge umgekehrt, bis zu einer Bewertung des Reizes als „stumpf“. Insgesamt wurden fünf Serien auf- und absteigender Reize dargeboten (*Method of Limits*, Békésy 1930) und das geometrische Mittel bestimmt (mN; Chan u. a., 1992; Greenspan und McGillis, 1991; Ziegler u. a., 1999). Sofern die Nadel mit der höchsten Intensität als „stumpf“ beziehungsweise die der niedrigsten als „spitz“ bezeichnet wurden, wurden an den entsprechenden Stellen doppelte beziehungsweise halbierte Schwellenwerte dokumentiert.

3.2.4 *Reiz/Antwort-Kurve der mechanischen Schmerzsensitivität und Allodynie*

Zur Bestimmung der *Reiz/Antwort-Kurve der mechanischen Schmerzsensitivität* (Rolke, Baron, u. a., 2006) wurden Pinprick-Reize (Untersuchungsmaterial analog zur Testung der *Mechanischen Schmerzschwelle*) unterschiedlicher Intensität in randomisierter Reihenfolge dargeboten. Es wurden die sieben möglichen Reizintensitäten je fünfmal pro Seite appliziert. Zwischendurch wurden ebenfalls



Abbildung 3.12: Wattebausch, Q-Tip und Pinsel zur Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität und Allodynie (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland).

randomisiert bewegte Reize (1 – 2 cm Länge) durch einen Strich mit einem Wattebausch (3 mN), einem Q-Tip (fixiert auf einem standardisierten elastischen Plastikstreifen, 100 mN) oder mit einem Pinsel (200 – 400 mN) eingestreut (LaMotte u. a., 1991; siehe Abbildung 3.12). Zwischen den einzelnen Reizen lag ein zeitlicher Abstand von circa zehn Sekunden. Der Proband bewertete jeden Reiz mittels einer numerischen Rating-Skala (0 bis 100, 0 = kein Schmerz, 100 = heftigster vorstellbarer Schmerz, \emptyset = keine Empfindung). Es wurde PC-gestützt das geometrische Mittel der Empfindungsstärke für jedes Testareal bestimmt, zum einen bezüglich der Nadelreize, um eine *mechanische statische Hypo- oder Hyperalgesie* festzustellen, zum anderen die bewegten Reize betreffend, um einen Wert für eine *dynamische mechanische Allodynie* zu bestimmen (jeweils ohne Einheit).

3.2.5 *Wind-up Ratio*

Die Testung des *Wind-ups* (Rolke, Baron, u. a., 2006) dient dem Vergleich zeitlich summierter Schmerzreize mit einem Einzelreiz der gleichen Stärke. Hierzu wurden zehn Pinprick-Reize (Nadel mit flacher Kontaktfläche, 0,2 mm Durchmesser, 256 mN, weitere Produktangaben siehe Kapitel 3.2.3) mit einer Frequenz von 1 / s in ein Hautareal mit einem Durchmesser von 1 cm² verabreicht (Magerl u. a., 1998). Ein Metronorm half bei der Frequenzeinstellung. Mittels der oben näher charakterisierten Schmerzskala (siehe Kapitel 3.2.4) wurde der bei einer Serie insgesamt empfundene Schmerz mit dem des vorherigen, einzelnen Pinprick-Reizes der gleichen Stärke verglichen. Diese Prozedur wurde fünfmal pro Seite durchgeführt. Als *Wind-up* wird das geometrische Mittel der fünf Quotienten aus der Schmerzintensität der Reizserie und des Einzelreizes bezeichnet. Da das Rating auf der

Schmerzskala einen Wert ohne Einheit ergibt, wird auch die *Wind-up* Ratio ohne Einheit angegeben. Das *Wind-up* kann nicht berechnet werden, wenn der Einzelstimulus mit null bewertet wird.

3.2.6 *Vibrationsschwelle*

Die Schwelle zur Wahrnehmung von Vibrationen (Rolke, Baron, u. a., 2006) wurde mit Hilfe einer standardisierten Stimmgabel (Rydel und Seiffer, 1903; 64 Hz, 8 / 8 Skala; Medizintechnik KaWe, Kirchner und Wilhelm GmbH & Co. KG, Asperg, Deutschland; siehe Abbildung 3.13) über dem *Processus styloideus radii* gemessen. So wurde in drei Serien die Schwelle bestimmt, bei der die Vibrationswahrnehmung erloschen war und der Mittelwert berechnet (Fagius und Wahren, 1981; Goldberg und Lindblom, 1979). Auch bei diesem Test wurde der Proband instruiert, die Augen zu schließen, um die Vibration nicht visuell nachverfolgen zu können.



Abbildung 3.13: Rydel-Seiffer-Stimmgabel zur Bestimmung der Vibrationsdetektionsschwelle (Medizintechnik KaWe, Kirchner und Wilhelm GmbH & Co. KG, Asperg, Deutschland).

3.2.7 *Druckschmerzschwelle*

Ein Druckalgometer (Kontaktfläche 1 cm², max. 20 kg / 2000 kPa / 200 N; Force Dial, Wagner Instruments, Greenwich, CT USA; siehe Abbildung 3.14) wurde dazu genutzt, die *Druckschmerzschwelle* zu bestimmen (Chesterton u. a., 2003; Fischer, 1987). Dazu wurde das Algometer über dem Thenar aufgesetzt und die Schwelle für den Druckschmerz in langsam aufsteigenden Stimuli (0,5 kg / s) bestimmt. Zur Einschätzung der Geschwindigkeit wurde auch hier ein Metronorm genutzt. Der Proband sagte „Jetzt“, sobald zu der Druckwahrnehmung eine zweite Empfindung von Schmerz hinzukam. Es wurden Stimuli in drei Serien appliziert und das geometrische Mittel (in kPa) berechnet (Rolke, Baron, u. a., 2006).



Abbildung 3.14: Druckalgometer (Force Dial, Wagner Instruments, Greenwich, CT USA) zur Testung der Druckschmerzschwelle.

3.3 Bestimmung der *Laserschmerzschwelle*

Die *Laserschmerzschwelle* (Laser Pain Threshold, LPT) wurde mit Hilfe des Stimulationslasers THEMIS, einem Thulium YAG Laser (Yttrium-Aluminium-Granat-Laser), bestimmt (StarMedTec GmbH, Starnberg, Deutschland; siehe Abbildungen 3.15 und 3.16). Die Wellenlänge beträgt circa 1960 nm, die Impulszeit etwa 1 ms und der Durchmesser des Laserstrahls 5 mm im Arbeitsabstand. Die Impulsenergie kann in einem Bereich zwischen 60 mJ und 900 mJ gewählt werden. Zusätzlich steht ein Pilotlaser mit einer Wellenlänge von 635 nm (rot) zur Verfügung.

Zur Bestimmung der LPT wurde der Proband instruiert, nach jedem Reiz eine Rückmeldung zu geben, ob er diesen gespürt hat und wenn ja, ob er diesen als einen Berührungs- oder Wärmereiz mit einem diffusen Charakter („Leichtes Berührungsgefühl“, „Berührung“, „Warm“, „Kribbelnd“) oder als einen punktuell wahrgenommenen Schmerzreiz („Stechend“, „Brennend“) empfand.

Die Durchführung erfolgte entsprechend der *Method of Limits* (Békésy, 1930): Zunächst wurde ein Impuls von 100 mJ verabreicht und durch den Probanden bewertet. Die Impulsenergie wurde von diesem Punkt ausgehend in einem Abstand von 40 mJ gesteigert zunächst bis zur Berührungsschwelle, dann weiter, bis der Proband einen Reiz erstmals mit einem Begriff der Schmerzempfindung beschrieb. Nun wurde die Stimulusintensität bis unter



Abbildung 3.16:
Handstück des THEMIS-Stimulationslasers (StarMedTec GmbH, Starnberg, Deutschland) zur Applikation der Laserreize.

die Schmerzschwelle und weiter bis unter die Berührungsschwelle gesenkt. Dieser Vorgang wurde insgesamt drei Mal durchgeführt.

Auf Grund der breiten Streuung der Ergebnisse wird die LPT als Median der Schmerzschwellen, die durch die auf- und absteigenden Reizserien bestimmt wurden, angegeben.

Es ist anzumerken, dass die verabreichte Impulsenergie von der vorgegebenen um bis zu 10% abweichen kann. Dokumentiert wurden im Rahmen der LPT-Bestimmung grundsätzlich die tatsächlich applizierten Reizstärken.



Abbildung 3.15:
Stimulationslaser THEMIS (StarMedTec GmbH, Starnberg, Deutschland) zur Bestimmung der Laserschmerzschwelle.

3.4 Rahmenbedingungen der Versuchsdurchführung

Die Testungen erfolgten in einem ruhigen Raum, um Störungen insbesondere bei der Durchführung der CFF, des *Wiener Testsystems* und der QST zu vermeiden. Die Raumtemperatur wurde konstant zwischen 22°C und 24°C gehalten, um den thermischen Teil der QST standardisiert durchführen zu können.

Die Testungen begannen mit der Neurographie, um Probanden mit einer peripheren Nervenschädigung frühzeitig auszuschließen. Daraufhin wurden die CFF und das *Wiener Testsystem* durchgeführt, um den HE-Grad einzuschätzen. Es folgte die QST. Die Blutabnahme und die *Fibroscan*-Untersuchung waren an das Ende gestellt. Vor der *Fibroscan*-Untersuchung wurde jeder Proband demselben erfahrenen Gastroenterologen vorgestellt, der so die klinische Graduierung der HE vornahm.

Die Gesamttestung, d.h. die QST, die CFF und die Neuropsychometrie, die Neurographie, die *Fibroscan*-Untersuchung, die Blutabnahme und die HE-Graduierung, dauerte abhängig von dem HE-Grad drei bis sechs Stunden. Bei Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand wurde zwischen den einzelnen Untersuchungen Zeit für Pausen gegeben. In besonderen Fällen wurde die Testung auf zwei Tage verteilt. Eine Bestimmung der CFF an beiden Tagen diente der Kontrolle des unveränderten HE-Grades.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der SPSS-Software (*Statistical Package for the Social Sciences*, Version 18, IBM, München, Deutschland) durchgeführt.

Um die QST-Ergebnisse der Patienten an Hand derer der in dieser Studie untersuchten Kontrollprobanden zu normalisieren, wurde eine z-Transformation durchgeführt, wie sie von Rolke und Kollegen beschrieben wurde (Rolke, Baron, u. a., 2006). Hierzu wurde die folgende Formel genutzt: $z = (\text{Wert}_{\text{Patient}} - \text{Mittelwert}_{\text{Kontrolle}}) / \text{Standardabweichung}_{\text{Kontrolle}}$. Für die z-Werte wurden die Mittelwerte, für die Rohdaten jeder Gruppe wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Das Vorliegen der Normalverteilung wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (Gesamtgruppe) und des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests (einzelne Probandengruppen) geprüft. Zudem wurde der Levene-Test auf Varianzhomogenität durchgeführt. Zum Gruppenvergleich zwischen den HE-Gruppen wurde eine einfaktorielle ANOVA (*Analysis of Variance*) für alle QST-Subtests, die *Laserschmerzschwelle*, die CFF sowie das Patientenalter berechnet. Außerdem wurde Der *Post-hoc-Test nach Scheffé* angewandt, um das Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu

ermitteln. Die Ergebnisse der QST-Tests wurden weiterhin auf Unterschiede zwischen den auf dem *Child-Pugh-Score* basierten Gruppen getestet. Eine *Korrelation nach Pearson* diente der Feststellung von Zusammenhängen zwischen den im Rahmen dieser Studie erhobenen klinischen Parametern insbesondere der CFF und den Ergebnissen der sensorischen Testung. Die *Alpha-Niveaus* wurden mittels der *Bonferroni-Holm-Korrektur* für multiple Vergleiche korrigiert. Signifikante Korrelationen zwischen den QST-Ergebnissen und der CFF wurden weiter durch eine partielle Korrelation um die „Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““, einer im *Cognitrone-Test* als Teil des *Wiener Testsystems* erhobenen Variablen der Daueraufmerksamkeit, korrigiert. Auf diese Weise konnte untersucht werden inwiefern ein Aufmerksamkeitsdefizit den Zusammenhang zwischen den QST-Tests und der CFF beeinflusst. Wiederum wurden die *Alpha-Level* mit Hilfe der *Bonferroni-Holm-Korrektur* korrigiert. Zudem wurden die CFF sowie die QST-Subtests auf Korrelationen mit dem Ammoniak-Plasmaspiegel untersucht.

4 Ergebnisse

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Daten wurden in dem Zeitraum vom 18. Februar 2009 bis zum 6. Oktober 2010 erhoben.

4.1 Untersuchungspopulation

4.1.1 Probandengruppen

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 42 Patienten mit einer Leberzirrhose untersucht. Zwölf dieser Patienten hatten eine Zirrhose ohne Anzeichen einer *Hepatischen Enzephalopathie* (HE0), weitere zwölf litten unter einer *Minimalen HE* (mHE) und 18 Patienten waren von einer manifesten HE (*overt hepatic encephalopathy*, oHE) betroffen. Von diesen Patienten hatten zwölf eine HE ersten (HE1) und sechs Patienten eine HE zweiten Grades (HE2), wobei die Graduierung den *West-Haven-Kriterien* entsprechend erfolgte. Zusätzlich wurden zwölf gesunde, altersgleiche Kontrollprobanden in die vorliegende Studie eingeschlossen.

Weitere Details bezüglich der Gruppenstärken, dem Alter und dem Geschlecht der Probanden sind in der Tabelle 4.1 zusammengestellt. Zwischen den Probandengruppen bestand kein signifikanter Altersunterschied (Varianzanalyse, ANOVA: $p = 0,20$).

	Gruppenstärke	Mittelwert	Alter (Jahre) Standard- abweichung	Intervall	Geschlecht (m/w)
Kontrollen	12	64,7	9,4	43-78	7/5
HE0	12	57,9	9,1	41-72	8/4
mHE	12	64,7	9,8	43-77	6/6
HE1	12	64,2	8,3	45-74	6/6
HE2	6	68,0	4,9	63-78	3/3
Gesamt	54	63,4	9,4	41-78	30/24

Tabelle 4.1: Gruppenstärken, Alter und Geschlecht des getesteten Probandenkollektivs.

4.1.2 Klinische Daten

Ätiologie der Leberzirrhose

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 18 Patienten mit viralen Hepatitiden untersucht, davon zwei Patienten mit einer Hepatitis B und 16 Patienten mit einer Hepatitis C. Es wurden zehn Patienten mit alkoholischer und vier Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis getestet. Hinter einer sogenannten nutritiv toxischen Zirrhose verbergen sich ernährungsbedingte Ursachen der Zirrhose, wobei ein gesteigerter Alkoholkonsum nicht ausgeschlossen werden kann. In diese Gruppe fielen vier der in diese Studie eingeschlossenen Patienten. Zwei Patienten litten unter einer Primär Sklerosierenden Cholangitis und drei unter einer Primär Biliären Zirrhose, wobei letztere bei zwei zusätzlichen Patienten auch als Overlap-Syndrom mit einer Autoimmunhepatitis vorkam.

Der Tabelle 4.2 kann die Verteilung der Ätiologien über die einzelnen Probandengruppen entnommen werden. Die Unstimmigkeit in den Gruppenstärken resultiert daraus, dass ein Patient aus der Gruppe mHE sowohl an einer Hepatitis C, als auch an einer alkoholischen Steatohepatitis erkrankt war.

	HBV	HCV	ASH	NASH	Nutr.Tox.	PSC	PBC	PBC/AIH
HE0	1	7	2	1	0	0	1	0
mHE	0	3	3	1	4	1	1	0
HE1	1	5	1	2	0	1	0	2
HE2	0	1	4	0	0	0	1	0
Gesamt	2	16	10	4	4	2	3	2

***Tabelle 4.2:** Ätiologien der Zirrhose der getesteten Patienten mit Leberzirrhose (Abkürzungen: HBV: Hepatitis B, HCV: Hepatitis C, ASH: alkoholische Steatohepatitis, NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis, Nutr.Tox.: nutritiv toxische Zirrhose, PSC: Primär Sklerosierende Cholangitis, PBC: Primär Biliäre Zirrhose, PBC/AIH: Overlap-Syndrom Primär Biliäre Zirrhose mit Autoimmunhepatitis).*

Child-Pugh-Score

Der *Child-Pugh-Score* dient der Einschätzung der Reduktion der Leberfunktion. Es werden Punkte ermittelt, durch welche die Patienten in drei Schweregrade A, B, C entsprechend der Schwere der Zirrhose eingeteilt werden (siehe Kapitel 3.1.3).

Insgesamt wurden 25 Patienten mit einer *Child A*-, elf Patienten mit einer *Child B*- und sechs Patienten mit einer *Child C*-Zirrhose getestet.

Einzelheiten zu der Verteilung des *Child-Pugh-Scores* über die HE-Gruppen sind in der Tabelle 4.3 aufgeführt.

	A	B	C	Punkte
HE0	10	2	0	5,4 ± 1,0 (5-8)
mHE	11	1	0	5,4 ± 0,6 (5-7)
HE1	2	6	4	8,8 ± 2,1 (6-13)
HE2	2	2	2	8,2 ± 2,2 (6-12)
Gesamt	25	11	6	6,8 ± 2,2 (5-13)

Tabelle 4.3: Verteilung des Child-Pugh-Scores (A, B, C) über die Probandengruppen; der Mittelwert der Punktzahl, die Standardabweichung und das Intervall.

Fibroscan

Mit Hilfe der *Fibroscan*-Untersuchung (Synonym: Transiente Elastografie) wurde die Steifigkeit der Leber bestimmt, die ein Maß für den bindegewebigen Umbau und somit für das Ausmaß der Zirrhose darstellt. Bei den gesunden Kontrollprobanden wurde die *Fibroscan*-Untersuchung zum Ausschluss einer Zirrhose verwendet.

Diese Untersuchung konnte auf Grund von Adipositas und Aszites insgesamt bei fünf Probanden nicht durchgeführt werden. Drei dieser Patienten stammten aus der mHE-Gruppe und zwei litten unter einer HE1.

Die durchschnittlichen *Fibroscan*-Werte der einzelnen Probandengruppen sind in der Tabelle 4.4 zu finden.

<i>Fibroscan</i>	Mittelwert (kPa)	Standardabweichung (kPa)	Intervall (kPa)
Kontrollen	5,1	1,7	3,0-9,2
HE0	37,1	25,5	6,6-75
mHE	40,0	20,5	11,8-75
HE1	45,4	23,6	8,7-75
HE2	39,5	25,3	16,9-75

Tabelle 4.4: Durchschnittliche Fibroscan-Werte der Probanden; ein Messwert unter 7,5 kPa schließt eine Leberzirrhose aus, über einem Wert von 13 kPa gilt eine Leberzirrhose als sehr wahrscheinlich. Patienten mit einer Leberfibrose weisen einen Fibroscan-Wert zwischen 7,5 kPa und 13 kPa auf.

Blutwerte

Die venöse Blutentnahme diente vornehmlich der Einschätzung der Leberfunktion, der Kontrolle des Alkoholkonsums und der Messung des Ammoniak-Blutspiegels, wobei Ammoniak als das Hauptneurotoxin in der Pathogenese der HE angesehen wird (Butterworth, 2000; Häussinger und Blei, 2007).

Die Leberfunktion wurde mit Hilfe von Bilirubin, Albumin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, *Gamma*-Glutamyl-Transferase, Alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Thromboplastinzeit nach Quick, partielle Thromboplastinzeit und *Alpha*-Fetoprotein beurteilt. Ein Teil dieser Werte wurde schon im Rahmen der Berechnung des *Child-Pugh-Scores* genauer analysiert (siehe oben). Die übrigen Blutwerte waren bei den Zirrhose-Patienten entsprechend ihrer Erkrankung verändert. Bei den gesunden Kontrollprobanden lagen sie im Normbereich.

Bei allen Probanden waren der Ethanol-Blutspiegel und das *Carbohydrate Deficient Transferrin* im Normbereich, sodass ein aktueller Alkoholabusus ausgeschlossen werden konnte.

Der Ammoniak-Blutspiegel wurde bei allen Probanden zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bestimmt. Die Normwerte liegen unter 94 mg / dl. Die durchschnittlichen Ammoniakwerte der einzelnen HE-Gruppen sind in der Tabelle 4.5 dargestellt.

Ammoniak	Mittelwert (µg / dl)	Standardabweichung (µg / dl)	Intervall (µg / dl)
Kontrollen	29,6	16,8	13-77
HE0	84,5	46,6	49-195
mHE	64,3	24,9	17-112
HE1	85,3	58,3	26-188
HE2	121,3	83,9	47-290

Tabelle 4.5: Durchschnittliche Ammoniak-Blutwerte der Probandengruppen. Normwerte liegen unter 94 mg / dl.

Der Ammoniak-Blutspiegel ist sowohl über der Gesamtgruppe, als auch über die Einzelgruppen normalverteilt. Die Daten zeigen keine Varianzhomogenität. Die Pearson-Korrelation zwischen dem Ammoniak-Blutspiegel und der *Kritischen Flimmerfrequenz* (CFF) zeigt keine Signifikanz, jedoch einen deutlichen Trend ($R = -0,27$, $p = 0,051$). Dennoch ergibt der Gruppenvergleich mittels Varianzanalyse (*Analysis of Variance*, ANOVA) signifikante Effekte ($p < 0,01$) mit einem signifikanten Unterschied zwischen den mHE- und den HE2-

Patienten ($p = 0,02$). Abbildung 4.1 zeigt graphisch die Verteilung des Ammoniak-Wertes über die Probandengruppen sowie die Korrelation mit der CFF.

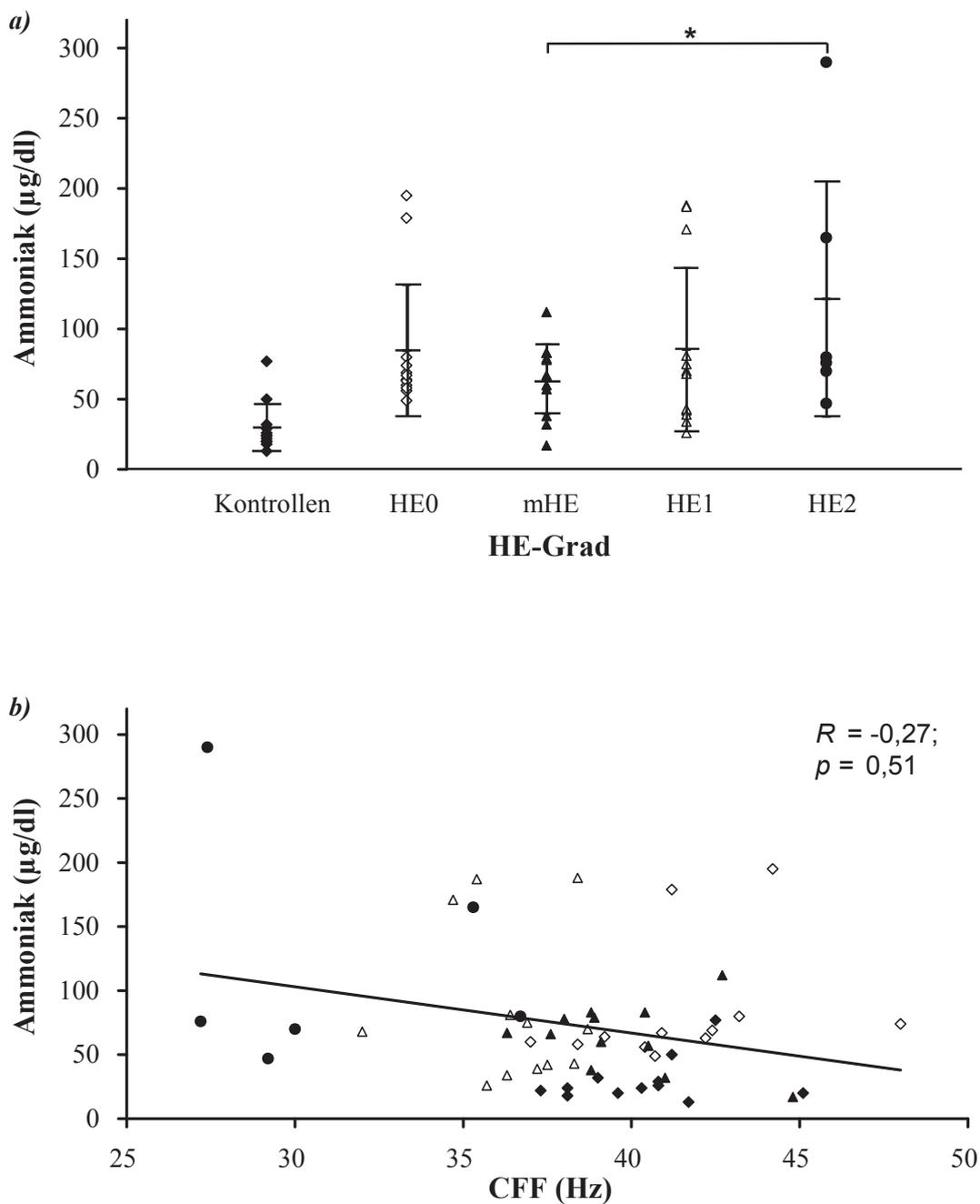


Abbildung 4.1: a) Gruppenvergleich (ANOVA): HE-Grad versus Ammoniak-Blutspiegel. Es ergibt sich ein signifikanter Effekt mit $p < 0,01$ (Unterschied zwischen den Einzelgruppen: *: $p < 0,05$); b) Korrelation der CFF mit dem Ammoniak-Blutspiegel; $R = -0,27$, $p = 0,051$, nicht signifikant (Symbole entsprechend 4.1.a).

Die übrigen untersuchten Blutwerte (Mangan, Osmolalität, kleines Blutbild, Glucose, Ferritin, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Eiweiß-Elektrophorese, Haptoglobin, Vitamin B12, Natrium, Kalium, Ferritin, Zink, Säure-Base-Status) waren teilweise im Sinne der Zirrhose beziehungsweise der Begleiterkrankungen verändert. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise auf Erkrankungen, die unter die Ausschlusskriterien fielen.

Neurographie

Die sensible Neurographie des *Nervus medianus* und des *Nervus radialis* beidseits diente dem Ausschluss einer sensiblen Neuropathie derjenigen peripheren Nerven, in deren Innervationsgebiet die Testung stattfand. Eine Schädigung der peripheren Nervenleitung stellte ein Ausschlusskriterium dar, sodass nur diejenigen Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden, deren Neurographie-Ergebnis im Normbereich lag. Zusätzlich wurden alle Probanden nach sensiblen Ausfällen sowie nach Symptomen der Neuropathie der A δ - und C-Fasern befragt. Zu letzteren gehören insbesondere Taubheit, Kribbeln, Brennen und einschießende Schmerzen. Sofern ein Patient unter diesen Erscheinungen litt, wurde er von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Da die QST überwiegend im Innervationsgebiet des *Nervus radialis* des Handrückens stattfand und allein die *Druckschmerzschwelle* über dem Daumenballen im Innervationsgebiet des *Nervus medianus* bestimmt wurde, wurden geringe Normabweichungen der Neurographie-Ergebnisse des *Nervus medianus* akzeptiert. Diese Abweichungen zeigten sich allein in einem der Neurographie-Ergebnisse des jeweiligen Patienten, nämlich entweder in der Amplitude (sensibles Nervenaktionspotential, SNAP) oder der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (sNLG) und stets einseitig. So zeigte ein Patient mit einer mHE rechtsseitig ein SNAP von 4,0 μ V, ein anderer linksseitig ein SNAP von 4,7 μ V und ein weiterer rechtsseitig eine sNLG von 44,4 m/s. In der HE1-Gruppe wurde bei zwei Patienten linksseitig ein SNAP von 4,8 μ V beziehungsweise 4,9 μ V bestimmt, ein anderer zeigte rechtsseitig eine sNLG von 43,40 m/s. Bei einem Patienten mit einer HE2 war das SNAP rechtsseitig auf 3,0 μ V reduziert. Außerdem wurde bei einem Kontrollprobanden linksseitig ein SNAP von 4,8 μ V gemessen und ein weiterer zeigte eine verminderte sNLG von 36,6 m/s linksseitig. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sowie die Normwerte können im Detail der Tabelle 4.6 entnommen werden.

Die Durchführung der sensiblen Neurographie war bei fünf Probanden nicht möglich. Eine Patientin mit einer Zirrhose ohne Anzeichen einer HE zeigte Angst vor dem elektrischen Reiz, sodass die Untersuchung auf ihren Wunsch abgebrochen wurde. Eine Patientin mit einer

HE ersten Grades verweigerte die Neurographie auf Grund ihrer Unverträglichkeit des Klebstoffes, mit dem die Elektroden auf der Haut befestigt werden. Weiterhin war diese Untersuchung bei zwei Patienten mit einer HE zweiten Grades auf Grund eines ausgeprägten Tremors und entsprechenden Artefakten nicht durchführbar. Außerdem konnte die Neurographie bei einem gesunden Kontrollprobanden aus organisatorischen Gründen nicht vollzogen werden. Eine komplette Analyse der Daten ohne diese Probanden zeigte im Wesen unveränderte Ergebnisse, sodass sie in die Endauswertung mit eingeschlossen wurden.

Bei zwei Patienten aus der mHE-Gruppe liegt keine sensible Neurographie des *Nervus medianus* und des *Nervus radialis* vor, sondern eine motorische Neurographie des *Nervus tibialis* und eine sensible Neurographie des *Nervus suralis*. Mit dieser Untersuchung wurde bei beiden Patienten eine periphere Neuropathie ausgeschlossen. Deshalb wurden diese Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen, obwohl das Innervationsgebiet der neurographisch überprüften Nerven nicht mit dem Testareal der QST übereinstimmt.

Sensible Neurographie		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2	Norm
SNAP Rad (µV)	re	15,5±13,1 (6,4-55,1)	11,6±3,2 (6,8-17,1)	11,8±5,2 (4,8-21,0)	12,1±4,3 (7,2-24,0)	14,3±3,6 (9,0-18,0)	Seitenvergleich
	li	17,0±13,4 (6,8-55,1)	13,1±3,9 (6,2-19,0)	11,9±5,3 (6,4-23,0)	11,1±3,5 (6,1-20,0)	15,7±3,4 (10,0-19,0)	
sNLG Rad (m/s)	re	69,1±6,9 (55,1-84,0)	71,3±8,5 (57,1-83,3)	68,0±9,5 (55,6-89,3)	73,5±15,5 (52,4-115,0)	64,0±5,2 (57,3-72,0)	>50
	li	66,6±6,6 (55,1-78,6)	70,0±7,2 (60,0-82,3)	67,8±8,4 (55,0-82,6)	68,6±15,1 (50,0-103,0)	63,9±5,2 (57,9-70,9)	
SNAP Med (µV)	re	7,8±3,7 (5,0-18,3)	8,5±3,5 (5,1-17,0)	8,2±3,1 (4,0-14,0)	7,8±3,3 (5,1-16,9)	6,3±2,7 (3,0-10,5)	>5
	li	8,3±3,4 (4,8-14,9)	9,9±4,4 (5,1-17,0)	8,8±2,9 (4,7-14,0)	7,9±3,8 (4,8-17,9)	7,3±1,3 (5,8-9,2)	
sNLG Med (m/s)	re	55,3±5,1 (48,3-63,6)	57,2±6,7 (46,9-70,8)	52,1±4,9 (44,4-59,1)	56,8±7,1 (43,4-68,0)	50,9±5,8 (45,3-60,0)	>45
	li	55,9±9,1 (36,6-70,0)	56,8±7,3 (46,8-74,7)	52,9±4,8 (45,8-62,5)	56,3±6,7 (45,5-65,4)	50,1±4,6 (45,3-56)	

Tabelle 4.6: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der Ergebnisse der sensiblen Neurographie des *Nervus radialis* (Rad) und des *Nervus medianus* (Med); SNAP: Sensibles Nervenaktionspotential, sNLG: sensible Nervenleitgeschwindigkeit, re: rechts, li: links. Für das SNAP des *Nervus radialis* existieren keine Normwerte; zur Kontrolle dient der Seitenvergleich (siehe Kapitel 3.1.6).

Beurteilung des Enzephalopathie-Grades

Die klinische Beurteilung des HE-Grades erfolgte durch einen erfahrenen Gastroenterologen den *West-Haven-Kriterien* entsprechend (siehe Kapitel 1.1.3). Dies beinhaltete eine

Untersuchung der Patienten auf klinische Symptome der HE. Zusätzlich wurde das Ergebnis der *Kritischen Flimmerfrequenz* (CFF) in die Graduierung einbezogen. Zur Unterscheidung zwischen einer HE0 und einer mHE wurde das *Wiener Testsystem* genutzt (siehe Kapitel 3.1.5). Die Ergebnisse der *Kritischen Flimmerfrequenz-Analyse* und des *Wiener Testsystems* werden im Folgenden aufgeführt.

4.1.3 Analyse der *Kritischen Flimmerfrequenz*

Die *Kritische Flimmerfrequenz* (*Critical flicker frequency*, CFF) wurde bei allen Probanden bestimmt. Die Ergebnisse zeigen insgesamt und innerhalb der Gruppen eine Normalverteilung. Ebenso sind sie varianzhomogen. Die Mittelwerte der CFF der HE-Gruppen sowie die Standardabweichung und das Intervall, in dem die Messwerte liegen, sind in der Tabelle 4.7 aufgelistet. Die Normgrenze liegt bei 39 Hz, Messergebnisse darunter werden als pathologisch gewertet.

CFF	Mittelwert (Hz)	Standardabweichung (Hz)	Intervall (Hz)
Kontrollen	40,4	2,1	37,3-45,1
HE0	41,5	2,8	37,0-48,0
mHE	39,7	2,2	36,3-44,8
HE1	36,5	1,9	32,0-38,7
HE2	31,0	3,7	27,2-36,7

Tabelle 4.7: Durchschnittliche Werte der Kritischen Flimmerfrequenz (CFF) der getesteten Probandengruppen.

Es zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe die CFF dreier Probanden unter dem Grenzwert von 39 Hz lagen. Zwei dieser Probanden waren zum Testzeitpunkt 78 (CFF = 37,3 Hz) beziehungsweise 74 Jahre alt (CFF = 38,1 Hz). Da die CFF bei einem Altersanstieg von zehn Jahren um 1 Hz sinkt, wurde diese Abweichung als altersgerecht gewertet. Bei dem dritten 69-jährigen Patienten wurde trotz Wiederholungsmessung eine maximale CFF von 38,1 Hz bestimmt. Da die üblichen Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests des *Wiener Testsystems* bei diesem Probanden unauffällig waren und ein MRT seines Schädels ebenfalls einen Normalbefund zeigte, wurde auch dieser Proband in die vorliegende Auswertung eingeschlossen.

Auch bei zwei Probanden der HE0-Gruppe lag die CFF mit 37,0 Hz und 38,4 Hz unter der Normgrenze. Da bei diesen Probanden die übrigen Tests des *Wiener Testsystems* im Sinne der HE0 unauffällig waren, wurden sie in diese Gruppe eingeteilt.

Die Abbildung 4.2 zeigt graphisch den Zusammenhang zwischen der CFF und dem Grad der HE. Es konnte per ANOVA ein signifikanter Gruppeneffekt festgestellt werden ($p < 0,01$). Zudem zeigten sich im Scheffé-Test signifikante Unterschiede zwischen der HE2-Gruppe und den übrigen Probandengruppen (HE2 vs. HE0: $p < 0,01$; HE2 vs. mHE: $p < 0,01$; HE2 vs. HE1: $p < 0,01$; HE2 vs. Kontrollen: $p < 0,01$) sowie der HE1-Gruppe und den übrigen Probandengruppen, außer der mHE-Gruppe, wobei auch hier ein deutlicher Trend zu verzeichnen ist (HE1 vs. HE0: $p < 0,01$; HE1 vs. mHE: $p = 0,06$; HE1 vs. HE2: $p < 0,01$; HE1 vs. Kontrollen: $p = 0,01$).

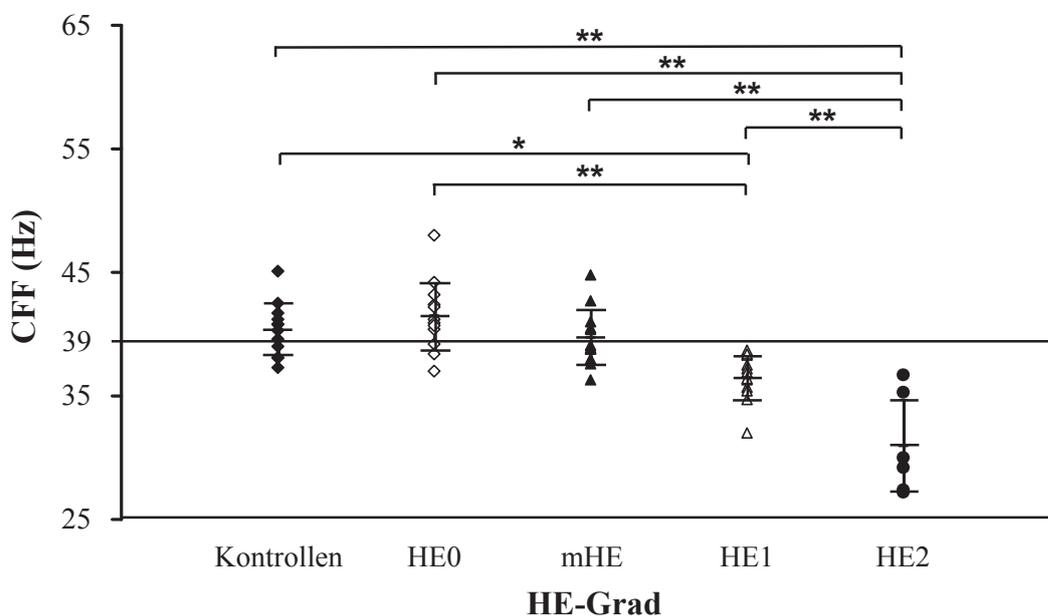


Abbildung 4.2: Gruppenvergleich (ANOVA): HE-Grade versus Kritische Flimmerfrequenz (CFF). Es ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit $p < 0,01$ (Unterschiede zwischen den Einzelgruppen: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$).

Neben der CFF wurde der Messfehler zur Prüfung der Genauigkeit der Messung und der korrekten Durchführung bestimmt. Es wurde ein maximaler Messfehler von 0,5 Hz akzeptiert; andernfalls wurde der Proband erneut instruiert und die Messung, gegebenenfalls am Ende der Gesamttestung, wiederholt. Auf diese Weise konnte bei jedem Probanden eine Messung mit einem Messfehler innerhalb des Toleranzbereichs durchgeführt werden.

4.1.4 Wiener Testsystem

Das *Wiener Testsystem* wurde außer bei den Patienten mit HE0, mHE und den Kontrollprobanden auch bei den Patienten mit klinisch manifester HE durchgeführt, sofern es deren Allgemeinzustand zuließ. So konnten neben der CFF weitere Parameter gewonnen werden, die eine Aussage über das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung zulassen.

Cognitrone

Im Subtest *Cognitrone* wurden die Variablen „Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““, „Summe „Treffer““, „Summe „Korrekte Zurückweisung““ und „Mittlere Zeit „Treffer““ bestimmt. Bei einer Patientin mit einer HE2 konnte *Cognitrone* nicht durchgeführt werden. Diese Patientin war kognitiv soweit beeinträchtigt, dass ihr der Testablauf nicht verständlich gemacht werden konnte. Ein weiterer Patient mit einer HE2 brach den Test auf Grund von Ermüdung vorzeitig ab. Aus diesem Grund sind nur die Rohwerte der Messung, nicht aber die Prozentränge vorhanden. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle der Rohwerte sowie der Prozentränge (PR) sind in der Tabelle 4.8 dargestellt.

<i>Cognitrone</i>		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
T Korr Zurr	s	3,1±0,7 (2,25-5,00)	3,2±0,7 (2,41-4,86)	3,6±0,7 (2,58-5,03)	5,1±1,9 (3,22-9,87)	10,5±6,4 (2,32-21,41)
	PR	55,0± 22,3 (12-90)	50,5±20,6 (8-75)	36,8±17,3 (6-72)	19,3±14,0 (0-46)	20,0±34,6 (0-80)
# Treff	#	72,6±5,6 (61-79)	75,4±5,8 (57-79)	69,1±19,3 (65-79)	71,8±5,3 (62-79)	63,4±13,7 (38-79)
	PR	38,9±34,3 (0-91)	68,3±17,6 (40-93)	56,3±33,5 (0-89)	31,9±32,3 (0-86)	23,3±39,1 (0-91)
# Korr Zurr	#	108,9±10,2 (85-119)	114,1±5,9 (100-120)	111,7±5,9 (99-118)	109,3±8,8 (92-118)	97,2±20,4 (58-116)
	PR	37,9±33,0 (0-92)	58,0±38,3 (0-100)	43,8±38,5 (0-91)	40,1±33,3 (0-95)	22,3±30,0 (0-73)
T Treff	s	2,8±0,6 (2,15-4,09)	2,9±0,6 (2,20-4,10)	3,1±0,6 (2,14-4,30)	4,5±1,5 (3,08-7,62)	9,2±5,1 (1,92-16,47)
	PR	48,4±26,2 (4-78)	49,1±22,5 (10-82)	39,5±22,3 (3-85)	18,2±12,8 (0-36)	23,0±39,8 (0-92)

Tabelle 4.8: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall des *Cognitrone*-Tests aus dem *Wiener Testsystem* als Rohwerte und als Prozentränge (PR); Variablen: „Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““ (T Korr Zurr, s), „Summe „Treffer““ (# Treff), „Summe „Korrekte Zurückweisung““ (# Korr Zurr), „Mittlere Zeit „Treffer““ (T Treff, s).

Im Hinblick auf die Verwendung des Subtests *Cognitrone* in einer partiellen Korrelation (siehe Kapitel 4.3), wurden die Ergebnisse auf Normalverteilung überprüft. Es konnte für die Gesamtgruppe die Normalverteilung mit Ausnahme der Variablen „Summe „Treffer““ (Rohwert und Prozentrang) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Einzelgruppen waren allesamt normalverteilt.

Linienvorfolgungstest

Mit dem *Linienvorfolgungstest* werden die Variablen „Score“, definiert als „Anzahl der innerhalb der festgelegten Zeitgrenzen richtig gelösten Items“, der „Median der Zeit richtiger Antworten“ und die „Richtige Anzahl der richtig gelösten Items“ bestimmt. Bei zwei Patienten mit einer HE2 konnte der *Linienvorfolgungstest* auf Grund kognitiver Beeinträchtigung nicht durchgeführt werden. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle der Rohwerte sowie der Prozentränge (PR) können der Tabelle 4.9 entnommen werden.

<i>Linienvorfolgungstest</i>		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
Score	#	30,2±6,2 (22-40)	34,0±4,3 (25-39)	23,6±6,4 (12-34)	15,0±9,4 (0-28)	3,8±4,3 (0-11)
	PR	50,6±27,3 (23-98)	64,3±20,7 (29-94)	29,3±15,1 (9-60)	14,7±12,6 (0-36)	2,5±3,2 (0-8)
T Antw	(1/100s)	3,9±0,5 (3,20-4,39)	3,6±0,5 (3,03-4,44)	4,6±0,6 (3,51-5,60)	6,0±2,2 (4,15-11,09)	9,7±5,4 (5,39-19,02)
	PR	46,9±17,9 (20-72)	58,3±20,1 (27-96)	25,9±15,1 (8-59)	15,1±11,9 (0-36)	3,3±4,5 (0-11)
# Items	#	37,8±2,0 (34-40)	38,7±1,9 (33-40)	38,5±2,0 (33-40)	36,5±3,0 (29-40)	37,5±2,1 (35-40)

Tabelle 4.9: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall des Linienvorfolgungstests aus dem Wiener Testsystem als Rohwerte und als Prozentränge (PR); Variablen: „Anzahl der innerhalb der festgelegten Zeitgrenzen richtig gelösten Items“ (Score), „Median der Zeit richtiger Antworten“ (T Antw, 1 / 100 s), „Richtige Anzahl der richtig gelösten Items“ (# Items).

Wiener Reaktionstest

Die im *Wiener Reaktionstest* erhobenen Variablen lauten „Median Reaktionszeit“, „Median Motorische Zeit“ und „Richtig Reagiert“. Auf Grund reduzierter Kognition und starker Ermüdung war der *Wiener Reaktionstest* bei einem Patienten mit einer HE2 nicht praktikabel. Bei einer weiteren HE2-Patientin konnte wegen der starken Verlangsamung nur die Reaktionszeit, nicht aber die motorische Zeit ermittelt werden. Die detaillierte Auflistung der

Messergebnisse inklusive der Rohwerte und der Prozenträge (PR) ist in der Tabelle 4.10 zu finden.

<i>Wiener Reaktions-test</i>		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
RT	ms	500,0±123,2 (307-652)	490,3±74,9 (393-621)	574,4±124,5 (410-828)	667,5±213,4 (503-1311)	1080,6±395,6 (667-1762)
	PR	46,1±32,7 (6-96)	40,0±21,4 (5-74)	26,3±25,3 (1-77)	12,3±11,8 (1-38)	2,0±2,0 (1-6)
MotT	ms	190,7±64,8 (65-262)	179,2±30,8 (144-234)	272,9±90,5 (173-520)	332,8±104,3 (218-580)	519,3±200,8 (276-778)
	PR	46,1±32,1 (11-99)	55,3±20,4 (22-91)	25,7±21,1 (1-71)	12,3±10,8 (1-37)	5,8±6,6 (1-17)
Ri Reag	#	15,9±0,3 (15-16)	16,0±0,0 (16-16)	15,9±0,3 (15-16)	16,0±0,0 (16-16)	16,0±0,0 (16-16)

Tabelle 4.10: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall des Wiener Reaktionstests aus dem Wiener Testsystem als Rohwerte und als Prozenträge (PR); Variablen: „Median Reaktionszeit“ (RT, ms), „Median Motorische Zeit“ (MotT, ms), „Richtig Reagiert“ (RiReag).

Die Ergebnisse aller Variablen des *Reaktionstests* sind normalverteilt. Varianzhomogenität konnte nicht gezeigt werden. Im Hinblick auf die Verwendung der Variablen „Median Reaktionszeit“ zur Korrektur der thermischen Tests der *Quantitativen Sensorischen Testung* (siehe Kapitel 4.2.3), wurde diese mittels ANOVA auf signifikante Gruppenunterschiede untersucht. Es ergaben sich signifikante Effekte bezüglich der Gesamtgruppe ($p < 0,01$), wobei sich die HE2-Patienten signifikant von allen übrigen Probandengruppen unterschieden (Scheffé-Test: HE2 vs. HE0: $p < 0,01$; HE2 vs. mHE: $p < 0,01$; HE2 vs. HE1: $p < 0,01$; HE2 vs. Kontrollen: $p < 0,01$). Diese Effekte wurden graphisch in der Abbildung 4.3 dargestellt.

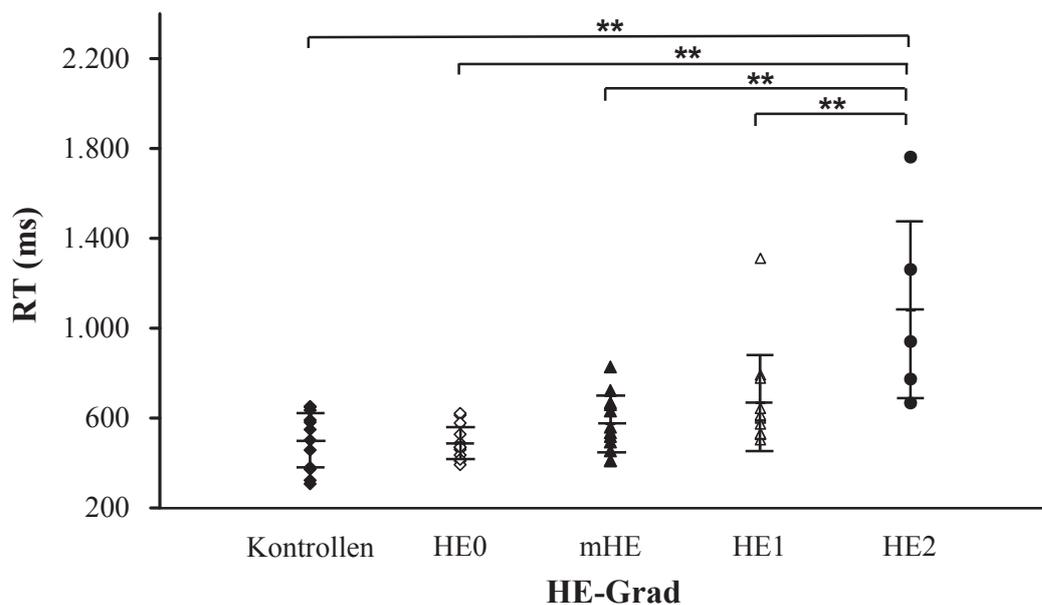


Abbildung 4.3: Gruppenvergleich (ANOVA): HE-Grade versus „Median Reaktionszeit“ (RT) der einzelnen Probanden aus dem Wiener Reaktionstest. Es ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit $p < 0,01$ (Unterschied zwischen den Einzelgruppen: **: $p < 0,01$).

Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest

Mit Hilfe des *Tachistoskopischen Verkehrsauffassungstests* gelingt die Messung der Variablen „Überblicksgewinnung“, definiert als „Anzahl der vollständig richtig erfassten Verkehrssituationen“, „Richtige Antworteingabe“ und „Falsche Antworteingabe“. Bei einem Patienten mit einer HE1 und vier Patienten mit einer HE2 war dieser Test nicht durchführbar. Die zu diesem Test zugehörigen Daten sind der Tabelle 4.11 zu entnehmen.

<i>Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest</i>		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
Overv	#	9,3±2,6 (6-13)	9,5±1,7 (7-12)	8,8±4,3 (5-18)	6,5±4,1 (1-14)	2,5±0,5 (2-3)
	PR	58,9±24,6 (15-93)	52,7±18,5 (29-89)	49,9±27,9 (11-98)	34,6±28,7 (2-79)	8,5±3,5 (5-12)
Ri Antw	#	45,6±15,2 (35-93)	43,2±2,8 (37-47)	44,4±6,0 (36-54)	36,2±9,4 (16-50)	29,0±12,0 (17-41)
	PR	44,1±28,8 (4-88)	39,9±16,0 (17-74)	53,3±25,5 (21-92)	25,2±22,4 (1-64)	22,0±21,0 (1-43)
Fal Antw	#	3,0±1,8 (0-6)	2,6±1,1 (1-5)	4,7±3,4 (0-9)	4,3±4,2 (0-16)	6,5±3,5 (3-10)
	PR	61,8±24,5 (18-98)	63,9±17,3 (27-91)	40,1±34,1 (1-98)	53,8±27,5 (3-98)	39,0±25,0 (14-64)

Tabelle 4.11: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall des Tachistoskopischen Verkehrsauffassungstests aus dem Wiener Testsystem als Rohwerte und als Prozentränge (PR); Variablen: „Überblicksgewinnung“ (Overv), „Richtige Antworteingabe“ (Ri Antw), „Falsche Antworteingabe“ (Fal Antw).

Motorische Leistungsserie

Die *Motorische Leistungsserie* besteht (entsprechend der hier angewandten Kurzform nach Sturm und Büssing) aus den Subtests *Steadiness*, *Liniennachfahren*, *Aiming* und *Tapping*. Es werden die Variablen „Handgelenk-Finger-Geschwindigkeit“, „Handunruhe, Tremor“, „Präzision von Arm-Hand-Bewegungen“ und „Geschwindigkeit von Arm-Hand-Bewegungen“ erhoben. Insgesamt konnte die *Motorische Leistungsserie* auf Grund eines starken Tremors oder Incompliance (Aufstützen des Ellenbogens auf die Tischplatte) bei zwei HE2-Patienten nicht durchgeführt beziehungsweise gewertet werden. Die Ergebnisse sind im Detail in der Tabelle 4.12 dargestellt. In dieser Auswertung wurden ausschließlich Prozentränge (PR) bestimmt.

<i>Motorische Leistungsserie</i>		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
Geschw Fi	PR	56,2±24,4 (24-93)	54,7±23,9 (4-96)	34,8±22,3 (4-82)	11,3±30,0 (0-84)	11,3±11,0 (1-27)
Trem	PR	82,2±17,1 (50-100)	83,0±25,5 (14-100)	65,6±30,7 (8-100)	57,4±32,2 (4-92)	47,5±31,4 (18-99)
Prüz	PR	61,9±24,6 (8-92)	67,9±25,1 (8-98)	54,8±27,1 (16-99)	51,4±30,3 (3-100)	30,3±28,3 (4-76)
Geschw Arm/Ha	PR	56,3±29,9 (18-98)	48,0±32,5 (0-93)	34,8±30,5 (0-92)	30,3±27,3 (0-76)	19,0±28,9 (1-69)

Tabelle 4.12: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der Motorischen Leistungsserie aus dem Wiener Testsystem als Prozentränge (PR); Variablen: „Handgelenk-Finger-Geschwindigkeit“ (Geschw Fi), „Handruhe, Tremor“ (Trem), „Präzision von Arm-Hand-Bewegungen“ (Prüz), „Geschwindigkeit von Arm-Hand-Bewegungen“ (Geschw Arm/Ha).

4.2 Quantitative Sensorische Testung

Effekte der Subtests der *Quantitativen Sensorischen Testung* (QST) in Abhängigkeit von dem Grad der *Hepatischen Enzephalopathie* (HE) wurden mit Hilfe der Varianzanalyse (*Analysis of Variance*, ANOVA) ermittelt. Zudem wurden Korrelationen der QST mit der *Kritischen Flimmerfrequenz* (CFF), dem Hauptparameter zur Bestimmung des HE-Grades, sowie mit dem Ammoniak-Blutspiegel der Probanden untersucht.

Auf diese Weise konnte bei HE-Patienten eine verminderte *Kälte-detektionschwelle* sowie eine erhöhte *Thermische Unterschiedsschwelle* festgestellt werden. Diese Befunde verschlechtern sich mit zunehmender Schwere der HE und korrelieren mit der CFF. Hingegen zeigten sich die mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen sowie die thermischen Schmerzschwellen unverändert. Auch die Testung der *Wind-up Ratio*, der *Allodynie* und der *Paradoxen Hitzeempfindungen* zeigte keine signifikanten Veränderungen bei der HE.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der QST dargestellt und mit den Normwerten verglichen, die an 180 gesunden Probanden erhoben wurden (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die Verteilung und die Varianz der Ergebnisse der QST-Subtests werden aufgeführt und die Veränderungen der QST bei HE-Patienten werden charakterisiert.

4.2.1 Normalverteilung und Varianzhomogenität

Im Chi-Quadrat-Test zeigten sich für die Gesamtgruppe überwiegend normalverteilte Ergebnisse der QST-Subtests. Ausnahmen ergaben sich lediglich bezüglich der *Paradoxen Hitzeempfindungen* beidseits (rechts: $p < 0,01$; links: $p < 0,01$), bezüglich der *Allodynie*

beidseits (rechts: $p < 0,01$; links: $p < 0,01$) und der *Vibrationsschwelle* linksseitig ($p = 0,03$). Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests konnte eine Normalverteilung der Ergebnisse aller QST-Parameter über die Einzelgruppen gezeigt werden, mit der Ausnahme der *Mechanischen Detektionsschwelle* linksseitig in der mHE-Gruppe ($p = 0,04$).

Im Levene-Test ergab sich keine Varianzhomogenität für die meisten QST-Subtests. Die Varianzhomogenität lag nicht vor für die *Kälteerkennungsschwelle* rechtsseitig ($p < 0,01$), die *Thermische Unterschiedsschwelle* beidseits (rechts: $p < 0,01$; links: $p < 0,01$), die *Paradoxe Hitzeempfindung* beidseits (rechts: $p < 0,01$; links: $p < 0,01$), die *Kälteschmerzschwelle* rechtsseitig ($p < 0,01$), die *Mechanischen Detektions-* (rechts: $p < 0,01$; links: $p < 0,01$) und *Schmerzschwellen* (rechts: $p = 0,01$; links: $p < 0,01$) sowie die *Mechanische Schmerzempfindlichkeit* beidseits (rechts: $p < 0,01$; links: $p < 0,01$), die *Allodynie* beidseits (rechts: $p < 0,01$; links: $p < 0,01$), die *Wind-up Ratio* rechtsseitig ($p < 0,05$) und die *Vibrationsschwelle* linksseitig ($p < 0,01$).

4.2.2 Z-Transformation

Die Mittelwerte der z-Werte für die Probandengruppen sind in der Tabelle 4.13 aufgeführt. Für die *Paradoxe Hitzeempfindung* und die *Allodynie* konnten die z-Werte nicht berechnet werden, da die Standardabweichung für die Kontrollgruppe jeweils null ergab. Die z-Werte der *Thermischen Unterschiedsschwelle* (TSL) und der *Kälteerkennungsschwelle* (CDT) sind für die HE2-Patienten beidseits sowie für die CDT der mHE-Patienten links ebenso wie für die *Mechanische Detektionsschwelle* (MDT) der HE2-Patienten links größer als 1,96 beziehungsweise kleiner als -1,96 und liegen außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls. Damit unterscheiden sie sich von den Kontrollprobanden. Die mittleren Gruppen-z-Werte für die rechte Hand sind in der Abbildung 4.4 dargestellt.

Z-Wert		HE0	mHE	HE1	HE2
CDT	re	0,17	-0,72	-1,32	-5,50
	li	-0,58	-2,11	-1,15	-6,04
WDT	re	-0,03	0,36	0,50	1,27
	li	-0,08	-0,04	0,32	1,96
TSL	re	0,34	0,37	1,31	5,09
	li	0,22	0,27	0,98	5,23
CPT	re	0,20	0,91	0,35	0,39
	li	-0,23	0,46	-0,20	-0,22
HPT	re	0,50	0,26	0,46	0,27
	li	0,58	0,05	0,62	0,57
MDT	re	0,78	0,34	-0,55	1,53
	li	0,52	0,32	0,10	2,11
MPT	re	0,48	-0,31	-0,36	0,87
	li	1,73	0,36	-0,30	1,64
MPS	re	1,80	0,45	0,08	1,08
	li	1,84	0,40	0,51	0,82
WUR	re	-0,42	-0,35	-0,15	-0,33
	li	-0,90	-0,39	-0,06	-1,47
VDT	re	-0,28	-0,37	-0,06	-0,33
	li	-0,10	-0,21	0,02	-0,08
PPT	re	-0,30	-0,43	0,02	-0,10
	li	-0,32	-0,54	-0,25	-0,19

Tabelle 4.13: Mittelwerte der z-Werte normiert an Hand der Gruppenmittelwerte der Kontrollgruppe. Die Werte der Thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) und der Kälteerkennungsschwelle (CDT) für die HE2-Patienten beidseits sowie für die CDT der mHE-Patienten für die linke Hand ebenso wie für die Mechanische Erkennungsschwelle (MDT) der HE2-Patienten für die linke Hand liegen außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls (Weitere Abkürzungen: WDT: Wärmedetektionsschwelle, CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, MPT: Mechanische Schmerzschwelle, MPS: Mechanische Schmerzsensitivität, WUR: Wind-up Ratio, VDT: Vibrationsdetektionsschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle).

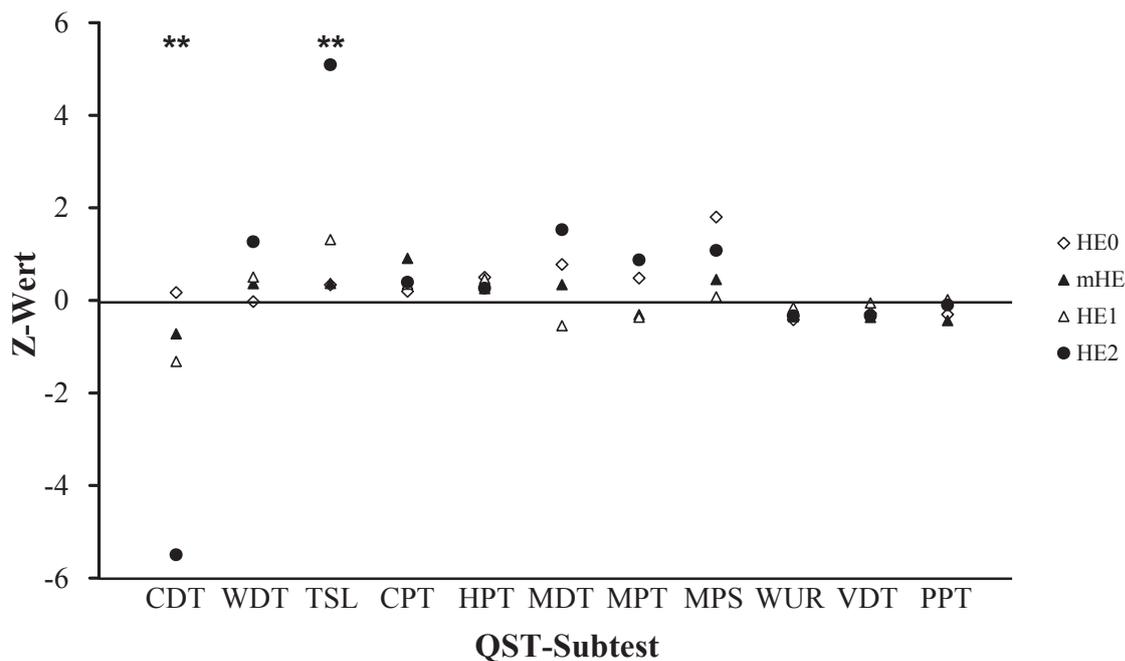


Abbildung 4.4: Profile der z-Werte der Patientengruppen normiert an Hand der Ergebnisse der Kontrollgruppe für die Subtests der Quantitativen Sensorischen Testung und die rechte Seite. Für die Kälteerkennungsschwelle (CDT) und die Thermische Unterschiedsschwelle (TSL) weichen die HE2-Patienten von der Kontrollgruppe ab (gekennzeichnet mit **; weitere Abkürzungen siehe oben).

4.2.3 Thermische Testung

Wie im Kapitel 3.2.1 näher beschrieben wurde zur Testung der thermischen Schwellen die Temperatur der Thermode mit einer Geschwindigkeit von $1\text{ }^{\circ}\text{C/s}$ solange erhöht oder gesenkt, bis der Proband die Stoppaste drückte. Folglich wurden die thermischen Tests durch die Reaktionsgeschwindigkeit der Probanden beeinflusst. Da insbesondere die Reaktionszeit, die im Rahmen des *Wiener Testsystems* gemessen wurde („Median Reaktionszeit“), bei Patienten mit einer HE zweiten Grades gegenüber der der übrigen Probanden signifikant erhöht ist (siehe Kapitel 4.1.4), ist es nahe liegend, dass dieser Faktor auch in die thermische Testung einfließt und die Resultate insbesondere der HE2-Patienten verändert. Um dies zu vermeiden, wurden die Ergebnisse der einzelnen Probanden um deren individuelle Reaktionszeit korrigiert. Hierzu wurde zunächst der Wert der Variablen „Median Reaktionszeit“ (RT, ms) aus dem *Wiener Testsystem* in die Einheit Sekunde umgerechnet. Dieser wurde mit der Geschwindigkeit der Temperaturänderung von $1\text{ }^{\circ}\text{C/s}$ multipliziert. Das Ergebnis stellt den Faktor dar, um den die Temperaturmessungen durch die Reaktionsgeschwindigkeit verändert wurden. Dieser für jeden Probanden individuell

bestimmte Wert wurde von den Ergebnissen aller thermischen Tests des jeweiligen Probanden subtrahiert. Die Formel der Rechnung lautet:

$$\text{(Temp)} \text{ } ^\circ\text{C} = \text{(Temp unkorr)} \text{ } ^\circ\text{C} - (\text{RT} * 1000) \text{ s} * 1 \text{ } ^\circ\text{C} / \text{s}$$

Temp: um die Reaktionszeit korrigiertes Ergebnis der thermischen Testung

Temp unkorr: unkorrigiertes Ergebnis der thermischen Testung

RT: Median Reaktionszeit (im Wiener Testsystem individuell für jeden Probanden bestimmt)

Es bleibt zu beachten, dass sich die *Thermische Unterschiedsschwelle* (TSL) aus der Differenz der Mittelwerte jeweils dreier Wärme- und Kälteschwellen ergibt (siehe Kapitel 3.2.1). Die Reaktionszeit beeinflusst sowohl die Kälte- als auch die Wärmeschwelle und fließt demnach zweifach in das Ergebnis der TSL ein. Entsprechend muss die Reaktionszeit doppelt von dem Ergebnis der TSL subtrahiert werden, sodass sich für die TSL die folgende Formel ergibt:

$$\text{(Temp)} \text{ } ^\circ\text{C} = \text{(Temp unkorr)} \text{ } ^\circ\text{C} - 2 * (\text{RT} * 1000) \text{ s} * 1 \text{ } ^\circ\text{C} / \text{s}$$

Die thermische Testung konnte bei allen Probanden vollständig durchgeführt werden.

Im Folgenden sind die Resultate der Temperaturtests sowohl um die Reaktionszeit korrigiert, als auch unkorrigiert aufgeführt.

Kälteerkennungsschwelle

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle der Testung der *Kälteerkennungsschwelle* (*Cold Detection Threshold*, CDT) der fünf Probandengruppen sind in der Tabelle 4.14 dargestellt. Sie sind als Differenz von der Basistemperatur angegeben. Die Tabelle enthält sowohl die um die Reaktionszeit korrigierten Daten, als auch die unkorrigierten Messergebnisse der beidseitigen Bestimmung der *Kälteerkennungsschwelle*.

<i>Kälte-</i> <i>detek-</i> <i>tionssch-</i> <i>welle</i> (°C)	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
CDT re	-1,3±1,0 (-3,85--0,02)	-1,1±0,8 (-3,14--0,29)	-2,0±1,5 (-5,01--0,20)	-2,6±3,8 (-14,96--0,58)	-6,8±4,7 (-12,94--0,86)
	-1,0±0,8 (-3,22--0,15)	-1,5±2,3 (-8,31--0,38)	-2,7±3,9 (-14,51--0,30)	-1,9±1,9 (-6,92--0,04)	-5,8±3,3 (-11,96--1,36)
CDT re unkorr	-1,8±1,0 (-4,40--0,67)	-1,6±0,9 (-3,60--0,70)	-2,6±1,5 (-5,73--0,83)	-3,3±3,8 (-15,57--1,17)	-7,7±5,1 (-14,63--1,53)
	-1,5±0,9 (-3,87--0,53)	-2,0±2,3 (-8,93--0,80)	-3,3±4,0 (-15,23--1,10)	-2,6±1,9 (-7,53--0,83)	-6,7±3,4 (-12,73--2,03)

Tabelle 4.14: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der um die Reaktionszeit korrigierten (CDT) und unkorrigierten (CDT uncorr) Kälte-detektionsschwelle (in °C) der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung.

Der Norm-Mittelwert der *Kälte-detektionsschwelle* liegt für weibliche Probanden bei -1,44 °C und für männlich bei -1,35 °C mit einem Konfidenzintervall von (-4,16 °C - -0,50 °C) für Frauen und (-4,34 °C - -0,50 °C) für Männer (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die korrigierten Ergebnisse der Testung der *Kälte-detektionsschwelle* liegen für die Kontrollen und die HE0-Patienten sehr nahe am Norm-Mittelwert. Mit Ausnahme derer der HE2-Patienten liegen alle durchschnittlichen Messergebnisse im 95%-Konfidenzintervall.

Bezüglich der *Kälte-detektionsschwelle* zeigt sich beidseits ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Probandengruppen (ANOVA: rechts: $p < 0,01$; links: $p = 0,01$). Zusätzlich unterscheidet sich im Post-hoc-Test die Gruppe der HE2-Patienten signifikant von den Patienten mit HE0, mHE sowie der Kontrollgruppe für die rechte Hand (*Scheffé*: HE2 vs. HE0: $p < 0,01$; HE2 vs. mHE: $p = 0,02$; HE2 vs. HE1: $p = 0,06$; HE2 vs. Kontrollen: $p < 0,01$). Der zugehörige Graph ist in der Abbildung 4.5a dargestellt. Linksseitig ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den HE2-Patienten und den HE0-Patienten sowie der Kontrollgruppe (*Scheffé*: HE2 vs. HE0: $p < 0,05$; HE2 vs. mHE: $p = 0,27$; HE2 vs. HE1: $p = 0,10$; HE2 vs. Kontrollen: $p = 0,02$; nicht abgebildet). Weiterhin konnte beidseits eine signifikante positive Korrelation zwischen der CFF als etablierte Methode zur Graduierung der HE und der *Kälte-detektionsschwelle* festgestellt werden (rechts: $R = 0,53$, $p < 0,01$; links: $R = 0,41$, $p = 0,04$). Dieser Zusammenhang ist für die rechte Hand in der Abbildung 4.5b graphisch dargestellt. Es bleibt anzumerken, dass keine signifikanten Effekte zwischen der *Kälte-detektionsschwelle* und dem Ammoniak-Blutspiegel der Patienten existieren.

Zusammenfassend folgt, dass die Kälte-detektion bei HE-Patienten vermindert ist.

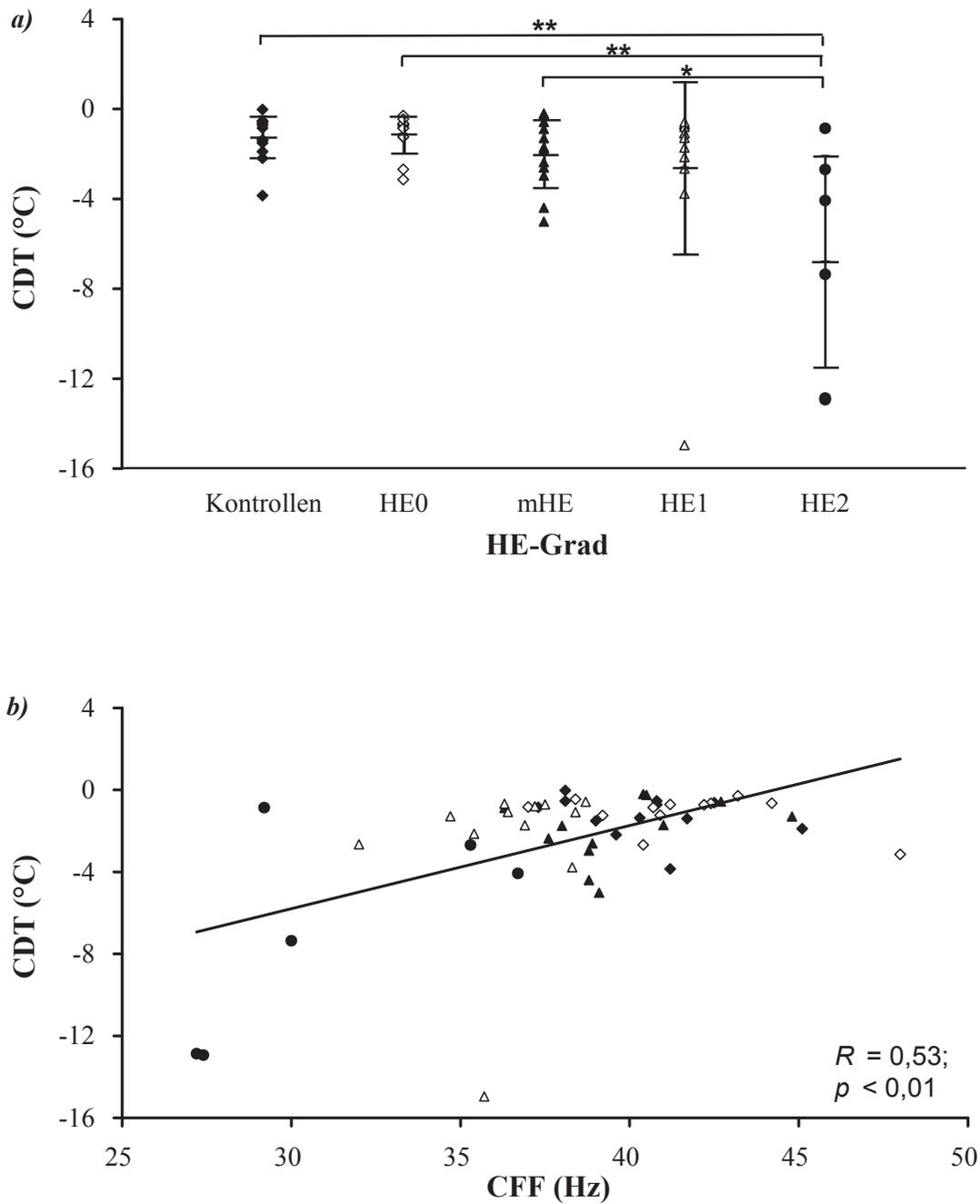


Abbildung 4.5: Rechte Hand: a) Gruppenvergleich (ANOVA): HE-Grade versus Kälteerkennungsschwelle (CDT). Es ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit $p < 0,01$ (Unterschiede zwischen den Einzelgruppen: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$);

b) Signifikante positive Korrelation der Kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der CDT; $R = 0,53$, $p < 0,01$ (Symbole entsprechend 4.4.a).

Wärmedetektionsschwelle

Die Ergebnisse der Messung der *Wärmedetektionsschwelle* (*Warm Detection Threshold*, WDT) sind analog zu denen der *Kältedetektionsschwelle* in der Tabelle 4.15 dargestellt.

<i>Wärmedetektionsschwelle</i> (°C)	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
WDT re	3,1±2,3 (0,47-9,49)	3,0±2,1 (0,62-8,68)	3,9±2,7 (0,77-10,15)	4,3±2,6 (1,24-10,74)	6,0±3,1 (2,70-11,83)
	2,8±1,5 (0,64-6,66)	2,7±1,4 (0,91-5,13)	2,7±2,7 (0,80-10,71)	3,3±1,8 (1,64-7,12)	5,7±3,9 (1,96-13,40)
WDT unkorrr re	3,6±2,4 (1,10-10,07)	3,5±2,1 (1,20-9,07)	4,5±2,7 (1,47-10,60)	4,9±2,5 (1,77-11,27)	6,9±2,7 (3,37-11,83)
	3,3±1,5 (1,27-6,97)	3,2±1,4 (1,33-5,60)	3,3±2,7 (1,50-11,43)	3,9±1,7 (2,17-7,73)	6,6±3,6 (2,90-13,40)

Tabelle 4.15: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der um die Reaktionszeit korrigierten (WDT) und unkorrigierten (WDT unkorrr) *Wärmedetektionsschwelle* (in °C) der einzelnen Probandengruppen als Teil der *Quantitativen Sensorischen Testung*.

Die Normwerte liegen bei einem Mittelwert von 2,01 °C und einem 95%-Vertrauensintervall von (0,78 °C - 5,18 °C) für weibliche Probanden beziehungsweise bei 2,08° C und (0,71 °C - 6,12 °C) für männliche Probanden (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten (korrigierten) Ergebnisse liegen im Schnitt innerhalb des Vertrauensintervalls, jedoch über den Norm-Mittelwerten für männliche und weibliche Probanden. Eine Ausnahme bilden die für die HE2-Gruppe ermittelten Ergebnisse der WDT, welche zwar innerhalb des Konfidenzintervalls für männliche Probanden, nicht jedoch in dem für weibliche liegen.

Der Vergleich zwischen den HE-Gruppen (ANOVA: rechts: $p = 0,20$; links: $p = 0,09$) und die Korrelation mit der CFF (rechts: $R = -0,23$, $p = 0,09$; links: $R = -0,23$, $p = 0,10$) zeigten beidseits keine signifikanten Effekte. Ebenso ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der *Wärmedetektionsschwelle* und dem Ammoniak-Blutspiegel (rechts: $R = 0,25$, $p = 0,07$; links: $R = -0,06$, $p = 0,67$).

Zusammenfassend ist die *Wärmedetektion* bei HE-Patienten unverändert.

Thermische Unterschiedsschwelle

Die Tabelle 4.16 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle der Messergebnisse der *Thermischen Unterschiedsschwelle* (*Thermal Sensory Limen*, TSL). Es sind die um die Reaktionszeit korrigierten Daten sowie die unkorrigierten Ergebnisse für beide Hände angegeben.

<i>Thermische Unterschiedsschwelle (°C)</i>		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
TSL	re	4,5±2,6 (1,92-11,60)	5,4±3,6 (1,85-12,51)	5,5±3,0 (1,93-12,11)	7,9±6,3 (3,14-24,25)	17,7±10,0 (5,16-36,34)
	li	4,5±2,3 (2,44-11,69)	5,0±2,7 (2,32-11,91)	5,1±4,9 (2,06-20,21)	6,8±4,0 (2,67-17,50)	16,5±9,6 (4,30-31,81)
TSL unkorrr	re	5,5±2,7 (2,55-12,19)	6,4±3,6 (2,34-12,90)	6,6±3,0 (2,56-12,83)	9,3±6,3 (3,71-24,78)	19,5±10,5 (5,83-37,60)
	li	5,5±2,3 (2,81-12,00)	6,0±2,7 (2,74-12,38)	6,3±4,9 (2,55-20,93)	8,1±4,0 (3,31-18,11)	18,3±9,4 (5,24-32,58)

Table 4.16: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der um die Reaktionszeit korrigierten (TSL) und unkorrigierten (TSL unkorrr) Thermischen Unterschiedsschwelle (in °C) der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung.

Die Normwerte der *Thermischen Unterschiedsschwelle* liegen bei einem Mittelwert von 3,22 °C und einem 95%-Vertrauensintervall von (1,05 °C - 9,87 °C) bei Frauen sowie einem Mittelwert von 3,05 °C und einem Intervall von (0,85 °C - 10,88 °C) bei Männern (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die korrigierten Ergebnisse der Messung der *Thermischen Unterschiedsschwelle* liegen im Schnitt über den Norm-Mittelwerten. Mit Ausnahme der HE2-Patienten liegen jedoch alle Ergebnisse innerhalb der Vertrauensintervalle.

Im Gruppenvergleich zeigt sich ein signifikanter Effekt (ANOVA: beidseits: $p < 0,01$), wobei die HE2-Gruppe höhere Schwellen aufweist, als die übrigen Gruppen (*Scheffé*: rechts: HE2 vs. HE0: $p < 0,01$; HE2 vs. mHE: $p < 0,01$; HE2 vs. HE1: $p = 0,02$; HE2 vs. Kontrollen: $p < 0,01$; links: HE2 vs. HE0: $p < 0,01$; HE2 vs. mHE: $p < 0,01$; HE2 vs. HE1: $p < 0,01$; HE2 vs. Kontrollen: $p < 0,01$). Außerdem konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen der CFF und der *Thermischen Unterschiedsschwelle* festgestellt werden (rechts: $R = -0,58$, $p < 0,01$; links: $R = -0,50$, $p < 0,01$). Die zugehörigen Graphen sind für die rechte Hand in der Abbildung 4.6 dargestellt. Zusätzlich zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Ammoniak-Blutspiegel der Patienten und der *Thermischen Unterschiedsschwelle*, allerdings nur rechtsseitig (rechts: $R = 0,45$, $p < 0,01$; links: $R = 0,15$, $p = 0,29$).

Es lässt sich festhalten, dass die *Thermische Unterschiedsschwelle* bei HE-Patienten erhöht ist.

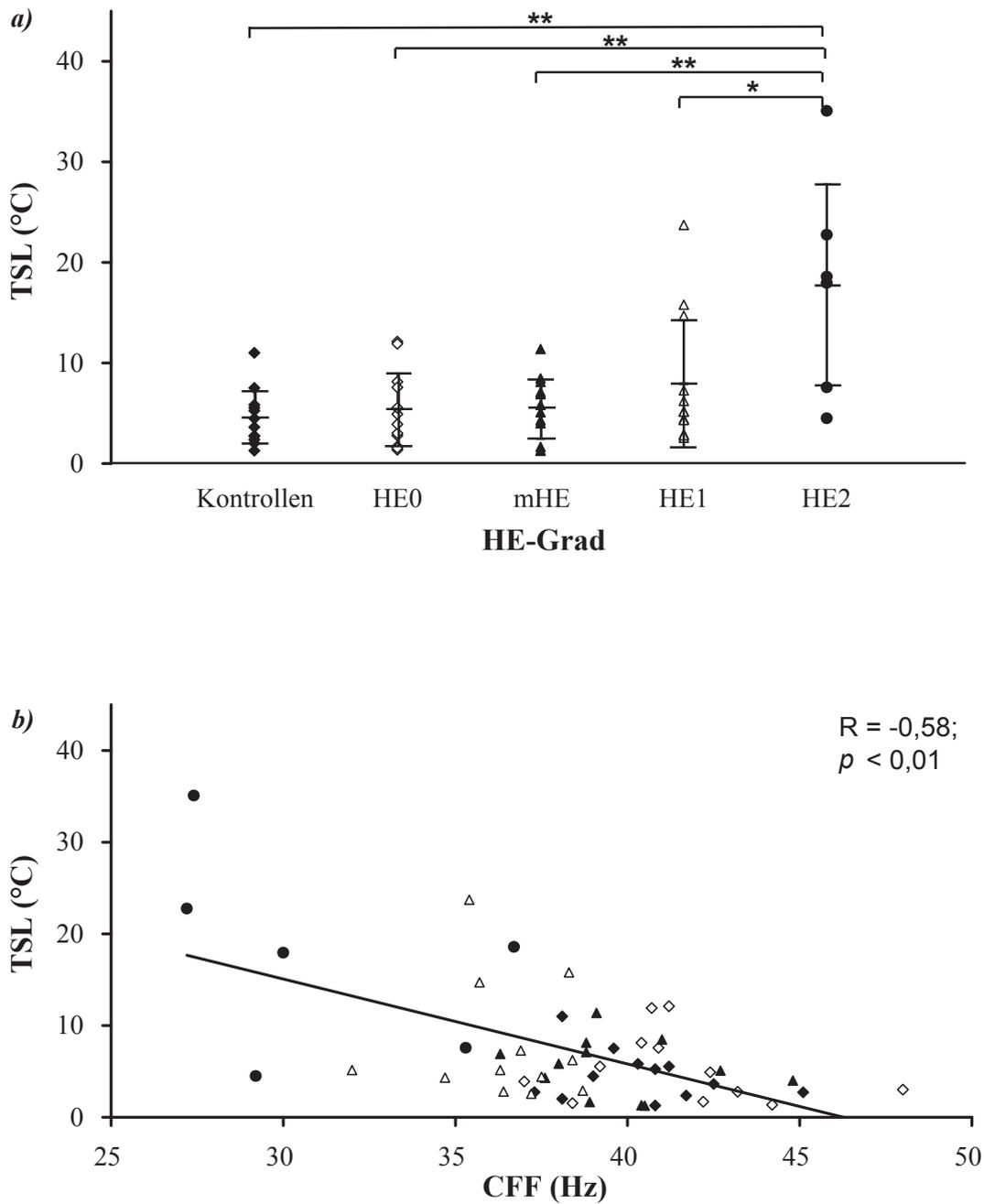


Abbildung 4.6: Rechte Hand: a) Gruppenvergleich (ANOVA): HE-Grade versus Thermische Unterschiedsschwelle (TSL). Es ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit $p < 0,01$ (Unterschiede zwischen den Einzelgruppen: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$);

b) Signifikante negative Korrelation der Kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der TSL; $R = -0,58$, $p < 0,01$ (Symbole entsprechend 4.6.a).

Paradoxe Hitzeempfindung

Paradoxe Hitzeempfindungen (Paradoxical Heat Sensation, PHS) wurden nur vereinzelt festgestellt. In der HE0-Gruppe wurde bei einem Patienten eine PHS rechtsseitig festgestellt. Ein Patient aus der mHE-Gruppe zeigte zwei PHS linksseitig. In der HE1-Gruppe wurden bei einem Patienten zwei PHS linksseitig gemessen sowie bei einem weiteren Patienten zwei PHS rechtsseitig und drei PHS linksseitig. Ein Patient mit einer HE2 zeigte eine PHS rechtsseitig, ein anderer zwei PHS linksseitig und ein weiterer jeweils zwei PHS rechts- und linksseitig. In der Kontrollgruppe traten keine PHS auf.

Kälte- und Hitzeschmerzschnellen

Die Messwerte der *Kälte- und Hitzeschmerzschnellen (Cold Pain Threshold, CDT; Heat Pain Threshold, HPT)* werden als Differenz von dem Nullpunkt angegeben. Die Ergebnisse der Messungen sind in den Tabellen 4.17 beziehungsweise 4.18 aufgelistet, sowohl um die Reaktionszeiten korrigiert als auch unkorrigiert.

Kälte- schmerz- schwelle (°C)	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2	
CPT	re	7,3±7,7 (-4,45-23,46)	8,8±11,2 (-4,54-26,99)	14,3±7,7 (1,06-26,32)	10,0±11,7 (-3,92-27,85)	10,3±14,9 (-4,23-30,34)
	li	12,8±9,3 (-4,35-27,26)	10,7±11,9 (-4,50-28,96)	17,1±9,6 (2,04-29,53)	11,0±13,4 (-4,57-31,27)	10,8±14,2 (-4,23-30,14)
CPT unkorr	re	6,8±7,7 (-5,03-22,87)	8,3±11,2 (-5,10-26,50)	13,7±7,7 (0,40-25,87)	9,3±11,7 (-4,53-27,07)	9,4±15,2 (-5,07-29,40)
	li	12,3±9,2 (-5,00-26,80)	10,2±12,0 (-5,10-28,47)	16,5±9,6 (1,63-28,90)	10,3±13,5 (-5,10-30,70)	9,9±14,5 (-5,03-29,20)

Tabelle 4.17: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der um die Reaktionszeit korrigierten (CPT) und unkorrigierten (CPT unkorrr) Kälteschmerzschnelle (in °C) der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung.

<i>Hitzeschmerzschwelle</i> (°C)		Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
HPT	re	42,6±4,0 (35,17-48,38)	44,6±3,6 (37,94-49,07)	43,6±3,4 (36,43-48,21)	44,5±4,6 (35,65-48,65)	43,7±4,5 (36,36-48,43)
	li	41,5±4,0 (35,14-49,58)	43,8±3,2 (36,11-47,87)	41,7±4,1 (35,40-47,37)	44,0±3,7 (38,48-49,44)	43,8±4,6 (34,76-48,37)
HPT unkorr	re	43,1±4,0 (35,80-48,93)	45,1±3,6 (38,43-49,60)	44,2±3,4 (37,10-48,87)	45,1±4,5 (36,43-49,33)	44,6±4,3 (37,30-48,83)
	li	42,0±4,0 (35,77-50,23)	44,3±3,2 (36,60-48,40)	42,3±4,1 (35,93-48,03)	44,6±3,7 (39,27-49,97)	44,7±4,5 (35,70-49,03)

Tabelle 4.18: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der um die Reaktionszeit korrigierten (HPT) und unkorrigierten (HPT unkorrr) Hitzeschmerzschwelle (in °C) der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung.

Der Normwert der CPT liegt bei $10,43 \pm 8,43$ °C für Frauen und bei $7,29 \pm 7,54$ °C für Männer. Die in dieser Studie gemessenen korrigierten Ergebnisse der CPT liegen, abgesehen von dem Durchschnittswert der mHE-Patienten, nahe bei den Norm-Mittelwerten. Die 95%-Konfidenzintervalle erstrecken sich für Frauen über einen Bereich von (0,00 °C - 26,95 °C) und für Männer über (0,00 °C - 22,06 °C; R. Rolke, R. Baron, C. Maier, T. R. Tölle, u. a., 2006). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten durchschnittlichen Ergebnisse liegen ohne Ausnahme in diesem Bereich.

Die Mittelwerte der korrigierten HPT liegen allesamt nahe den Norm-Mittelwerten von $44,06 \pm 3,34$ °C für weibliche und $45,81 \pm 2,92$ °C für männliche Probanden. Ebenso liegen sie vollständig im 95%-Vertrauensintervall von (37,51 °C - 50,00 °C) für Frauen und (40,09 °C - 50,00 °C) für Männer (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Bei beiden Messungen ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (ANOVA: CPT: rechts: $p = 0,61$; links: $p = 0,69$; HPT: rechts: $p = 0,77$; links: $p = 0,40$) und keine signifikanten Korrelationen mit der CFF (CPT: rechts: $R = 0,09$, $p = 0,52$; links: $R = 0,20$, $p = 0,15$; HPT: rechts: $R = -0,10$, $p = 0,47$; links: $R = -0,13$, $p = 0,36$). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Effekte zwischen den thermischen Schmerzschwellen und dem Ammoniak-Blutspiegel (CPT: rechts: $R = -0,04$, $p = 0,79$; links: $R = -0,15$, $p = 0,29$; HPT: rechts: $R = 0,14$, $p = 0,32$; links: $R = 0,08$, $p = 0,59$).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass HE-Patienten unveränderte *Kälte-* und *Hitzeschmerzschwellen* aufweisen.

4.2.4 Mechanische Detektionsschwelle

Die *Mechanische Detektionsschwelle* (*Mechanical Detection Threshold*, MDT) konnte bei einem HE2-Patienten nicht bestimmt werden. Auf Grund des schlechten Allgemeinzustandes war nach der thermischen Testung die Durchführung weiterer QST-Subtests nicht möglich.

Die Ergebnisse einer weiteren HE2-Patientin sind in die folgende Auswertung nicht eingegangen. Diese Patientin hatte extrem erhöhte *Mechanische Detektionsschwellen*, die bei 36,76 mN rechts und 16,00 mN links lagen. Diese Werte lagen außerhalb des Toleranzbereichs für abweichende Testergebnisse, der als das 95%-Konfidenzintervall der Messwerte der entsprechenden Patientengruppe definiert wurde (rechts: 9,4 mN \pm 12,0 mN; links: 5,4 mN \pm 5,0 mN). Da diese Testergebnisse zudem allein einen signifikanten Gruppeneffekt bedingten, der jedoch nicht die Ergebnisse der übrigen HE2-Patienten widerspiegelte, wurden diese aus der Datenanalyse ausgeschlossen und fließen nicht in die Tabelle 4.19 ein, die die Mittelwerte, die Standardabweichung und das Intervall der Messung der MDT enthält.

<i>Mechanische Detektionsschwelle (mN)</i>	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
rechts	1,3 \pm 0,8 (0,18-3,03)	1,9 \pm 2,0 (0,20-3,73)	1,6 \pm 0,9 (0,35-3,25)	0,9 \pm 0,5 (0,22-1,87)	2,5 \pm 1,1 (0,81-4,00)
links	1,0 \pm 0,8 (0,29-3,25)	1,4 \pm 1,6 (0,23-5,66)	1,3 \pm 1,5 (0,23-6,06)	1,1 \pm 0,8 (0,18-2,46)	2,7 \pm 2,4 (0,35-6,50)

Tabelle 4.19: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der Mechanischen Detektionsschwelle (in mN) der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung.

Die Normwerte der *Mechanischen Detektionsschwelle* liegen bei einem Norm-Mittelwert von 1,17 mN für Frauen und 0,9 mN für Männer. Die 95%-Konfidenzintervalle umfassen Bereiche von 0,21 mN bis 6,44 mN für weibliche und 0,18 mN bis 6,53 mN für männliche Probanden (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die im Rahmen der vorliegenden Studie gemessenen Ergebnisse der Kontrollen und der HE1-Patienten liegen nahe den Norm-Mittelwerten und innerhalb der Vertrauensintervalle.

Der Gruppenvergleich (ANOVA: rechts: $p = 0,13$; links: $p = 0,34$) und die Korrelation mit der CFF (rechts: $R = -0,13$, $p = 0,37$; links: $R = -0,19$, $p = 0,17$) zeigten keine signifikanten Effekte. Jedoch ergab sich linksseitig ein signifikanter Effekt zwischen der *Mechanischen*

Detektionsschwelle und dem Ammoniak-Blutspiegel (rechts: $R = 0,24$, $p = 0,08$; links: $R = 0,32$, $p = 0,02$).

Zusammenfassend ist die *Mechanische Detektionsschwelle* bei HE-Patienten nicht verändert.

4.2.5 Mechanische Schmerzschwelle

Die *Mechanische Schmerzschwelle* (*Mechanical Pain Threshold*, MPT) konnte bei einem Patienten mit einer HE2 aus oben ausgeführten Gründen nicht erhoben werden. Die durchschnittlichen Ergebnisse der Probandengruppen sind in der Tabelle 4.20 aufgeführt.

MPT (mN)	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
Re	56,5±34,0 (11,31-103,97)	72,9±59,7 (14,93-207,94)	46,0±33,8 (5,66-137,19)	44,2±34,4 (5,66-119,43)	86,2±65,6 (12,13-181,02)
Li	46,6±46,6 (13,93-157,59)	127,3±151,2 (13,93-512,00)	63,4±53,3 (5,66-168,90)	32,6±26,8 (9,19-111,43)	123,1±148,0 (17,15-415,87)

Tabelle 4.20: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der Mechanischen Schmerzschwelle (MPT; in mN) der rechten (re) und der linken (li) Hand der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung.

Die Norm-Mittelwerte der *Mechanischen Schmerzschwelle* betragen 71 mN für weibliche und 116 mN für männliche Probanden. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Mittelwerte liegen größtenteils entfernt dieser Normwerte, jedoch allesamt innerhalb der 95%-Vertrauensintervallen von (15,2 mN – 332 mN) für Frauen und (25,8 mN – 526 mN) für Männer (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Effekte bezüglich der *Mechanischen Schmerzschwelle* (ANOVA: rechts: $p = 0,32$; links: $p = 0,10$). Ebenso ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der *Mechanischen Schmerzschwelle* und der CFF (rechts: $R = -0,25$, $p = 0,07$; links: $R = -0,19$, $p = 0,19$). Linksseitig zeigte sich allerdings eine signifikante positive Korrelation mit dem Ammoniak-Blutspiegel der untersuchten Probanden (rechts: $R = 0,17$, $p = 0,23$; links: $R = 0,30$, $p = 0,03$).

Es lässt sich zusammenfassen, dass die *Mechanische Schmerzschwelle* bei HE-Patienten nicht verändert ist.

4.2.6 Reiz/Antwort-Kurve der mechanischen Schmerzsensitivität und Allodynie

Die *Mechanische Schmerzsensitivität* (*Mechanical Pain Sensitivity*, MPS) und ein Messwert für die *Allodynie* (ALL) konnten bei einer Patientin mit einer HE ersten Grades und bei zwei Patienten mit einer HE zweiten Grades nicht bestimmt werden. Auf Grund der Beeinträchtigung der Blutgerinnung dieser Patienten kam es durch die häufige Applikation der stumpfen Nadelstiche zur Ausbildung kleiner Hämatome auf dem Handrücken, sodass die Testung bereits nach wenigen Stimuli abgebrochen werden musste.

Sowohl die MPS als auch die ALL werden an Hand einer numerischen Rating-Skala bestimmt (siehe Kapitel 3.2.4). Entsprechend werden die Messergebnisse ohne Einheit angegeben. Die Ergebnisse der *Reiz/Antwort-Kurve der mechanischen Schmerzsensitivität* sind im Einzelnen in der Tabelle 4.21 dargestellt.

MPS	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
rechts	1,5±2,0 (0,01-6,17)	5,1±7,3 (0,00-21,22)	2,4±3,5 (0,00-11,65)	1,7±1,9 (0,00-7,29)	3,7±4,4 (0,09-11,17)
links	1,4±1,8 (0,04-5,24)	4,7±6,8 (0,00-18,44)	2,1±3,3 (0,00-12,26)	2,3±4,1 (0,04-15,11)	2,9±2,1 (0,28-6,23)

Tabelle 4.21: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der Reiz/Antwort-Kurve der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung. Die Messwerte wurden an Hand einer numerischen Rating-Skala erhoben und werden ohne Einheit angegeben.

Die hier gemessenen durchschnittlichen Ergebnisse liegen insgesamt über den Norm-Mittelwerten von 0,63 bei Frauen und 0,50 bei Männern. Abgesehen von den Ergebnissen der HE0-Gruppe liegen sie in den 95%-Vertrauensintervallen von (0,02-4,18) für weibliche und (0,00-4,31) für männliche Probanden (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Bezüglich der *Mechanischen Schmerzsensitivität* zeigten sich keine signifikanten Effekte, weder im Gruppenvergleich (ANOVA: rechts: $p = 0,30$; links: $p = 0,46$), noch in der Korrelation mit der CFF (rechts: $R = 0,07$, $p = 0,63$; links: $R = 0,01$, $p = 0,94$). Weiterhin besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der *Mechanischen Schmerzsensitivität* und dem Ammoniak-Blutspiegel (rechts: $R = -0,04$, $p = 0,79$; links: $R = -0,11$, $p = 0,46$).

Insgesamt ist die Sensitivität für mechanische Schmerzreize bei HE-Patienten nicht verändert.

Eine *Allodynie* wurde in der HE0-, der HE1- und der Kontrollgruppe nicht gemessen. Bei einem Patienten mit einer mHE wurde eine *Allodynie* festgestellt ($ALL = 0,03$) und ebenso bei einem Patienten mit HE2 ($ALL = 0,06$). Das Auftreten der *Allodynie* ist pathologisch.

4.2.7 *Wind-up Ratio*

Die *Wind-up Ratio* (WUR) stellt den Vergleich der Schmerzstärke eines einzelnen Reizes mit der einer Serie von zehn Nadelreizen dar. Hierbei wird aus der numerischen Beurteilung der Reizserie und der des Einzelreizes ein Quotient gebildet. Ein Ergebnis für die *Wind-up Ratio* kann also nur dann berechnet werden, wenn der Einzelreiz einen schmerzhaften Charakter hat und demnach mit einem Zahlenwert größer Null bewertet wird. Dies hatte zur Konsequenz, dass die *Wind-up Ratio* bei einem Kontrollprobanden, zwei Patienten mit einer HE0, zwei Patienten mit einer mHE, zwei Patienten mit einer HE1 und zwei Patienten mit einer HE2 nicht ermittelt werden konnte, da diese den Einzelreiz nicht als schmerzhaft empfanden. Insgesamt konnte die *Wind-up Ratio* bei $n = 45$ Probanden bestimmt werden. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle der Einzelgruppen sind in der Tabelle 4.22 aufgeführt. Da die *Wind-up Ratio* an Hand einer numerischen Rating-Skala entsteht, wird sie ohne Einheit angegeben.

<i>Wind-up Ratio</i>	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
rechts	4,6±7,5 (1,25-28,00)	1,5±0,3 (1,00-2,00)	2,0±0,6 (1,14-3,31)	3,5±2,4 (1,56-9,00)	2,1±0,9 (1,20-3,04)
links	2,3±0,7 (1,05-3,25)	1,7±0,5 (1,05-3,00)	2,0±0,9 (1,17-4,30)	2,3±0,6 (1,00-3,20)	1,3±0,3 (1,00-1,75)

Tabelle 4.22: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der *Wind-up Ratio* der einzelnen Probandengruppen als Teil der *Quantitativen Sensorischen Testung*. Die Messwerte wurden an Hand einer numerischen Rating-Skala erhoben und werden ohne Einheit angegeben.

Die durchschnittlichen Ergebnisse der mHE-Gruppe liegen nahe den Norm-Mittelwerten von 2,24 für männliche und 1,97 für weibliche Probanden. Alle Mittelwerte liegen in den 95%-Konfidenzintervallen von (0,71-7,09) für Frauen und (0,72-5,42) für Männer (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied der *Wind-up Ratio* (ANOVA: rechts: $p = 0,42$; links: $p = 0,07$). Ebenso ergab sich keine signifikante Korrelation mit der CFF (rechts: $R = -0,14$, $p = 0,37$; links: $R = 0,12$, $p = 0,44$) oder dem Ammoniak-Blutspiegel der Probanden (rechts: $R = -0,03$, $p = 0,85$; links: $R = -0,20$, $p = 0,19$).

Schließlich ist die *Wind-up Ratio* bei HE-Patienten unverändert.

4.2.8 *Vibrationsschwelle*

Die *Vibrationsschwelle* (*Vibration Detection Threshold*, VDT) konnte außer bei einem HE2-Patienten bei allen Probanden bestimmt werden. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle der Einzelgruppen sind in der Tabelle 4.23 aufgelistet.

<i>Vibrations- schwelle (/8)</i>	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
rechts	7,1±0,8 (5,17-8,00)	6,9±0,6 (6,00-8,00)	6,8±0,6 (5,83-8,00)	7,1±0,9 (5,33-8,00)	6,8±0,3 (6,33-7,17)
links	7,0±0,8 (5,50-8,00)	6,9±0,4 (6,33-8,00)	6,8±0,6 (6,00-8,00)	7,0±0,8 (6,00-8,00)	6,9±0,2 (6,67-7,17)

Tabelle 4.23: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der *Vibrationsschwelle* (VDT; in /8) der einzelnen Probandengruppen als Teil der *Quantitativen Sensorischen Testung*.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie gemessenen Mittelwerte der *Vibrationsschwelle* liegen unter den Norm-Mittelwerten von $7,77 \pm 0,39 / 8$ für weibliche beziehungsweise $7,57 \pm 0,51 / 8$ für männliche Probanden. Die der HE0-, der mHE- und der HE2-Gruppen liegen unterhalb des 95%-Konfidenzintervalls für Frauen ($6,99 / 8 - 8,00 / 8$). Jedoch liegen die Mittelwerte allesamt im Vertrauensintervall für männliche Probanden, das sich über einen Bereich von ($6,57 / 8 - 8,00 / 8$) erstreckt (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Auch dieser Subtest der QST zeigte keine signifikanten Effekte, weder im Gruppenvergleich (ANOVA: rechts: $p = 0,84$; links: $p = 0,95$), noch in der Korrelation mit der CFF (rechts: $R = 0,08$, $p = 0,58$; links: $R = -0,01$, $p = 0,95$) oder mit dem Ammoniak-Blutspiegel (rechts: $R = -0,07$, $p = 0,62$; links: $R = 0,07$, $p = 0,64$).

Es lässt sich festhalten, dass die Vibrationswahrnehmung im Rahmen der HE unverändert ist.

4.2.9 *Druckschmerzschwelle*

Die *Druckschmerzschwelle* (*Pressure Pain Threshold*, PPT) konnte bei allen Probanden mit Ausnahme eines Patienten mit einer HE zweiten Grades getestet werden. Die Messergebnisse der einzelnen Gruppen sind in der Tabelle 4.24 aufgeführt.

Druck- schmerz- schwelle (kPa)	Kontrollen	HE0	mHE	HE1	HE2
rechts	614,8±213,8 (363-1079)	549,8±163,9 (330-909)	522,0±163,0 (317-824)	618,6±205,1 (196-1102)	593,8±129,2 (422-814)
links	622,7±213,4 (330-1079)	553,9±166,0 (340-818)	507,1±110,4 (281-693)	570,3±162,7 (425-863)	582,8±175,5 (412-860)

Tabelle 4.24: Mittelwerte, Standardabweichung, Intervall der Druckschmerzschwelle (in kPa) der einzelnen Probandengruppen als Teil der Quantitativen Sensorischen Testung.

Allein die Ergebnisse der mHE-Gruppe liegen im Schnitt nahe an dem Norm-Mittelwert der männlichen Probanden (516 kPa), jedoch über dem der weiblichen (441 kPa). Alle liegen im Rahmen der 95%-Konfidenzintervalle für Frauen (263 kPa – 740 kPa) und Männer (281 kPa – 947 kPa; R. Rolke, R. Baron, C. Maier, T. R. Tölle, u. a., 2006).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den HE-Gruppen bezüglich der *Druckschmerzschwelle* (ANOVA: rechts: $p = 0,69$; links: $p = 0,62$). Ebenso ergab sich keine signifikante Korrelation mit der CFF (rechts: $R = -0,15$, $p = 0,27$; links: $R = -0,17$, $p = 0,23$) oder dem Ammoniak-Blutspiegel der Probanden (rechts: $R = 0,02$, $p = 0,87$; links: $R = 0,17$, $p = 0,23$).

Zusammenfassend ist die *Druckschmerzschwelle* bei HE-Patienten nicht verändert.

4.3 Partielle Korrelation: Korrektur der Aufmerksamkeitsdefizite

Als Haupteffekte dieser Arbeit ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der *Kritischen Flimmerfrequenz* (CFF) und der *Kälte-detektionsschwelle* (CDT; rechts: $R = 0,52$, $p < 0,01$; links: $R = 0,41$; $p < 0,01$) beziehungsweise der *Thermischen Unterschiedsschwelle* (TSL; rechts: $R = -0,58$, $p < 0,01$; links: $R = -0,50$; $p < 0,01$; siehe Kapitel 4.2.3). Die Ergebnisse beider thermischer Tests sind zuvor um die Reaktionszeit korrigiert worden (siehe Kapitel 4.2.3). Um herauszufinden, inwiefern diese Ergebnisse spezifisch für die Temperaturempfindung sind beziehungsweise inwieweit ein Aufmerksamkeitsdefizit zu diesen Veränderungen führt, wurde eine partielle Korrelation durchgeführt. Hierbei wurden diese signifikanten Korrelationen um eine Variable der Daueraufmerksamkeit korrigiert, nämlich den Prozentrang der Variablen „Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““ des *Cognitrone*-Subtests des *Wiener Testsystems*.

Nach der Korrektur der genannten Korrelationen um diese Kontrollvariable zeigten sich nicht länger signifikante Effekte zwischen der CFF und der CDT (rechts: $R = 0,17$, $p = 0,24$; links: $R = 0,25$; $p = 0,08$) beziehungsweise der TSL (rechts: $R = -0,23$, $p = 0,11$; links: $R = -0,31$; $p = 0,12$).

Insgesamt sind die in Kapitel 4.2.3 dargestellten signifikanten Korrelationen zwischen der CFF und der CDT beziehungsweise der TSL nach der Korrektur um eine Variable der Daueraufmerksamkeit nicht länger signifikant.

4.4 Veränderungen der *Quantitativen Sensorischen Testung* in Abhängigkeit vom *Child-Pugh-Score*

Um zu ermitteln, inwiefern eine Dekompensation der Leberzirrhose zu Veränderungen der QST führt, wurden die getesteten Patienten mit Leberzirrhose entsprechend des *Child-Pugh-Scores* in Gruppen eingeteilt und mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Unterschiede bezüglich der QST untersucht. Es zeigten sich allein signifikante Effekte der *Kälteschmerzschwelle* linksseitig ($p = 0,04$) und der *Mechanischen Schmerzsensitivität* rechtsseitig ($p = 0,03$). Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind im Detail in der Tabelle 4.25 aufgeführt.

Zusammenfassend verändern sich die Ergebnisse der QST (von einseitigen Veränderungen der *Kälteschmerzschwelle* und der *Mechanischen Schmerzsensitivität* abgesehen) nicht mit abnehmender Leberfunktion. Insbesondere zeigen sich keine Effekte für die *Kälteerkennungsschwelle* und die *Thermische Unterschiedsschwelle*, für die signifikante Gruppeneffekte bezüglich der HE-Schwere nachgewiesen wurden.

QST-Subtest	CDT re	CDT li	WDT re	WDT li	TSL re	TSL li	PHS re	PHS li	CPT re	CPT li
p	0,63	0,33	0,51	0,78	0,37	0,34	0,41	0,10	0,12	0,04

QST-Subtest	HPT re	HPT li	MDT re	MDT li	MPT re	MPT li	MPS re	MPS li	ALL re	ALL li
p	0,07	0,09	0,56	0,44	0,88	0,11	0,03	0,16	0,20	0,80

QST-Subtest	WUR re	WUR li	VDT re	VDT li	PPT re	PPT li
p	0,36	0,40	0,27	0,14	0,72	0,27

Tabelle 4.25: Varianzanalyse (ANOVA) der Einzeltests der QST versus Child-Pugh-Score. Es ergaben sich signifikante Gruppeneffekte für die Kälteschmerzschwelle links (CPT li; $p=0,04$) und die Mechanische Schmerzsensitivität rechts (MPT re; $p=0,003$). Die übrigen Subtests der QST verfehlten das Signifikanzniveau. (p : Korrelationskoeffizient; re: rechts, li: links; CDT: Kälteerkennungsschwelle, WDT: Wärmedetektionsschwelle, TSL: Thermische Unterschiedsschwelle, PHS: Paradoxe Hitzeempfindung, CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, MDT: Mechanische Detektionsschwelle, MPT: Mechanische Schmerzschwelle, MPS: Mechanische Schmerzsensitivität, ALL: Allodynie, WUR: Wind-up Ratio, VDT: Vibrationsschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle).

4.5 Vergleich der Laserschmerzschwelle mit der Hitzeschmerzschwelle

Bei einer Subgruppe der Probanden wurde die Laserschmerzschwelle (LPT) bestimmt und mit der Hitzeschmerzschwelle (HPT) verglichen, die im Rahmen der *Quantitativen Sensorischen Testung* erhoben wurde.

Bei insgesamt 21 Probanden wurde sowohl die LPT als auch die HPT bestimmt, sodass 21 vollständige Datensätze vorliegen. Bei jeweils zehn Probanden wurde entweder die LPT oder die HPT erhoben. Diese Daten wurden, sofern HE-Grad, das Alter und wenn möglich das Geschlecht übereinstimmten, zusammengefasst, sodass insgesamt 31 Datensätze entstanden. Die genaue Verteilung über die HE-Grade kann der Tabelle 4.26 entnommen werden. In der vorliegenden Auswertung sind die Patienten mit einer HE1 und einer HE2 in eine gemeinsame Gruppe der klinisch manifesten HE (*overt HE*, oHE) eingeteilt worden. Diese Gruppe enthält eine HE2-Patientin, von der ein vollständiger Datensatz vorliegt, die übrigen Patienten litten unter einer HE1.

Die Alters- und die Geschlechtsverteilung der Probanden ist in der Tabelle 4.27 aufgeführt.

Die Probanden, bei denen allein die LPT bestimmt wurden, sind nicht in die Beschreibung der Untersuchungspopulation in Kapitel 4.1 einbezogen. Sie durchliefen aber dieselben Eingangsuntersuchungen und Graduierungsmethoden und wurden nach denselben Ausschlusskriterien beurteilt.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse resultieren nur aus der Testung der genannten Subgruppe. Dies gilt sowohl für die LPT als auch für die HPT. Es ist zu beachten, dass auch die *Kritische Flimmerfrequenz* für diese Subgruppe gesondert untersucht wurde.

	LPT + HPT	LPT allein	HPT allein	Datensätze zusammengefasst	Probanden gesamt
Kontrollen	6	2	2	8	10
HE0	8	0	0	8	8
mHE	1	6	6	7	13
oHE	6	2	2	8	10
Gesamt	21	10	10	31	41

Tabelle 4.26: Datensätze zum Vergleich der Laserschmerzschwelle mit der Hitzeschmerzschwelle: Von 21 Probanden liegen vollständige Datensätze vor. Bei jeweils 10 Probanden wurde entweder die LPT oder die HPT bestimmt. Diese Daten wurden nach HE-Grad, Alter und wenn möglich nach Geschlecht zu insgesamt 10 Datensätzen zusammengefasst. So entstanden insgesamt 31 Datensätze (Datensätze zusammengefasst). Insgesamt wurden 41 Probanden für die vorliegende Auswertung bezüglich der LPT und/oder der HPT getestet (Probanden gesamt).

	Gruppenstärke	Alter (Jahre)			Geschlecht (m/w)
		Mittelwert	Standardabweichung	Intervall	
Kontrollen	10	61,6	8,1	47-74	5/5
HE0	8	59,8	8,6	44-72	5/3
mHE	13	61,1	6,2	52-69	8/5
HE1	10	63,6	8,8	45-78	5/5
Gesamt	41	61,6	8,0	44-78	23/18

Tabelle 4.27: Gruppenstärken, Alter und Geschlecht der Subgruppe zum Vergleich der Laserschmerzschwelle mit der Hitzeschmerzschwelle.

Die Normalverteilung der Ergebnisse der *Laserschmerzschwelle*, der an der Subgruppe erhobenen *Hitzeschmerzschwelle* sowie der CFF konnte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für die Gesamtgruppe und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für die Einzelgruppen nachgewiesen werden. Ebenso konnte mittels Levene-Test Varianzhomogenität für alle genannten Tests gezeigt werden.

Die Durchschnittswerte der CFF, der LPT und der HPT der einzelnen Probandengruppen sowie die Standardabweichung und das Intervall der Messergebnisse sind in den Tabellen 4.28 und 4.29 aufgeführt.

CFF	Mittelwert (Hz)	Standardabweichung (Hz)	Intervall (Hz)
Kontrollen	40,4	2,0	38,1-45,1
HE0	40,4	2,2	37,0-44,2
mHE	40,1	1,4	38,6-42,7
oHE	36,1	3,3	27,2-38,7

Tabelle 4.28: Mittelwerte, Standardabweichung und Intervall der CFF der Subgruppe zum Vergleich der Laserschmerzschwelle mit der Hitzeschmerzschwelle.

	Kontrollen	HE0	mHE	oHE
LPT re (mJ)	224,38±32,06 (175-270)	274,38±48,25 (235-390)	255,71±21,95 (220-295)	304,38±47,40 (250-400)
LPT li (mJ)	220,63±21,71 (180-245)	246,25±38,14 (210-315)	247,14±31,61 (220-320)	288,13±35,26 (220-340)
HPT re (°C)	42,94±3,81 (35,80-48,07)	45,87±3,16 (38,43-49,60)	45,73±2,30 (41,87-48,87)	44,24±4,21 (38,40-49,33)
HPT li (°C)	42,85±4,22 (35,77-50,23)	44,99±3,74 (36,60-48,40)	42,43±4,15 (35,93-48,03)	43,54±3,66 (38,97-48,00)

Tabelle 4.29: Mittelwerte, Standardabweichung und Intervall der Laserschmerzschwelle (LPT, mJ) und der Hitzeschmerzschwelle (HPT, °C) in der Subgruppe.

Es konnte für die CFF mittels ANOVA (*Analysis of Variance*) ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ($p < 0,01$), wobei sich im Post-hoc-Test nach *Scheffé* die Patienten mit einer manifesten HE signifikant von den übrigen Probandengruppen unterschieden (oHE vs. HE0: $p < 0,01$; oHE vs. mHE: $p = 0,02$; oHE vs. Kontrollen: $p < 0,01$). Insgesamt wurde, übereinstimmend mit den Ergebnissen der CFF für die Gesamtgruppe, auch für die Subgruppe mit steigendem HE-Grad eine Reduktion der CFF gezeigt.

Die Abbildung 4.7 zeigt die Zusammenhänge zwischen der LPT und dem HE-Grad für die rechte Hand. Mit Hilfe der ANOVA konnte beidseits ein signifikanter Unterschied zwischen den HE-Gruppen festgestellt werden (beidseits: $p < 0,01$). Weiterhin unterschieden sich die Patienten mit einer manifesten HE von den gesunden Kontrollprobanden (Post-hoc-Test nach *Scheffé*: rechts: oHE vs. Kontrollen: $p < 0,01$; links: oHE vs. Kontrollen: $p < 0,01$), wobei die oHE-Patienten im Schnitt höhere Werte aufwiesen als die Kontrollprobanden. Zusätzlich

konnte eine signifikante negative Korrelation der LPT mit der CFF für die linke Seite nachgewiesen werden ($R = -0,55$, $p = 0,04$), für die rechte Seite lediglich ein Trend ($R = -0,40$, $p = 0,09$).

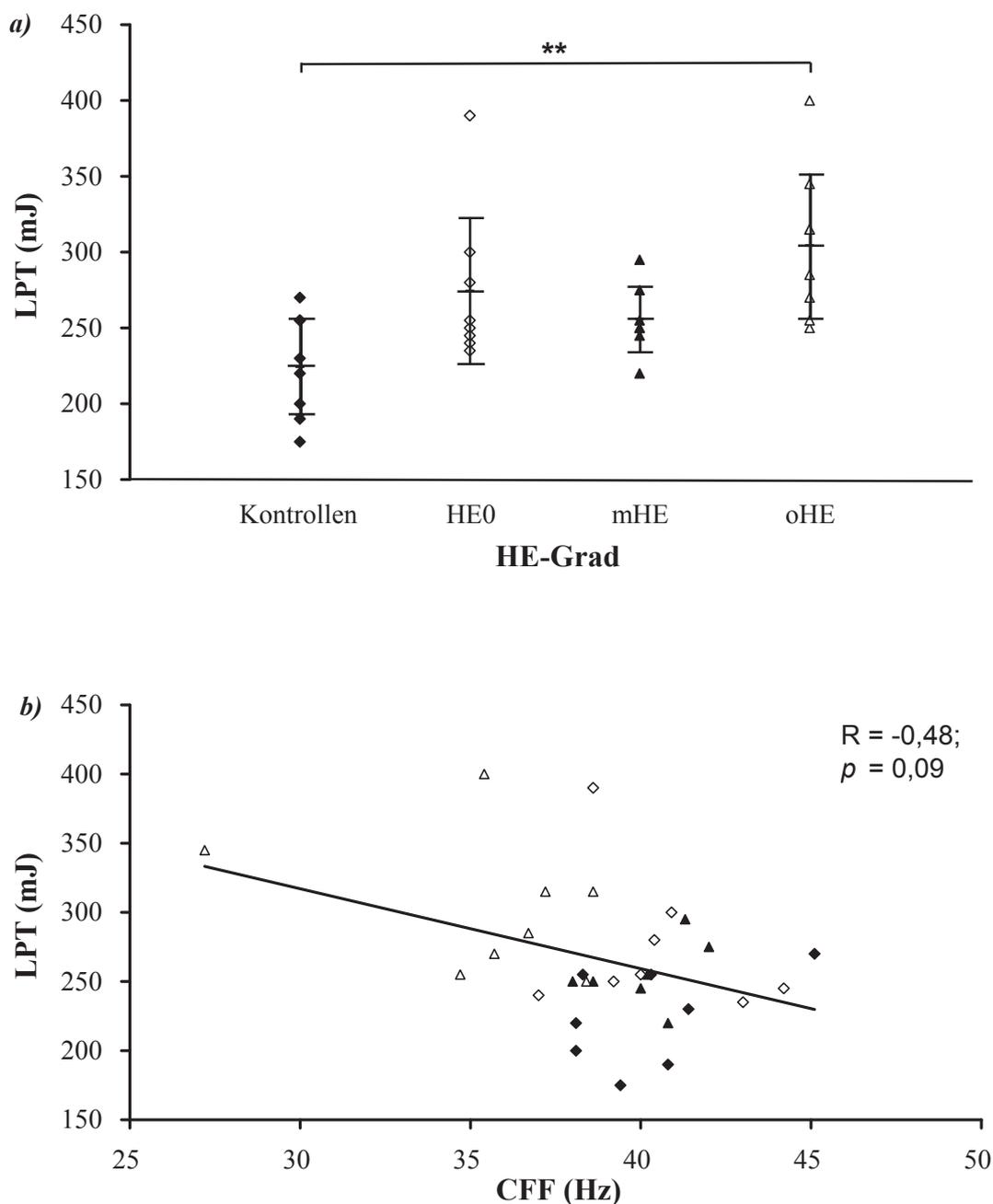


Abbildung 4.7: Rechte Hand: a) Gruppenvergleich (ANOVA): HE-Grade versus Laserschmerzschwelle (LPT). Es ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit $p < 0,01$ (Unterschiede zwischen den Einzelgruppen: **: $p < 0,01$); b) Trend zur negativen Korrelation der Kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der LPT; $R = -0,40$, $p = 0,09$ (Symbole entsprechend 4.8.a).

Die Ergebnisse der HPT werden als Differenz von dem Nullpunkt angegeben. Die vorliegenden Ergebnisse wurden im Gegensatz zu den in Kapitel 4.2.3 dargestellten Ergebnissen der thermischen Testung im Rahmen der QST nicht um die Reaktionszeit korrigiert. Die hier beschriebene Testung dient der Differenzierung eines primären sensorischen Defizits von einer veränderten sensorischen Wahrnehmung auf Grund eines Aufmerksamkeitsdefizits (siehe Kapitel 1.4). Dies ist nur durch einen Vergleich von Daten möglich, die gleichermaßen durch diese Störung beeinflusst wurden, sodass in beiden Fällen die unkorrigierten Datensätze verwendet wurden.

Die durchschnittlichen Messergebnisse der HPT liegen allesamt nahe den Norm-Mittelwerten von $44,06 \pm 3,34$ °C für weibliche und $45,81 \pm 2,92$ °C für männliche Probanden. Ebenso liegen sie im 95%-Vertrauensintervall von (37,51 °C - 50,00 °C) für Frauen und (40,09 °C - 50,00 °C) für Männer (Rolke, Baron, u. a., 2006).

Der Gruppenvergleich über die HE-Grade mittels ANOVA zeigte keine signifikanten Effekte bezüglich der HPT (rechts: $p = 0,37$; links: $p = 0,66$). Ebenso konnte keine signifikante Korrelation mit der CFF festgestellt werden (rechts: $R = -0,10$, $p = 0,60$; links: $R = -0,15$, $p = 0,41$). Dies veranschaulicht die Abbildung 4.8 für die rechte Hand.

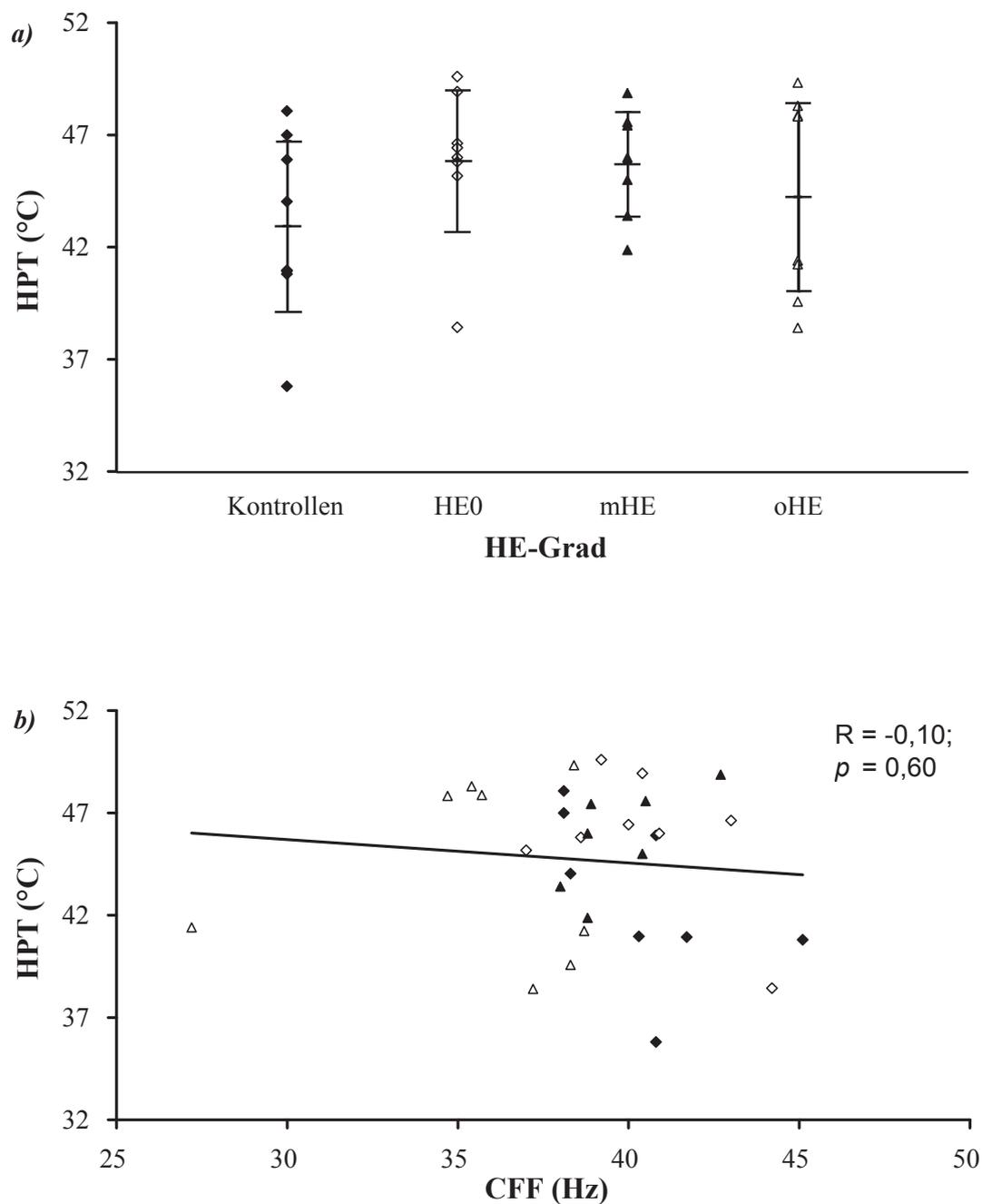


Abbildung 4.8: Rechte Hand: a) Gruppenvergleich (ANOVA): HE-Grade versus Hitzeschmerzschwelle (HPT). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,37$);
 b) Korrelation der Kritischen Flimmerfrequenz (CFF) mit der HPT; $R = -0,10$, $p = 0,60$, nicht signifikant (Symbole entsprechend 4.10.a).

Zusammenfassend ist die LPT bei Patienten mit einer manifesten HE erhöht, wohingegen die HPT bei HE-Patienten unverändert ist.

5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Patienten sowohl mit minimaler als auch mit manifester Ausprägung der *Hepatischen Enzephalopathie* (HE) sowie Patienten mit einer Leberzirrhose ohne Anzeichen einer HE und gesunde Kontrollprobanden auf Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung getestet. Zur Testung der mechanischen und thermischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen wurde die *Quantitative Sensorische Testung* (QST) angewandt. Bei einer Subgruppe von Patienten wurde zudem die Schmerzschwelle durch Laserreize ausgelöst (Laser Pain Threshold, LPT), um die Wahrnehmung sehr kurzer schmerzhafter Reize zu prüfen.

Mit Hilfe der QST wurde festgestellt, dass HE-Patienten keine Veränderung der mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen aufweisen und auch die thermischen Schmerzschwellen unverändert sind. Jedoch konnte bei HE-Patienten eine Erhöhung der *Thermischen Unterschiedsschwelle* (TSL) gezeigt werden. Dies bedeutet, dass sie eine höhere Temperaturdifferenz benötigen, um zwischen Wärme und Kälte unterscheiden zu können. Außerdem nehmen sie Kälte erst bei niedrigeren Temperaturen wahr, wie die Verminderung der *Kälteerkennungsschwelle* (CDT) zeigte. Weiterhin wurde festgestellt, dass die *Laserschmerzschwelle* bei HE-Patienten erhöht ist. Die Wahrnehmung sehr kurzer Schmerzreize ist dementsprechend vermindert. Die nachgewiesenen Veränderungen nehmen mit sinkender CFF zu und konnten speziell bei HE2-Patienten (beziehungsweise bei Patienten mit einer klinisch manifesten HE für die *Laserschmerzschwelle*) nachgewiesen werden, sodass eine Verschlechterung mit zunehmender HE-Schwere anzunehmen ist. Interessanterweise scheint die veränderte thermische Wahrnehmung durch Aufmerksamkeitsdefizite beeinflusst zu sein, wie die Auslöschung der signifikanten Korrelationen durch eine Korrektur um eine Variable der Daueraufmerksamkeit zeigt. Den Einfluss eines Aufmerksamkeitsdefizits auf die sensible Wahrnehmung bei HE unterstreicht auch die verminderte Wahrnehmung sehr kurzer schmerzhafter Reize (LPT) bei regelrechter Wahrnehmung langandauernder (HPT). Somit ist ein Hinweis auf zentrale Veränderungen gegeben, die die sensiblen Ausfälle bedingen, jedoch nicht spezifisch für das somatosensorische System sind. Die festgestellten Veränderungen sind hingegen ebenso vereinbar mit einer Neuropathie der kleinen Nervenfasern (A δ - und C-Fasern; Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008; Scott u. a., 2003), die bei Patienten mit einer Leberzirrhose auftreten kann (Chaudhry u. a., 1999; Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007) und die durch die hier durchgeführte sensible Neurographie nicht ausgeschlossen wird (Cruccu u. a., 2004).

Ebenso ist das gleichzeitige Vorliegen zentraler und peripherer Defekte denkbar. Nachfolgend sollen die vorliegenden Ergebnisse im Einzelnen diskutiert werden.

5.1 Untersuchungspopulation

5.1.1 Probandengruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden 42 Patienten mit einer Leberzirrhose sowie zwölf gesunde Kontrollprobanden untersucht. Eine Untersuchungspopulation von insgesamt 54 Probanden entspricht in etwa den Gruppengrößen anderer Studien an HE-Patienten (Chaudhry u. a., 1999; Weissenborn u. a., 2001). Sie liegt jedoch unter denen von Studien, die an Hand von beispielsweise 156 Patienten (Sharma u. a., 2007) oder 115 Probanden (Kircheis u. a., 2002) neue Methoden zur Diagnose der HE erprobten. Dies war jedoch nicht das Ziel der vorliegenden Arbeit, in der HE-Patienten auf krankheitstypische Ausfälle untersucht wurden, sodass die Größe des hier untersuchten Probandenkollektivs als angemessen angesehen werden kann.

Pro Probandengruppe konnten jeweils zwölf Probanden rekrutiert werden. Eine Ausnahme hiervon bildet die Gruppe der Patienten mit einer HE zweiten Grades (HE2), die nur sechs Patienten umfasst. Hierfür gibt es verschiedene Gründe: Insgesamt leiden weniger Patienten unter einer HE2 als unter einer HE niedrigerer Schweregrade (Kircheis u. a., 2002). Patienten mit einer HE2 wurden stationär aufgenommen und es erfolgte ein sofortiger Therapiebeginn. Insbesondere die Behandlung mit Lactulose machte auf Grund der abführenden Wirkung eine parallele Durchführung der QST oftmals unmöglich. Durch die therapeutischen Maßnahmen verbesserte sich der Zustand der Patienten schnell von einer HE2 auf eine HE1. Weiterhin kamen insbesondere bei den HE2-Patienten die strengen Ausschlusskriterien zum Tragen. Im Speziellen wurden Patienten wegen der Einnahme von Schmerzmedikamenten beziehungsweise von psychoaktiven Substanzen, wegen einer Schädigung der peripheren Nerven und auf Grund einer zu kurzen Dauer der Alkoholkarenz von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Insgesamt ist die niedrige Zahl der HE2-Patienten eine Schwäche der Arbeit. Auf Grund der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der HE2-Patienten und der Aufwändigkeit der Durchführung der QST bei ihnen, kann die Gruppenstärke jedoch für den Untersuchungszeitraum als adäquat betrachtet werden.

Die Alkoholabstinenz war insbesondere bei Patienten mit einer alkoholischen Leberzirrhose wichtig. Deshalb sollte die Karenz mindestens über vier Wochen vor der Studienteilnahme

angedauert haben. Trotzdem waren die Patienten, abgesehen von einem HE2-Patienten, mindestens ein halbes Jahr vor der Teilnahme an der Studie abstinent.

Der Altersdurchschnitt der einzelnen Gruppen ist weitgehend ausgeglichen. Es fällt auf, dass die HE0-Patienten durchschnittlich jünger und die HE2-Patienten älter sind, als der Durchschnitt der übrigen Probandengruppen. Es bestanden jedoch keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen (ANOVA, $p = 0,20$).

Insgesamt wurden Männer und Frauen im Verhältnis 5:4 getestet. Dies entspricht nicht der deutschlandweiten Geschlechterverteilung der Leberzirrhose von 2:1 (Herold, 2008). Allerdings können durch die hier gewählte gleichmäßige Verteilung eventuelle Geschlechtereffekte ausgeglichen werden.

5.1.2 Klinische Daten

Ätiologie der Leberzirrhose

In die vorliegende Studie wurden Patienten mit vielfältigen Krankheitsursachen eingeschlossen. Es wurden Patienten untersucht, deren Zirrhose auf einer viralen Hepatitis, einer alkoholischen beziehungsweise nicht-alkoholischen Steatohepatitis, einer nutritiv toxischen Zirrhose, einer Primär Biliären Zirrhose, einer Primär Sklerosierenden Cholangitis oder einer Autoimmunhepatitis beruhte.

Bei Patienten, die langjährig Alkohol missbrauchten oder unter einer chronischen Hepatitis C leiden, besteht die Möglichkeit, dass sie andere *Enzephalopathien* neben der HE entwickeln. So können durch den Alkoholabusus das Wernicke-Korsakoff-Syndrom, Alkoholpsychosen und atrophische Hirnveränderungen entstehen. Bei Patienten, deren Leberzirrhose aus einer chronischen Hepatitis-C-Infektion resultiert, können schon vor der Entwicklung einer Leberzirrhose übermäßige Müdigkeitserscheinungen und kognitive Dysfunktionen auftreten, jedoch keine motorischen Defizite. Diese Begleitsymptome überlappen teilweise mit denen der HE (Weissenborn, Bokemeyer, u. a., 2005). Trotzdem wurden Patienten mit Leberzirrhosen dieser Ätiologien nicht aus der Studie ausgeschlossen, da sie einen immensen Anteil der Zirrhotiker ausmachen. Denn 40 - 60 % der Leberzirrhosen werden durch Alkoholabusus verursacht und 25 -30 % durch chronische virale Hepatitiden (Dancygier, 2010). Demnach sind Patienten mit Zirrhosen dieser Ätiologien in der vorliegenden Arbeit eher unterrepräsentiert, da nur insgesamt 26 von 42 untersuchten Patienten an einer der beiden Krankheiten litten. Hingegen konnten so Resultate gewonnen werden, die für HE-Patienten mit einem breiten Spektrum der Ätiologien der Leberzirrhose gültig sind.

Child-Pugh-Score

Mit Hilfe des *Child-Pugh-Scores* wird die Leberfunktion beurteilt. Entsprechend der Beeinträchtigung der Leberleistung ergeben sich drei Kategorien, wobei das *Child-Pugh*-Stadium A eine Kompensation der Zirrhose bedeutet, *Child B* einen signifikanten Verlust der Leberfunktion und *Child C* eine Dekompensation der Zirrhose (Dancygier, 2010).

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit überwiegend Patienten mit einer Zirrhose im Stadium *Child A* untersucht (25 von 42) und wenige in den Stadien *Child B* (elf von 42) und *Child C* (sechs von 42).

Es fällt auf, dass die hier untersuchten Patienten mit einer HE0 oder einer mHE überwiegend von einer kompensierten Leberzirrhose im *Child-Pugh*-Stadium A betroffen waren, während diejenigen mit einer manifesten HE eher unter einer dekompenzierten Zirrhose beziehungsweise einem signifikanten Verlust der Leberfunktion in den Stadien *Child B* oder *Child C* litten (siehe Kapitel 4.1.1). Dies lässt sich dadurch erklären, dass die HE als eine Variable in die Berechnung des *Child-Pugh-Scores* einfließt und somit ein höherer HE-Grad einen höheren *Child-Pugh-Score* bedingt sowie dass das Vorliegen einer HE ein Zeichen der Dekompensation der Zirrhose ist.

Die Überschneidung des höheren *Child-Pugh-Scores* mit der klinischen Manifestation der HE erschwert die ursächliche Zuordnung der im Rahmen der vorliegenden Studie gemessenen Veränderungen. Es besteht einerseits die Möglichkeit, dass diese durch die HE, andererseits durch die Leberzirrhose allein bedingt sein können (ausgeführt in Kapitel 5.7).

Fibroscan

Durch den *Fibroscan* wird die Steifigkeit der Leber bestimmt (siehe Kapitel 3.1.3). Ein bindegewebiger Umbau der Leber im Rahmen einer Leberfibrose oder -zirrhose geht mit einer Zunahme der Steifigkeit einher (Sandrin u. a., 2003).

Bei insgesamt vier Patienten traten *Fibroscan*-Werte unter einem zirrhosespezifischen Grenzwert von 13 kPa auf (Erhardt u. a., 2006). Da die Zirrhose bei all diesen Patienten zeitnah histologisch gesichert wurde und sich zusätzlich ein zirrhosetypischer Sonographie-Befund ergab, wurden die Patienten in diese Studie eingeschlossen. Weiterhin verteilen sie sich gleichmäßig über die untersuchten Gruppen, sodass Gruppenvergleiche, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewandt wurden, hierdurch wenig beeinflusst werden.

Gründe für die Unstimmigkeit zwischen der Leberhistologie und dem *Fibroscan* können in der punktuellen Messung durch beide Methoden begründet liegen. Dementsprechend ist es möglich, dass die Ultraschallwelle des *Fibroscans* in einer zirrhotischen Leber einen großen

Regeneratknotten trifft und eine Lebersteifigkeit unter dem zirrrosespezifischen Grenzwert gemessen wird, ebenso aber, dass eine Biopsie der Leber ein zirrhotisches Areal verfehlt. Erhardt und Kollegen resümieren Fehlerquoten bei der histologischen Beurteilung des Fibrorestadiums zwischen 20% und 45% (Erhardt u. a., 2006), wobei jedoch bislang offen bleibt, welche der beiden Methoden die genauere ist. Insbesondere bei Patienten mit einer Leberzirrhose in einem frühen fibrotischen Stadium ist der Stellenwert der *Fibroscan*-Untersuchung unklar (Castera und Pinzani, 2010).

In der Kontrollgruppe wurde die *Fibroscan*-Untersuchung durchgeführt, um eine Leberzirrhose auszuschließen. Alle Messergebnisse dieser Gruppe liegen mit einer Ausnahme unter 7,5 kPa, dem in der Klinik angewandten Grenzwert zur Fibrosierung. Bei einem 74-jährigen Kontrollprobanden wurde ein Wert von 9,2 kPa bestimmt, der über diesem Grenzwert liegt. Da die weitere Untersuchung des Probanden einschließlich der Blutwerte und einer ARFI-Bildgebung (*Acoustic Radiation Force Impulse*), einer weiteren, mit dem *Fibroscan* vergleichbaren, ultraschallgestützten Methode zur Untersuchung der Lebersteifigkeit (Yoneda u. a., 2010), keinen weiteren Hinweis auf eine Lebererkrankung ergab, wurde dieser nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Blutwerte

Durch die venöse Blutabnahme wurden Blutparameter untersucht, mit deren Hilfe das Vorliegen beziehungsweise das Ausmaß einer Leberpathologie beurteilt wurden. Ein Teil dieser Werte, nämlich das Bilirubin, das Albumin und die Thromboplastinzeit nach Quick (beziehungsweise die International Normalized Ratio), wurde zur Berechnung des *Child-Pugh-Scores* genutzt (siehe oben). Die weiteren Blutwerte, die Informationen über den Leberstatus geben (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, *Gamma*-Glutamyl-Transferase, Alkalische Phosphatase, Cholinesterase, *Alpha*-Fetoprotein), waren bei den Patienten entsprechend einer Zirrhose verändert. Bei jedem Kontrollprobanden lagen diese Werte im Normbereich, sodass diese Untersuchungen neben dem *Fibroscan* zum Ausschluss einer Lebererkrankung genutzt werden konnte.

An Hand der Untersuchung des Ethanol-Spiegels sowie des *Carbohydrate Deficient Transferrins*, die bei allen eingeschlossenen Probanden im Normbereich lagen, konnten eine aktuelle Trunkenheit sowie ein erhöhter Alkoholkonsum in den vorherigen vier bis sechs Wochen ausgeschlossen werden. Somit gelang es, den Mindestzeitraum der Abstinenz zu kontrollieren, der im Rahmen der vorliegenden Arbeit toleriert war. Eine längerfristige Abstinenz über diesen Zeitraum hinaus konnte jedoch nur anamnestisch abgeklärt werden.

Das Hauptneurotoxin, das entsprechend dem aktuellen Stand der Forschung in die Pathogenese der HE involviert ist, ist das Ammoniak (Butterworth, 2000; Häussinger und Blei, 2007). Normwertige Ammoniak-Blutspiegel liegen unter einem Grenzwert von 94 µg/dl. Die Blutspiegel aller gesunden Kontrollprobanden lagen in diesem Bereich. In den Patientengruppen variierte der Ammoniak-Blutspiegel stark; es wurden Werte sowohl im Normbereich, als auch oberhalb dessen gemessen. Die durchschnittlichen Gruppenwerte lagen abgesehen von dem der HE2-Patienten im Normbereich.

Im Gegensatz zu den Studien von Kircheis und Sharma, die jeweils eine signifikante Korrelation zwischen dem Ammoniak-Blutspiegel und der *Kritischen Flimmerfrequenz* feststellen konnten (Kircheis u. a., 2002; Sharma u. a., 2007), verfehlte in dieser Arbeit die Korrelation knapp das Signifikanzniveau ($R = -0,27$, $p = 0,051$). Der Gruppenvergleich ergab jedoch signifikante Effekte ($p < 0,01$), wobei der Ammoniak-Wert der HE2-Patienten signifikant höher war, als der der mHE-Patienten ($p = 0,02$). Der Unterschied zu den vorangegangenen Studien liegt eventuell in den kleineren Gruppengrößen der vorliegenden Arbeit begründet.

Obwohl es erwiesen ist, dass Ammoniak eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der HE spielt, korreliert dessen Blutspiegel nicht zwangsläufig mit dem Schweregrad der HE. Es wird angenommen, dass ein erhöhter Ammoniak-Blutspiegel bei Patienten mit Leberzirrhose über eine vermehrte Glutaminbildung und -anreicherung in den Astrozyten sowie über osmotische Prozesse ein chronisches geringgradiges Gliaödem bedingt, das jedoch partiell kompensiert ist. Die Möglichkeit der Astrozyten zur osmotischen Regulation ist in diesem Zustand erschöpft, sodass andere Stoffe, wie Benzodiazepine, inflammatorische Zytokine oder eine Hyponatriämie, die ebenso eine Gliaschwellung auslösen, zu einer Episode der HE führen können (Häussinger und Blei, 2007). Die Exazerbation des Gliaödems und die daraus folgende Entwicklung einer HE ist demnach auch dann möglich, wenn aktuell nur ein mäßig erhöhter Ammoniak-Spiegel vorliegt. Davon abgesehen ist Ammoniak, wenn auch das Haupt-, nicht aber das einzige Neurotoxin in der Pathogenese der HE. Es wirken außerdem auch Merkaptane, Phenole, Indole, kurzkettige Fettsäuren und aromatische Aminosäuren toxisch (Häussinger und Blei, 2007), die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden. Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Schwere der HE und dem Ammoniak-Blutspiegel einen ähnlichen Trend, wie vorherige Studien zu diesem Thema. Zudem sind sie mit der derzeit gültigen Theorie zur Pathogenese der HE gut vereinbar.

Sensible Neurographie

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit einer Leberzirrhose periphere Neuropathien auftreten können, die überwiegend asymptomatisch verlaufen (Chaudhry u. a., 1999; Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007). In der klinischen Untersuchung zeigen sich diese Neuropathien in Form einer verminderten Wahrnehmung von Kälte, Wärme, Vibration und Schmerz (Devigili u. a., 2008; Scott u. a., 2003). Mit der vorliegenden Arbeit sollte die Sensorik bei der HE, einer Erkrankung des zentralen Nervensystems, untersucht werden. Ein Funktionsverlust des peripheren Nervensystems, wie er bei einer peripheren Neuropathie auftritt, ist dabei ein Störfaktor bei dieser Untersuchung. Aus diesem Grund wurde eine sensible Neurographie der *Nervi medianus* und *radialis* durchgeführt, um eine sensible Neuropathie auszuschließen.

Der Nachteil der neurographischen Untersuchung besteht darin, dass mit diesem Verfahren nicht die A δ - und C-Fasern überprüft werden (Cruccu u. a., 2004). Um deren Zustand zu kontrollieren, ist eine Nerven- oder Hautbiopsie mit anschließender Zählung und Betrachtung der Morphologie der Nervenfasern nötig (Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008; Scott u. a., 2003). Da diese Untersuchungen invasiv sind und insbesondere die Nervenbiopsie zu bleibenden Schäden im Innervationsgebiet des zugehörigen Nerven führt (Hacke, 2010), wurde innerhalb dieser wissenschaftlichen Untersuchung von der Durchführung abgesehen. Somit können aber Veränderungen dieser Nervenfasertypen bei den hier untersuchten Probanden letztendlich nicht ganz ausgeschlossen werden, wobei anzumerken ist, dass die Patienten nach expliziter Befragung keine Symptome einer isolierten Neuropathie dieser Nervenfasern angaben.

In die vorliegende Arbeit wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Neurographie-Ergebnis im Normbereich lag. Da die QST überwiegend im Innervationsgebiet des *Nervus radialis* vollzogen wurde, hatte ein Normalbefund der Neurographie dieses Nerven besondere Bedeutung. Dieser lag bei allen in die vorliegende Studie eingeschlossenen Probanden vor. Im Innervationsgebiet des *Nervus medianus* fand allein die Testung der *Druckschmerzschwelle* statt. Aus diesem Grund wurden für diesen Nerv geringe Abweichungen des Neurographie-Ergebnisses von der Norm akzeptiert (siehe Kapitel 4.1.2).

Es fällt auf, dass die am *Nervus radialis* gemessenen mittleren Nervenleitgeschwindigkeiten beidseitig bei den HE2-Patienten am geringsten sind. Dies gilt ebenso für die Mittelwerte der Nervenleitgeschwindigkeit und Amplitude des *Nervus medianus*, die bei HE2-Patienten gemessen wurden. Dennoch liegen alle Mittelwerte im Normbereich. Eine statistische Untersuchung der Neurographie-Ergebnisse in Abhängigkeit der HE-Grade wurde nicht durchgeführt, da auf Grund der Schmerzhaftigkeit des elektrischen Reizes nicht bei jedem

Probanden ein Maximum der Amplituden erreicht werden konnte und somit keine ausreichenden Ergebnisse vorliegen.

Beurteilung des Enzephalopathie-Grades

Die Graduierung der klinisch manifesten HE erfolgte entsprechend der Schwere der klinischen Symptome. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung existiert kein Test, der dieser Art der Klassifizierung überlegen ist (Häussinger und Blei, 2007). Hierbei fanden die *West-Haven-Kriterien* Anwendung, durch welche die Symptomatik der HE in vier Stadien eingeteilt wird, die von milden Persönlichkeitsänderungen und Aufmerksamkeitsdefiziten (Grade eins und zwei) über Somnolenz (Grad drei) bis zum *Hepatischen Koma* (Grad vier) reichen (Ferenci u. a., 2002). Da der Übergang zwischen den HE-Graden eins und zwei fließend ist, wird zur Unterscheidung dieser Stadien die *Kritische Flimmerfrequenz* (CFF) als erprobtes Diagnose- und Graduierungsmittel zur Hilfe genommen. Mit steigendem HE-Grad kommt es zu einer Verminderung der CFF (Kircheis u. a., 2002; Romero-Gómez u. a., 2007; Sharma u. a., 2007). Jedoch kommt es zu Überlappungen der CFF zwischen Patienten mit mHE und sowohl Patienten mit HE0, als auch mit HE1 (Kircheis u. a., 2002). Während die Differenzierung zwischen der HE1 und der mHE *per definitionem* klinisch erfolgt, muss zur Unterscheidung zwischen der mHE und der HE0 auf neuropsychometrische Verfahren zurückgegriffen werden. Das *Wiener Testsystem* als Computer-basierte Testform eignet sich hierzu besonders (siehe Kapitel 1.1.3 und 3.1.5).

Neben diesen in der vorliegenden Arbeit verwendeten Verfahren, sind in der Vergangenheit noch eine große Zahl anderer Diagnosemethoden erprobt worden. Hier sind insbesondere das Elektroenzephalogramm (EEG; Amodio und Gatta, 2005), speziell die visuell evozierten Potentiale (Häussinger und Blei, 2007) zu nennen sowie die Paper-Pencil-Tests inklusive der PSE (= *Portal-systemic encephalopathy*)-Syndrom-Testbatterie (siehe Kapitel 1.1.3; Schomerus u. a., 1999). Diese Methoden erwiesen sich jedoch in vorherigen Studien als weniger spezifisch zur Diagnose der HE, als die in dieser Arbeit verwendeten. So werden im EEG nur unspezifische Veränderungen detektiert, die auch bei anderen metabolischen *Enzephalopathien* auftreten (Häussinger u. a., 2006). Im Gegensatz zu den Paper-Pencil-Tests, einschließlich des PSE-Syndrom-Tests, ist die CFF nur in einem sehr geringen Ausmaß abhängig von Alter, Bildung, Trainingseffekten und gut zur Verlaufskontrolle geeignet (Kircheis, Zafiris, u. a., 2006). Auch das *Wiener Testsystem* ist als Computer-basierte Testform diesen Tests überlegen (Mardini u. a., 2006).

Aus diesen genannten Gründen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie, neben der klinischen Beurteilung der Probanden, die CFF und das *Wiener Testsystem* zur Graduierung der HE verwendet.

5.1.3 Analyse der *Kritischen Flimmerfrequenz*

Die *Kritische Flimmerfrequenz* (CFF) ist eine erprobte Methode zur Diagnose und Graduierung der HE. Mit steigendem HE-Grad sinkt die CFF (Kircheis u. a., 2002; Romero-Gómez u. a., 2007; Sharma u. a., 2007). Das pathologische Korrelat hierfür ist bislang nicht endgültig erforscht worden. Kircheis vermutet, dass die Verminderung der CFF bei HE-Patienten auf der *Hepatischen Retinopathie* beruht, wobei die Müllerzellen der Retina ähnliche Veränderungen durchlaufen, wie die Astrozyten im Gehirn. Die Müllerzellen fungieren als Marker der zerebralen Gliopathie, sodass die veränderte CFF möglicherweise indirekt Hinweise auf eine gestörte zentralnervöse Aktivierung gibt (Kircheis u. a., 2002).

In den bisher durchgeführten Studien zur CFF bei HE-Patienten konnten sowohl eine signifikante negative Korrelation zwischen der CFF und der Schwere der HE, als auch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der CFF zwischen allen HE-Graden, nämlich der HE0 und der mHE, der mHE und der HE1 sowie der HE1 und der HE2 gefunden werden (Kircheis u. a., 2002). Insbesondere die signifikante Unterscheidung zwischen den Patienten mit mHE und HE0 konnte von Sharma und Romero-Gomez repliziert werden (Romero-Gómez u. a., 2007; Sharma u. a., 2007), wobei Kircheis und Sharma einen Grenzwert von 39 Hz ermittelten, Romero-Gomez hingegen eine Schwelle von 38 Hz. Kircheis stellte zusätzlich Überlappungen der CFF zwischen den Patienten mit einer mHE und den Patienten mit einer HE0 beziehungsweise einer HE1 fest (Kircheis u. a., 2002).

Die Ergebnisse der bisherigen Studien über die CFF stimmen demnach nur teilweise mit denen der vorliegenden Studie überein. In dieser Arbeit konnten zwar signifikante Gruppenunterschiede zwischen den HE2-Patienten und allen übrigen Gruppen festgestellt werden. Auch die HE1-Gruppe unterscheidet sich signifikant von den übrigen Gruppen abgesehen von den Patienten mit mHE. Ebenso ergab sich übereinstimmend kein signifikanter Unterschied zwischen den HE0-Patienten und den Kontrollprobanden. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen mHE und HE1, HE0 beziehungsweise den Kontrollen gezeigt werden. Dies steht im Gegensatz zu den genannten vorangegangenen Studien, die mit dem Ziel durchgeführt wurden, die mHE-Patienten mit Hilfe der CFF von den HE0- und den HE1-Patienten abzugrenzen. Dass in der vorliegenden Arbeit keine solchen signifikanten Gruppenunterschiede gefunden werden konnten, liegt möglicherweise an der sehr viel

kleineren Stichprobe, als in den Studien von Kircheis, Sharma und Romero-Gomez. Dennoch spiegelt diese Differenz zugleich die Problematik der HE-Graduierung wider. Denn obwohl Kircheis beispielsweise signifikante Gruppenunterschiede zwischen der mHE-Gruppe und den HE0- beziehungsweise den HE1-Patienten feststellte, fand er trotzdem Überlappungen der CFF zwischen diesen Gruppen.

In dieser Arbeit wurde der Grenzwert bei einer CFF von 39 Hz gesetzt, entsprechend der Empfehlung von Kircheis (Kircheis u. a., 2002). Romero-Gomez fand jedoch einen Grenzwert von 38 Hz zur Diagnose der HE. Es wurde der Vorschlag von Kircheis verwendet, da hier wie bei Kircheis der Flimmertubus zur Bestimmung der CFF Anwendung fand, Romero-Gomez jedoch die Hepatonorm-Flimmerbrille nutzte. Trotzdem ist es auffällig, dass bei drei gesunden Kontrollprobanden die CFF unter 39 Hz liegt und ebenso bei zwei HE0-Patienten eine CFF unter diesem Grenzwert gemessen wurde, bei gleichzeitig fehlerfreiem Abschneiden im *Wiener Testsystem* (siehe Kapitel 4.1.3). Diese Abweichungen können im Rahmen der normalen Streuung liegen, wobei Romero-Gómez bei 9,7% der gesunden Probanden eine CFF unter 39 Hz feststellte (Romero-Gómez u. a., 2007). Außerdem kann das Alter insbesondere bei den Kontrollprobanden eine Rolle spielen. Diese Probanden waren 78, 74 und 69 Jahre alt und pro 10 Jahren Altersanstieg kommt es zu einem Absinken der CFF um Werte zwischen 0,6 Hz und 1 Hz (Kircheis u. a., 2002; Schuhfried, 1999).

Trotz der Schwierigkeiten, die im Rahmen der CFF-Analyse bei HE-Patienten auftraten, wird die Nutzung der CFF zur Graduierung der HE insgesamt als sinnvoll beurteilt. Einerseits hat die CFF eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Diagnose der HE (Kircheis u. a., 2002; Sharma u. a., 2007). Andererseits erhält man mit der CFF einen präziseren Messwert zur Abstufung der Schwere der HE, als es mit der Einteilung in vier HE-Grade möglich ist. Außerdem wird durch diese feinere Abstufung eine genauere Analyse entsprechender Daten zum Beispiel in Form einer Korrelation möglich, wie es in dieser Arbeit erfolgte.

5.1.4 Wiener Testsystem

Gemäß dem Vorschlag von Kircheis und Kollegen wurden in der vorliegenden Arbeit fünf Subtests aus dem *Wiener Testsystem* zur Diagnose der mHE genutzt (Kircheis u. a., 2002). Der *Cognitrone*-Test prüft die Aufmerksamkeit und die Konzentration, der *Lienenverfolgungstest* testet die selektive Orientierungsleistung und die Aufmerksamkeit im visuellen Bereich, der *Wiener Reaktionstest* dient wiederum der Überprüfung der Aufmerksamkeit, während im *Tachistoskopischen Verkehrsauffassungstest* die Überblicksgewinnung mit Hilfe der optischen Wahrnehmungsleistung und der

Auffassungsgeschwindigkeit getestet wurde. Weiterhin wird in der *Motorischen Leistungsserie* die Feinmotorik der Probanden untersucht.

Die ausgewählten Subtests des *Wiener Testsystems* messen somit diejenigen Parameter, die bei HE-Patienten defizitär sind. Denn typische Symptome der HE sind zum Einen kognitive Ausfälle, wie ein Aufmerksamkeits- und Konzentrationsverlust, zum Anderen motorische Defizite, wie eine (*Mini-*)*Asterixis* oder eine *Ataxie* (Adams RD und Foley JM, 1949; Häussinger und Blei, 2007; Shahani BT und Young RR, 1976), die zu Ausfällen der Feinmotorik führen können. Ein deutlicher Vorteil der Nutzung des *Wiener Testsystems* sind die altersstandardisierten Normwerte, wodurch eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Alterseffekte minimiert wird. Weiterhin kann das *Wiener Testsystem* auch zur Untersuchung des Ausmaßes der kognitiven Störungen und der Feinmotorik bei Patienten mit einer manifesten HE der Grade eins und zwei genutzt werden.

Jedoch ist zu beachten, dass auch 16% der Normalbevölkerung auffällige Testergebnisse im *Wiener Testsystem* produzieren (Schuhfried, 1999). Vereinzelt Resultate unterhalb der Norm bei gesunden Kontrollprobanden sind dementsprechend zu erwarten.

Insgesamt ist das *Wiener Testsystem* eine passende Testbatterie zur Diagnose der mHE und zur Untersuchung der kognitiven und feinmotorischen Defizite bei Patienten mit einer manifesten HE.

Wiener Reaktionstest

Auf Grund der Nutzung der Variablen „Median Reaktionszeit“ aus dem *Wiener Reaktionstest* zur Korrektur der thermischen Tests der *Quantitativen Sensorischen Testung* um die Reaktionszeit (siehe Kapitel 5.2.1), wurde diese Variable auf Unterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen untersucht. Es zeigte sich, dass die Reaktionszeit der HE2-Patienten signifikant länger war, als die der übrigen Gruppen ($p < 0,01$). Zusätzlich verlängert sich der durchschnittliche „Median Reaktionszeit“ mit steigendem HE-Grad, während die Kontrollprobanden und die HE0-Patienten im Schnitt ähnliche Reaktionszeiten aufwiesen (siehe Tabelle 4.10 in Kapitel 4.1.4). Dies passt zum klinischen Bild der manifesten HE, das eine allgemeine Verlangsamung sowie eine Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche beinhaltet (Häussinger und Blei, 2007).

5.2 *Quantitative Sensorische Testung*

5.2.1 Anwendbarkeit der *Quantitativen Sensorischen Testung* bei Patienten mit *Hepatischer Enzephalopathie*

Die *Quantitative Sensorische Testung* (QST) ist eine bezüglich der Ausstattung und der Durchführung standardisierte Untersuchung (Rolke, Baron, u. a., 2006). Dies ermöglicht sowohl den Vergleich der im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse der einzelnen Probanden miteinander, als auch den mit anderen QST-Studien. Zudem wird die Untersuchervariabilität verringert.

Die QST wurde an einem großen Kollektiv gesunder Normalprobanden in einer multizentrischen Studie erprobt (Rolke, Baron, u. a., 2006). Auf diese Weise entstanden nach Alter, Geschlecht und Körperregion getrennte Normdaten, die eine Einschätzung sowohl der Befunde eines einzelnen Probanden, als auch der Gesamtergebnisse der vorliegenden Studie ermöglichen.

Wenngleich die QST für Patienten mit neuropathischen Schmerzen entwickelt und somit zur Diagnose einer gesteigerten sensiblen Wahrnehmung konzipiert wurde, kann sie auch zur Testung einer reduzierten sensiblen Wahrnehmung angewandt werden (Rolke, Baron, u. a., 2006), wie es in dieser Arbeit das Ziel war.

Eine weitere Stärke der QST ist die relativ kurze Untersuchungszeit. Innerhalb von 30 Minuten kann das sensorische Profil einer Körperregion bestimmt werden, sodass eine beidseitige Testung innerhalb einer Stunde möglich ist. Auf Grund der allgemeinen Verlangsamung als Symptom der manifesten HE konnte diese Untersuchungszeit bei diesen Patienten jedoch nicht eingehalten werden. Da sich viele Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand befanden, wurde Raum für Pausen zwischen den Subtests der QST gelassen, um die Ergebnisse möglichst wenig durch Ermüdungserscheinungen zu beeinflussen.

Die QST ist stark auf die Mitarbeit des Probanden angewiesen. Desinteresse und mangelnde Ausdauer, die im Rahmen der allgemeinen Verlangsamung bei den hier untersuchten Patienten mit einer manifesten HE häufig auftraten, behinderten die Rekrutierung und die vollständige Durchführung der QST. So konnte von einigen Patienten nur ein unvollständiger Datensatz gewonnen werden.

Auch das Aufmerksamkeitsdefizit, ein typisches Symptom der manifesten HE, erschwerte die Durchführung der QST. Einerseits waren mehrere Ansätze notwendig, den Patienten die Versuchsanleitung zu erklären, sodass das standardisierte Protokoll in einigen Punkten nur

eingeschränkt eingehalten werden konnte, andererseits fiel die prolongierte Reaktionszeit insbesondere bei der Durchführung der thermischen Testung ins Gewicht. Zur Testung der thermischen Schwellen veränderte sich die Temperatur der Thermode mit einer Geschwindigkeit von $1^{\circ}\text{C}/\text{s}$. Der Proband wurde instruiert, eine Stopptaste zu drücken, sobald er eine bestimmte Veränderung der Temperatur der Thermode wahrnahm (siehe Kapitel 3.2.1). In diesen Vorgang fließt bei jedem Probanden eine gewisse Reaktionszeit ein. Da die Reaktionszeit bei HE-Patienten verlängert ist, ist davon auszugehen, dass dementsprechend die Resultate der schwerer betroffenen Patienten in einem stärkeren Ausmaß durch die Reaktionszeit beeinflusst werden, als die der weniger betroffenen. Dies zeigt auch die Erhöhung der Variablen „Median Reaktionszeit“ mit steigendem HE-Grad, die im Rahmen des *Wiener Testsystems* ermittelt wurde ($p < 001$, siehe Kapitel 4.1.4). Um diesen Einflussfaktor zu korrigieren, wurden die Ergebnisse der einzelnen Probanden um deren individuelle Reaktionszeit korrigiert (siehe Kapitel 4.2.3). Zwar werden hierbei Reaktionszeiten, die durch einen gleichzeitigen visuellen und auditorischen Reiz bestimmt wurden, mit denen bei thermischen Reizen verglichen; dennoch ist dies die beste Korrekturmöglichkeit, um den Störfaktor Reaktionszeit zu minimieren, die sich im Rahmen dieser Studie ergibt.

Während bei QST-Studien an anderen Patientenkollektiven der Befund entweder dem zentralen (Gierthmühlen u. a., 2010) oder dem peripheren Nervensystem (Løseth u. a., 2006; Scott u. a., 2003) zuzuordnen ist, erschwert die Möglichkeit des gleichzeitigen Vorliegens zentraler und peripherer Veränderungen des Nervensystems bei Patienten mit einer Leberzirrhose die Interpretation der QST bei HE-Patienten. Denn auf der einen Seite ist die HE eine Erkrankung des Gehirns, die eine veränderte sensible Wahrnehmung denkbar macht (Yang u. a., 1985; Yurdaydin u. a., 1998). Auf der anderen Seite kommt es bei Patienten mit einer Leberzirrhose häufig zu der Entwicklung peripherer Neuropathien (Chaudhry u. a., 1999; Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007). Folglich fällt die Zuordnung der Abweichungen des QST-Profiles von der Norm zu zentralen oder peripheren Strukturen schwer. Die diesbezügliche Interpretation des vorliegenden QST-Befundes, der mit Hilfe dieser Arbeit für HE-Patienten ermittelt wurde, wird in Kapitel 5.7 ausführlich diskutiert.

5.2.2 Detektionsschwellen

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die *Kälte-detektionsschwelle* bei HE-Patienten vermindert ist, wobei HE2-Patienten beidseitig signifikant niedrigere Schwellen aufwiesen als die HE0-Patienten und die Kontrollgruppe. Rechtsseitig konnten zusätzlich

niedrigere Schwellen zwischen den HE2- und den mHE-Patienten nachgewiesen werden, wobei eine mögliche Erklärung hierfür in den gewählten Gruppengrößen liegt. In einer größeren Stichprobe sind für die linke Hand ebenfalls signifikante Unterschiede der *Kälteerkennungsschwelle* zwischen den HE2- und den mHE-Patienten zu erwarten. Außerdem ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der *Kritischen Flimmerfrequenz* und der *Kälteerkennungsschwelle*. Dementsprechend empfinden HE-Patienten erst bei niedrigeren Temperaturen Kälte, sodass die Wahrnehmung von Kälte bei ihnen vermindert ist.

Auch die Untersuchung der *Thermischen Unterschiedsschwelle* ergab signifikante Effekte, wobei sich die HE2-Gruppe beidseits signifikant von allen übrigen Probandengruppen unterschied. Weiterhin konnte eine negative Korrelation zwischen der *Kritischen Flimmerfrequenz* und der *Thermischen Unterschiedsschwelle* gezeigt werden. HE-Patienten benötigen folglich eine höhere Temperaturdifferenz, um zwischen Wärme und Kälte unterscheiden zu können, sodass die Wahrnehmung von Temperaturänderungen beeinträchtigt ist.

Es fällt auf, dass sich in diesen beiden Untersuchungen allein die HE2-Patienten von anderen Probandengruppen unterscheiden, die übrigen Gruppen sich aber nicht voneinander differenzieren. Übereinstimmend dazu liegen die durchschnittlichen Ergebnisse der HE0-, mHE-, HE1- und der Kontrollgruppe im 95%-Konfidenzintervall der Normwerte, die der HE2-Gruppe weichen jedoch davon ab (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die hier gemessenen Veränderungen der Temperaturwahrnehmung treten also erst in höheren Stadien der HE auf. Sie sind demnach kein Frühsymptom und können nicht zur Diagnose der HE, insbesondere nicht der mHE, zu Hilfe genommen werden. Vielmehr sind sie ein Zeichen der fortgeschrittenen HE.

Interessanterweise zeigt die Wärmedetektion als weitere thermische Detektionsschwelle keine signifikanten Effekte zwischen den Probandengruppen. HE-Patienten nehmen folglich Wärme unverändert wahr. Dies ist ein auffälliger Aspekt, da die Wärme- und die Kälteempfindung über gleiche zentrale Wege verschaltet werden (Meßlinger, 2005) und im Rahmen der HE, einer Erkrankung des zentralen Nervensystems, ähnliche Veränderungen zu erwarten wären. Hingegen unterscheidet sich die Transduktion der Temperaturwahrnehmung auf peripherer Ebene (Meßlinger, 2005), sodass die verschiedenen Befunde bezüglich der Wärme- und der Kälteerkennung bei HE-Patienten hier begründet sein können.

Auch die *Mechanische Detektionsschwelle* sowie die *Vibrationsdetektionsschwelle* sind bei HE-Patienten nicht verändert. Die Mittelwerte der Probandengruppen dieser Messungen

liegen im Bereich der 95%-Vertrauensintervalle der Normdaten oder weichen nur geringfügig davon ab (Rolke, Baron, u. a., 2006). HE-Patienten nehmen also taktile Reize unverändert wahr. Da mechanische Stimuli über andere neuronale Bahnen verschaltet werden, als die thermischen (Meßlinger, 2005), steht dieser Befund nicht im Widerspruch zu der verminderten Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen.

5.2.3 Schmerzschwellen

Die Untersuchung der *Kälte-* und *Hitzeschmerzschwellen* ergab keine signifikanten Effekte. Ebenso zeigten sich bezüglich der *Mechanischen* oder der *Druckschmerzschwelle* keine signifikanten Gruppenunterschiede oder Korrelationen mit der *Kritischen Flimmerfrequenz*. Konform mit diesem Ergebnis lagen die gruppenspezifischen Mittelwerte aller Testungen in den 95%-Konfidenzintervallen der Normwerte (Rolke, Baron, u. a., 2006). Insgesamt konnten also im Rahmen der QST bei HE-Patienten keine veränderten Schmerzschwellen festgestellt werden.

Die nozizeptiven Pfade sind komplex verschaltet. Zwar verlaufen sie auf peripherer Ebene über die gleichen Nervenfasertypen sowie im Rückenmark über den *Tractus spinothalamicus*, wie auch die Pfade der Kälte- und Wärmetransduktion (Meßlinger, 2005). Jedoch existiert eine Reihe von zusätzlichen Verschaltungen, beispielsweise über spinobulbäre und spinohypothalamische Wege (Dostrovsky und Craig, 2006). Außerdem werden Schmerzreize in speziellen Thalamuskernen und in speziellen sekundären somatosensorischen Kortizes verarbeitet (Dostrovsky und Craig, 2006; Meßlinger, 2005) und sie unterliegen neuronalen Mechanismen der Schmerzhemmung (Melzack und Wall, 1965; Meßlinger, 2005). Diese Strukturen dienen der Integration der Schmerzreize mit homöostatischen, affektiven und emotionalen Komponenten der Somatosensorik. Dementsprechend ist es schwierig, die unveränderten Schmerzschwellen im Rahmen der QST bei HE-Patienten in Bezug zu den übrigen Ergebnissen zu interpretieren. Dieser Befund muss insgesamt aber nicht als widersprüchlich zu den übrigen Ergebnissen der QST eingeschätzt werden.

5.2.4 Testung der zentralen Verarbeitung sensorischer Stimuli

Zu den speziellen Tests der zentralen sensorischen Verarbeitung gehören die Untersuchung der *Wind-up Ratio*, die Ermittlung *Paradoxe Hitzeempfindungen* und die Erhebung der *Reiz/Antwortkurve der mechanischen Schmerzsensitivität*, wodurch ein Proband auf eine *Hyperalgesie* und eine *Allodynie* untersucht wird.

Bei HE-Patienten zeigten sich bezüglich der *Wind-up Ratio* keine pathologischen Befunde. Auch die Ergebnisse der *Reiz/Antwortkurve der mechanischen Schmerzsensitivität* lagen im Normbereich, abgesehen von einer Erhöhung der *Mechanischen Schmerzsensitivität* in der HE0-Gruppe über das 95%-Konfidenzintervall der Normdaten hinaus.

Paradoxe Hitzeempfindungen kamen hingegen bei HE-Patienten gehäuft vor. Das Auftreten einer *Paradoxen Hitzeempfindung* beruht auf einer fehlerhaften Interaktion zwischen A δ - und C-Fasern beziehungsweise zwischen Projektionsneuronen des Rückenmarks auf zentraler Ebene, wobei der genaue Pathomechanismus bislang nicht geklärt ist (siehe Kapitel 1.3.2; Susser u. a., 1999). Auch bei peripheren Nervenschäden kann es zu *Paradoxen Hitzeempfindungen* kommen (Yarnitsky und Ochoa, 1990). Das Auftreten einer *Paradoxen Hitzeempfindung* auf dem Handrücken ist in jedem Fall pathologisch (Rolke, Baron, u. a., 2006). Die Anzahl *Paradoxer Hitzeempfindungen* steigt mit dem HE-Grad, wobei sie nur vereinzelt auftreten (insgesamt bei sieben von 42 Patienten mit Leberzirrhose, siehe Kapitel 4.2.3), sodass eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erscheint. Neben dem Hinweis auf fehlerhafte zentrale Interaktionen beziehungsweise auf periphere Nervenschäden, können diese auch ein Ausdruck der Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen warmen und kalten Reizen sein und mit der erhöhten *Thermischen Unterschiedsschwelle* bei HE-Patienten in Verbindung stehen.

5.3 Vergleich der Laserschmerzschwelle mit der Hitzeschmerzschwelle

Bei einer Subgruppe der Probanden wurde die *Hitzeschmerzschwelle* (Heat Pain Threshold, HPT), die durch die QST bestimmt wurde, mit der durch Laserreize erzeugten Schmerzschwelle (Laser Pain Threshold, LPT) verglichen. Durch beide Stimuli wird Hitzeschmerz ausgelöst, der über die A δ - und C-Fasern fortgeleitet wird. Somit werden durch beide Verfahren dieselben Typen peripherer Nervenfasern aktiviert, sodass eventuelle Unterschiede in der Verarbeitung nicht durch periphere Nervenschäden beeinflusst werden sollten. Vielmehr sollten eventuelle Unterschiede auf eine verschiedene Verarbeitung auf zentraler Ebene zurückzuführen sein.

Beide Methoden unterscheiden sich durch die Größe des Hautareals, auf das der Reiz auftrifft (30 x 30 mm Thermode bei der HPT, 5 mm²-Laserstrahl bei der LPT) und insbesondere durch die Reizdauer: Während die Messung der HPT durch einen kontinuierlichen Anstieg der Temperatur der Thermode bestimmt wurde und somit ein eher tonischer Reiz verabreicht

wurde (siehe Kapitel 3.2.1), ist der Laserreiz mit einer Dauer von 1 ms nur sehr kurz (siehe Kapitel 3.3). Um den sehr kurzen Laserreiz zu bemerken, bedarf es eines gewissen Maßes an Aufmerksamkeit, das als höher zu werten ist, als der nötige Aufmerksamkeitslevel zur Wahrnehmung des tonischen Hitzereizes im Rahmen der QST.

Ein weiterer Unterschied zwischen diesen beiden Schmerzschwellenbestimmungen ist die Berührung des Handrückens durch die Thermode zur Bestimmung der HPT, die bei dem Laserreiz nicht gegeben ist. Dies schließt eine Aktivierung der A β -Fasern ein, während ein Laserreiz allein die A δ - und C-Fasern aktiviert (Arendt-Nielsen und Chen, 2003; Treede u. a., 1995). Dieser Punkt wird in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt, da es wenig plausibel erscheint, dass die unveränderte Position der Thermode die Messung der durch Hitze ausgelösten Schmerzschwelle beeinflusst.

Es zeigte sich eine erhöhte LPT bei HE-Patienten, wobei sich die Patienten mit einer klinisch manifesten HE (oHE) signifikant von den gesunden Kontrollprobanden unterschieden. Zusätzlich ergab sich eine signifikante negative Korrelation mit der *Kritischen Flimmerfrequenz* (CFF). Schlussfolgernd empfinden HE-Patienten kurzdauernde Schmerzreize erst bei höheren Reizstärken. Diese Veränderung betrifft nur Patienten mit einer manifesten HE, nicht jedoch diejenigen mit einer *Minimalen HE*. Anders als bei den Veränderungen der *Kälteerkennungsschwelle* und der *Thermischen Unterschiedsschwelle* (siehe Kapitel 5.2.2) sind jedoch schon Patienten mit einer HE1 betroffen, denn die hier untersuchte oHE-Gruppe besteht größtenteils aus HE1-Patienten. Dementsprechend kann die veränderte LPT als ein Zeichen der frühen klinischen Manifestation der HE gesehen werden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen, die mit Hilfe der QST für die gesamte Studienpopulation erhoben wurden, konnte auch für die Subgruppe keine Veränderung der HPT gezeigt werden. Folglich ist die Wahrnehmung von langdauernden Hitzereizen bei HE-Patienten unverändert.

Die Diskrepanz zwischen der verminderten Wahrnehmung kurzer (LPT) und der unveränderten Wahrnehmung langer Hitzeschmerzreize (HPT) kann am ehesten auf die unterschiedliche Dauer der Stimuli zurückgeführt werden und somit in einem Aufmerksamkeitsdefizit begründet liegen, das bei HE-Patienten typisch ist (Häussinger und Blei, 2007). Demnach sind die hier dargestellten Veränderungen weniger auf primäre Veränderungen im somatosensorischen System zurückzuführen, als auf kognitive Störungen im Rahmen der HE, die die sensible Wahrnehmung beeinflussen. Dieser Aspekt wird im Zusammenhang mit den übrigen Ergebnissen der vorliegenden Studie in Kapitel 5.7 ausführlich diskutiert.

5.4 Bezug zu den Hypothesen

Im Folgenden soll die Gültigkeit der im Rahmen der vorliegenden Arbeit aufgestellten Hypothesen (siehe Kapitel 2) diskutiert werden.

Erste Hypothese

Die sensible Wahrnehmung, insbesondere die Schmerzwahrnehmung ist bei HE-Patienten vermindert.

Übereinstimmend mit dieser Hypothese konnte eine verminderte sensible Wahrnehmung im Rahmen der thermischen Testung ermittelt werden, wobei die *Kälteerkennungsschwelle* bei HE-Patienten vermindert und die *Thermische Unterschiedsschwelle* erhöht ist. Bezüglich der Schmerzwahrnehmung konnte eine erhöhte Schwelle für den durch sehr kurze Laserreize ausgelösten Schmerz festgestellt werden. Die unveränderten *Wärmedetektionsschwellen*, *Mechanischen Detektionsschwellen* und *Vibrationsdetektionsschwellen* entsprechen jedoch nicht dieser Hypothese, ebenso wie die unveränderten Schmerzschwellen als Teile der QST. Somit konnte die erste Hypothese insgesamt nur teilweise bestätigt werden.

Zweite Hypothese

Mit zunehmender Schwere der HE wird auch die sensible Wahrnehmung, speziell die von Schmerzen, reduziert.

Diese Annahme trifft teilweise für die verminderte Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen sowie die erhöhte *Laserschmerzschwelle* zu. So konnte für die *Kälteerkennungsschwelle* und die *Thermische Unterschiedsschwelle* jeweils eine signifikante Korrelation mit der *Kritischen Flimmerfrequenz* festgestellt werden. Jedoch zeigten sich signifikante Differenzen allein zwischen HE2-Patienten und den übrigen Probandengruppen, während sich die übrigen Gruppen nicht voneinander unterschieden. Streng genommen ist dies keine Verminderung der thermischen Wahrnehmung mit steigendem HE-Grad, sondern eine Veränderung, die bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Ausprägung der HE auftritt. Auch für die *Laserschmerzschwelle* zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der *Kritischen Flimmerfrequenz*. Im Gruppenvergleich unterschieden sich allein die Patienten mit einer manifesten HE von den übrigen Probandengruppen. Eine Zunahme der Defizite mit steigendem HE-Grad kann auch hier nicht verzeichnet werden. Da die übrigen Subtests der QST keine signifikanten Effekte zeigten, kann auch keine Veränderung mit steigendem HE-Grad geschlussfolgert werden.

Dritte Hypothese

Diese Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung sind auf zentrale Prozesse zurückzuführen. Dementsprechend sollten sie nicht bei Patienten mit einer Leberzirrhose ohne Anzeichen einer HE auftreten.

Tatsächlich konnten bei allen Subtests der QST und bei der Untersuchung der *Laserschmerzschwelle* keine signifikanten Unterschiede zwischen HE0-Patienten und gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden. Jedoch konnten auch keine Differenzen zwischen der HE0-Gruppe und den mHE- oder HE1-Patienten festgestellt werden. Außerdem waren die Tests der zentralen Verarbeitung sensibler Reize bei HE-Patienten unverändert. Insgesamt kann die Frage, ob die gemessenen Veränderungen auf zentralen oder peripheren Ursachen beruhen, auf diese Weise nicht eindeutig beantwortet werden. Dieser Aspekt wird in Kapitel 5.7 gesondert aufgegriffen.

5.5 Eingliederung der Befunde in den aktuellen Kenntnisstand zur Sensorik bei *Hepatischer Enzephalopathie*

Untersuchung der thermischen Detektionsschwellen bei Patienten mit Leberzirrhose

Die thermischen Detektionsschwellen wurden, wie auch im Rahmen der QST in der vorliegenden Arbeit, in vorherigen Studien (Chaudhry u. a., 1999; Ng u. a., 2007) bei Patienten mit Leberzirrhose getestet. Insgesamt wurde bei 91% der Patienten eine Reduktion der thermischen Detektionsschwellen festgestellt (Ng u. a., 2007), wobei die *Kälte-detektionsschwelle* bei 60% von ihnen vermindert war (Chaudhry u. a., 1999). Diese Studien hatten das Ziel, Schädigungen der peripheren Nerven, insbesondere der kleinen Nervenfasern aufzudecken, die mit der elektrophysiologischen Untersuchung nicht erfasst werden (Crucchi u. a., 2004). Das Vorliegen einer HE, die bei Patienten mit einer Leberzirrhose häufig ist (Häussinger und Blei, 2007), wurde in diesen Studien allerdings nicht als Einflussfaktor auf die Temperaturwahrnehmung untersucht oder diskutiert. Eine eindeutige Zuordnung der gemessenen Veränderungen zu einer Schädigung peripherer Nerven ist nicht möglich, sofern zentrale Veränderungen bei einem Patienten nahe liegen (Løseth u. a., 2006; Sindrup u. a., 2001). Somit bleibt allein festzuhalten, dass die Wahrnehmung von Wärme und Kälte bei Patienten mit einer Leberzirrhose vermindert ist.

Diese Ergebnisse stimmen nur teilweise mit denen der vorliegenden Arbeit überein. Denn in dieser Studie konnte zwar eine veränderte *Kälte-detektionsschwelle* bei HE-Patienten

festgestellt werden, allerdings nicht der Patienten mit einer Leberzirrhose ohne Anzeichen einer HE. Ebenso zeigte sich keine Veränderung der *Wärmedetektionsschwelle*. Dieser Unterschied mag darin begründet liegen, dass aus dieser Arbeit alle Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen im Rahmen der neurographischen Untersuchung ein Hinweis auf eine Schädigung peripherer Nerven ermittelt wurde.

Es bleibt anzumerken, dass die vorliegende Studie mit denen von Ng und Chaudhry auf Grund des unterschiedlichen Probandenkollektivs nur eingeschränkt vergleichbar ist (Chaudhry u. a., 1999; Ng u. a., 2007). Dies betrifft im Speziellen die Untersuchung verschiedener HE-Grade in dieser Studie und den Ausschluss von Probanden mit Veränderungen der peripheren Nervenleitung.

Somatosensibel evozierte Potentiale bei Patienten mit *Hepatischer Enzephalopathie*

Die Untersuchung somatosensibel evozierter Potentiale mittels Elektroenzephalographie nach elektrischer Stimulation des *Nervus medianus* bei HE-Patienten zeigte eine sequentielle Verlängerung der Latenzen (Chu u. a., 1997; Yang u. a., 1985) sowie eine Deformierung beziehungsweise einen Verlust kortikaler Komponenten, insbesondere der N20- und der P25-Wellen (Chu u. a., 1997). Eine Untersuchung der oszillatorischen Aktivität nach Stimulation des *Nervus medianus* mittels Magnetenzephalographie ergab eine Verlangsamung der oszillatorischen Aktivität im kontralateralen somatosensorischen Kortex (May u. a., 2014). Beide Verfahren liefern Hinweise auf Störungen der zentralen Verarbeitung somatosensorischer Informationen, wobei der elektrische Reiz am ehesten mit einem taktilen Reiz vergleichbar ist (Marcus und Fuglevand, 2009). Dies ist nicht konform mit den unveränderten *Mechanischen* und *Vibrationsdetektionsschwellen*, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gegeben war.

Anstieg endogener Opioiden bei Patienten mit *Hepatischer Enzephalopathie*

Ein Anstieg des endogenen Opioids Met-Enkephalin konnte bei HE-Patienten sowohl im Blutplasma (Kamel u. a., 2007; Yurdaydin u. a., 1998) als auch im Liquor (Yurdaydin u. a., 1998) nachgewiesen werden. Endogene Opioiden hemmen die schmerzleitenden Bahnen (siehe Kapitel 1.2.6), sodass der Anstieg dieser Transmitter bei HE-Patienten eine verminderte Schmerzwahrnehmung nahe legt. Dies konnte in der vorliegenden Studie nur teilweise bestätigt werden, in der zwar eine verminderte Wahrnehmung sehr kurzer Laserschmerzreize, aber unveränderte Schmerzschwellen im Rahmen der QST ermittelt wurden.

Weiterhin unterliegt das *Wind-up Phänomen*, das im Rahmen der QST untersucht wurde, einer supraspinalen Kontrolle insbesondere durch endogene Opioide (Herrero u. a., 2000). Dementsprechend war anzunehmen, dass die *Wind-up Ratio* bei HE-Patienten vermindert ist. Dies konnte in der vorliegenden Studie, nicht gezeigt werden, in der eine unveränderte *Wind-up Ratio* festgestellt wurde.

Diese Bezüge sind jedoch nur eingeschränkt herzustellen, da in dieser Studie die endogenen Opioide der Patienten nicht untersucht wurden.

5.6 Zusammenhang zwischen der Somatosensorik und dem Ammoniak-Blutspiegel

Entsprechend dem aktuellen Stand der Kenntnisse wird Ammoniak als das stärkste Neurotoxin in der Pathogenese der HE verstanden. Dennoch ergeben sich insgesamt kontroverse Ergebnisse bezüglich einer direkten Korrelation mit dem Schweregrad beziehungsweise mit dem Vorhandensein der klinischen Symptome der HE (siehe Kapitel 1.1.1; Butterworth, 2000; Häussinger und Blei, 2007). Bezüglich der QST-Subtests, die sich bei HE-Patienten verändert zeigten, ergaben Korrelationsanalysen der vorliegenden Arbeit einen Zusammenhang des Ammoniak-Blutspiegels mit der *Thermischen Unterschiedsschwelle* rechts, jedoch nicht links. Kein Zusammenhang ergab sich für die *Kälteerkennungsschwelle*. Dies kann als Evidenz gesehen dafür gesehen werden, dass der Ammoniak-Blutspiegel das Ausmaß der zerebralen Beeinträchtigung nur unzureichend wiedergibt (Gundling u. a., 2013).

5.7 Zuordnung der Veränderungen der Temperaturwahrnehmung zu peripheren beziehungsweise zentralen Strukturen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen insbesondere bei Patienten mit einer HE Grad 2 vermindert ist. Dennoch korreliert das Ausmaß der veränderten Temperaturwahrnehmung mit der CFF, einer erprobten Methode zur Graduierung der HE. Dies deutet darauf hin, dass die festgestellten Veränderungen mit der Krankheitsschwere in Zusammenhang stehen und somit auf zentrale Prozesse im Rahmen der HE zurückzuführen sind. Jedoch leiden die Patienten mit einer manifesten HE häufig unter einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, die zu – häufig asymptomatisch auftretenden - peripheren Nervenschäden führen kann (Chaudhry u. a., 1999;

Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007). Dies impliziert eine isolierte Neuropathie der kleinen Nervenfasern, nämlich der A δ - und C-Fasern, die zu ähnlichen Veränderungen der Temperaturwahrnehmung führt, wie sie innerhalb dieser Studie festgestellt wurden (Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008; Scott u. a., 2003) und die durch die Neurographie, die bei den Patienten durchgeführt wurde, nicht erfasst wird (Cruccu u. a., 2004). Demnach ist nicht auszuschließen, dass die verminderte Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen auf Schädigungen der peripheren Nerven im Rahmen der Leberzirrhose zurückzuführen ist.

Die in dieser Arbeit ermittelten Befunde können also sowohl durch Schädigungen des zentralen, als auch des peripheren Nervensystems erklärt werden. Weitere Argumente für zentrale oder periphere Beeinträchtigungen werden im Folgenden diskutiert; die definitive Zuordnung der Ergebnisse zu einem der beiden Systeme muss jedoch letztendlich offen bleiben.

Beeinträchtigung der sensiblen Wahrnehmung durch ein Aufmerksamkeitsdefizit

Mit Hilfe der partiellen Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen der CFF und der *Thermischen Unterschiedsschwelle* beziehungsweise der *Kälteerkennungsschwelle* genauer auf den Einfluss eines Aufmerksamkeitsdefizits als ein Schlüsselsymptom der HE untersucht. Hierbei wurde eine Korrektur um die Variable „Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““ aus dem *Cognitrone*-Test durchgeführt, die einen Parameter für die Daueraufmerksamkeit darstellt (siehe Kapitel 4.3). Nach dieser Korrektur ergab sich nicht länger ein signifikanter Zusammenhang. Demnach ist anzunehmen, dass die gemessenen Veränderungen eher in einem Aufmerksamkeitsdefizit begründet liegen, als in Veränderungen des somatosensorischen Systems selbst. Hiermit ergibt sich ein starker Hinweis auf das Vorliegen einer zentralen Störung im Sinne einer reduzierten Alertness.

Darauf aufbauend wurde bei einer Subgruppe der Probanden die *Hitzeschmerzschwelle* (*Heat Pain Threshold*, HPT), die im Rahmen der QST bestimmt wurde, mit einer durch Laserreize bestimmten Schmerzschwelle (*Laser Pain Threshold*, LPT) verglichen. Durch beide Methoden wird Hitzeschmerz ausgelöst, der in beiden Fällen eine Nervenleitung über die A δ - und C-Fasern impliziert, sodass Einflüsse durch periphere Nervenschäden kleiner Nervenfasern beide Tests gleichermaßen betreffen und in der weiteren Interpretation nicht länger beachtet werden müssen. Effekte des Vergleichs können somit auf zentrale Prozesse zurückgeführt werden. Wie in Kapitel 5.3 ausgeführt, besteht der Hauptunterschied zwischen diesen Schmerzschwellenbestimmungen in der Reizdauer, wobei der Laserreiz sehr viel kürzer ist, als der Hitzereiz im Rahmen der QST. Aus diesem Grund wird angenommen, dass

zur Wahrnehmung des Laserstimulus ein höheres Maß an Aufmerksamkeit notwendig ist. Somit kann durch den Vergleich der HPT mit der LPT untersucht werden, inwiefern Veränderungen der Temperatur- beziehungsweise Schmerzwahrnehmung auf Aufmerksamkeitsdefiziten beruhen.

Es zeigte sich, dass die HPT bei HE-Patienten im Normbereich liegt, während die LPT insbesondere bei Patienten mit einer klinisch manifesten HE erhöht ist. Zusätzlich ergibt sich eine signifikante negative Korrelation mit der CFF für die linke Seite und ein Hinweis darauf für die rechte Seite. Eine mögliche Erklärung diese Befunde liefert das Aufmerksamkeitsdefizit als ein typisches Symptom der HE (Häussinger und Blei, 2007; Weissenborn, Giewekemeyer, u. a., 2005). Somit steht der Befund mit dem oben dargestellten Ergebnis der partiellen Korrelation im Einklang und es ergibt sich ein weiterer Hinweis auf zentrale Veränderungen im Rahmen der HE, die eine verminderte sensible Wahrnehmung einbeziehen, jedoch nicht spezifisch für somatosensorische Pfade sind.

Übereinstimmung mit Befunden bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems:

Morbus Parkinson

Eine QST nach demselben standardisierten Protokoll, welches auch in dieser Arbeit Anwendung fand, wurde bei Patienten mit *Morbus Parkinson* durchgeführt (Gierthmühlen u. a., 2010). Die Testung erfolgte unter dem Einfluss der Tiefen Hirnstimulation des *Nucleus subthalamicus* (STN-DBS) sowie nach Ausschalten des Stimulators. In dieser Studie zeigte sich, dass eine STN-DBS die thermischen Detektionsschwellen, das heißt sowohl die *Kälte-* als auch die *Wärmedetektionsschwelle*, und die *Thermische Unterschiedsschwelle* verbesserte. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass zentrale Strukturen existieren, deren Modulation zu ähnlichen Veränderungen der QST-Parameter führt, wie sie in dieser Studie an HE-Patienten gezeigt wurden.

Durch die STN-DBS werden nicht nur der *Nucleus subthalamicus*, sondern auch umliegende Areale stimuliert. Somit können auch die Effekte durch eine ungewollte Stimulation des Thalamus oder der Inselrinde zustande kommen. Eine genaue Lokalisation der involvierten zentralen Strukturen ist jedoch nicht möglich.

Es ist jedoch anzumerken, dass Spielberger und Kollegen im Rahmen einer sehr ähnlich aufgebauten Studie, in der ebenfalls der Einfluss der STN-DBS auf die thermischen Detektions- und Schmerzschwellen bei Patienten mit *Morbus Parkinson* untersucht wurde, keine signifikanten Veränderungen feststellen konnten (Spielberger u. a., 2011). Weitere

Studien werden die Aussagen dieser beiden Studien in Zukunft überprüfen (Gierthmühlen und Wasner, 2011; Spielberger u. a., 2011).

Übereinstimmung mit Befunden bei peripheren Nervenschäden: Neuropathie kleiner Nervenfasern

Aus vorherigen Studien ist bekannt, dass eine periphere Neuropathie eine häufige Komplikation bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist (Chaudhry u. a., 1999; Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007). Während eine sensible Neuropathie der Nervenfasern mit einem größeren Durchmesser (A β -Fasern, Erlanger und Gasser) mit Hilfe der sensiblen Neurographie ausgeschlossen wurde (Crucchi u. a., 2004), werden hierbei die kleinen Nervenfasern, nämlich der A δ - und C-Fasern, nicht erfasst. Eine Neuropathie der kleinen Nervenfasern führt zu sehr ähnlichen Veränderungen einer thermischen Testung, wie sie in der vorliegenden Studie festgestellt wurden: Bei den betroffenen Patienten wurde eine Erhöhung der *Thermischen Unterschiedsschwelle* und eine Erniedrigung der *Kälteerkennungsschwelle* festgestellt (Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008; Scott u. a., 2003). Zusätzlich trat eine Erhöhung der *Wärmedetektionsschwelle* auf, wobei dieser Befund nicht zwingend vorlag und die *Kälteerkennungsschwelle* häufiger verändert war, als die *Wärmedetektionsschwelle*. Hierzu gibt es zwei Theorien (Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008): Zum Einen existieren, insbesondere auf der Haut des Handrückens, mehr Kalt- als Warmpunkte (siehe Kapitel 1.2.3), sodass eine Messung der *Kälteerkennungsschwelle* präziser ist. Zum Anderen ist es möglich, dass die Nervenschädigung auf einer Myelinopathie (und nicht einer Axonopathie) beruht, die die schwach-myelinisierten A δ -Fasern mehr betrifft, als die unmyelinisierten C-Fasern.

Da die A δ - und C-Fasern neben der Temperatur- auch die Schmerzwahrnehmung vermitteln, ist zu erwarten, dass es bei Patienten mit einer Neuropathie der A δ - und C-Fasern zusätzlich zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung beziehungsweise, sofern sie unter dem Symptom des einschließenden Schmerzens leiden, zu einer gesteigerten Schmerzsensitivität kommt. Diese Befunde zeigen sich in dieser Arbeit bei HE-Patienten nicht, sodass sich ein Argument gegen eine Neuropathie der kleinen Nervenfasern als Ursache der im Rahmen der Studie festgestellten Veränderungen ergibt. Es bleibt anzumerken, dass diese Annahme jedoch bisher nicht durch systematische Studien bestätigt wurde.

Zur Diagnose einer Schädigung der kleinen Fasern werden Nerv- oder Hautbiopsien mit anschließender Zählung und Begutachtung der Morphologie der Nervenfasern durchgeführt (Løseth u. a., 2006; Nebuchennykh u. a., 2008; Scott u. a., 2003). Da diese Methoden invasiv

sind und zu bleibenden Schäden führen können (Hacke, 2010), wurde auf Grund ethischer Bedenken von der Durchführung im Rahmen dieser rein wissenschaftlichen Untersuchung Abstand genommen.

Typische Symptome der Neuropathie der kleinen Fasern sind Taubheit, Kribbeln, Brennen und einschießender Schmerz. Diese Symptome beginnen symmetrisch in den distalen Extremitäten, häufiger an der unteren Extremität (Scott u. a., 2003). Diese typischen Symptome der Neuropathie kleiner Fasern gaben die hier untersuchten Patienten trotz expliziter Nachfrage nicht an. Dabei ist einschränkend anzumerken, dass Neuropathien bei Patienten mit einer Leberzirrhose häufig asymptomatisch verlaufen (Chaudhry u. a., 1999; Ng u. a., 2007).

Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in dieser Studie gemessenen Effekte auf eine Neuropathie der kleinen Nervenfasern zurückzuführen sind.

Beeinflussung der sensiblen Wahrnehmung durch eine Störung der Leberfunktion

Periphere Nervenschäden werden mit zunehmender Dekompensation der Zirrhose wahrscheinlicher (Chaudhry u. a., 1999; Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007). Geht man davon aus, dass eine Dekompensation der Leberzirrhose zu einer Schädigung der peripheren Nerven führt, die mit einer verminderten Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen einhergeht, so sollte man einen stärkeren Effekt zwischen der veränderten Temperaturwahrnehmung und dem *Child-Pugh-Score*, einen Parameter, der das Ausmaß der Leberfunktionsstörung schätzt, erwarten, als zwischen diesen Befunden und dem HE-Grad.

Um dies zu beurteilen wurden die *Child-Pugh*-Gruppen bezüglich der QST-Parameter verglichen (siehe Kapitel 4.4). Es zeigten sich kaum signifikante Effekte, insbesondere nicht der *Kälteerkennungsschwelle* und der *Thermischen Unterschiedsschwelle*. Dementsprechend verschlechtert sich die Temperaturwahrnehmung nicht mit zunehmender Dekompensation der Zirrhose. Dies spricht gegen die Annahme, dass eine Neuropathie der kleinen Fasern die vorliegenden Messergebnisse hervorruft.

Zusammenfassung der Argumente für die Zuordnung der Befunde zu zentralen beziehungsweise peripheren Strukturen

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen bei HE2-Patienten verringert ist und außerdem mit der CFF korreliert. Somit deuten diese Befunde einerseits auf zentrale Veränderungen der Sensorik im Rahmen

der HE hin. Hingegen litten speziell die Patienten mit einer manifesten HE unter einer Dekompensation der Leberzirrhose. In diesem Stadium entwickeln diese häufig eine asymptomatische Neuropathie der kleinen Nervenfasern (A δ - und C-Fasern), für die die vorliegenden Befunde typisch sind und die durch eine Neurographie nicht ausgeschlossen wird.

Davon ausgehend, dass eine Dekompensation der Zirrhose zu einer peripheren Neuropathie führt (Höckerstedt u. a., 1992; Ng u. a., 2007), sollten die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Effekte stärker mit dem *Child-Pugh-Score* in Verbindung stehen, als mit den HE-Graden. Dies konnte jedoch nicht gezeigt werden, sodass das Argument der peripheren Ursache abgeschwächt wird.

Weiterhin gibt die Korrektur der Ergebnisse um einen Parameter für die Daueraufmerksamkeit (*Cognitrone*, siehe Kapitel 4.3) mit Hilfe der partiellen Korrelation den Hinweis, dass das Aufmerksamkeitsdefizit als ein Schlüsselsymptom der HE die Wahrnehmung von Temperaturänderungen und Kälte beeinflusst. Dies steht im Einklang mit einer reduzierten Wahrnehmung der *Laserschmerzschwelle*, für die ein höheres Aufmerksamkeitsniveau notwendig ist, als zur Wahrnehmung der *Hitzeschmerzschwelle*, die sich bei HE-Patienten regelrecht zeigte. Insgesamt ist ein Hinweis auf zentrale Veränderungen im Rahmen der HE gegeben, die eine verminderte sensible Wahrnehmung implizieren, dabei aber nicht spezifisch für das somatosensorische System sind.

Darüber hinaus legt eine Untersuchung bei *Parkinson*-Patienten nahe (Gierthmühlen u. a., 2010), dass zentrale Strukturen mit bislang unklarer Lokalisation existieren, deren Modulation ähnliche isolierte Veränderungen der Temperaturwahrnehmung verursachen kann, wie sie in der vorliegenden Studie gemessen wurden.

Insgesamt gibt es demnach bedeutsamere Argumente für zentrale Ursachen, die die verminderte Wahrnehmung von Kälte und Temperatur hervorrufen, als für periphere, wobei diese nicht spezifisch für das somatosensorische System sind. Dennoch kann die Ähnlichkeit der vorliegenden Ergebnisse mit denen bei Patienten mit einer peripheren Neuropathie der kleinen Nervenfasern nicht ignoriert werden. Zudem darf die Möglichkeit nicht außer Betracht gelassen werden, dass beide Beeinträchtigungen parallel vorliegen. Die potentielle Koexistenz peripherer und zentraler Nervenschäden bei HE-Patienten, die möglicherweise zu ähnlichen Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung führen, limitiert die Interpretierbarkeit der vorliegenden Resultate. Eine definitive Zuordnung der Ergebnisse dieser Arbeit zu einem anatomischen oder funktionellen Korrelat ist bislang noch nicht möglich und bedarf weiterer Studien.

Unter Abwägung aller oben im Detail ausgeführten Argumente, ist anzunehmen, dass die gemessenen Veränderungen der Temperaturwahrnehmung bei HE-Patienten polyätiologisch zu erklären sind. Periphere Nervenschäden sind bei Patienten mit einer Leberzirrhose wahrscheinlich. Insbesondere das Vorliegen einer Neuropathie der A δ - und C-Fasern konnte bei den getesteten Probanden nicht ausgeschlossen werden. Hingegen ist das Aufmerksamkeitsdefizit bei HE-Patienten offensichtlich und ein Kernsymptom der HE, sodass meiner Meinung nach der Haupteffekt hier begründet liegt. Dies wird durch die Resultate des Vergleichs der LPT mit der HPT sowie der partiellen Korrelation untermauert.

5.8 *Quantitative Sensorische Testung* bei anderen Erkrankungen: Überschneidungen und Unterschiede

In der vorliegenden Arbeit wurde die *Quantitative Sensorische Testung* (QST) mit der initialen Erwartung verwendet, eine verminderte sensible Wahrnehmung bei HE-Patienten festzustellen. Mit dieser Intention wurde bisher nur die thermische Testung als Teil der QST bei Patienten mit peripheren Neuropathien durchgeführt. Speziell wurden diese Tests als Methoden zur Diagnose einer Neuropathie der kleinen Nervenfasern (A δ - und C-Fasern) evaluiert (Crucchi u. a., 2004; Løseth u. a., 2006; Scott u. a., 2003). Hierbei zeigten sich variierende Sensitivitäten zwischen 60 und 85 % (Løseth u. a., 2006) bei jedoch niedriger Spezifität (Løseth u. a., 2006; Sindrup u. a., 2001). Im Vergleich zur Haut- oder Nervenbiopsie als alternative Diagnosemittel liegt der Vorteil der QST bei der nicht-invasiven Durchführung.

Die QST wurde bei HE-Patienten außerdem unter der Annahme durchgeführt, eine verminderte Schmerzwahrnehmung bei diesen zu finden. Dies steht im Gegensatz zu den meisten der bisher durchgeführten QST-Studien, die der Charakterisierung von Schmerzsyndromen dienen (Freyhagen u. a., 2008; Gierthmühlen u. a., 2010; Maier u. a., 2010). So wurden in einer multizentrischen Studie des *Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerzen* 1236 Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen verschiedener Ätiologien mittels QST untersucht (Maier u. a., 2010). Bei 92 % der Patienten war mindestens ein Subtest der QST pathologisch. Der hohe Prozentsatz an Patienten mit auffälligen QST-Testungen in der großen untersuchten Patientengruppe mit neuropathischen Schmerzsyndromen zeigt, dass das Konzept der QST gut auf dieses Patientenkollektiv zugeschnitten ist. Neben der Anwendung bei neuropathischen Schmerzen wurde die QST ebenfalls zur Charakterisierung nozizeptiver Schmerzen durchgeführt, beispielsweise bei

Patienten mit *Morbus Parkinson*, deren Schmerzen aus der Rigidität und einer inadäquaten Muskelaktivierung resultierten (Gierthmühlen u. a., 2010) sowie bei Patienten mit radikulären und pseudoradikulären Rückenschmerzen (Freynhagen u. a., 2008).

Beeinträchtigungen der sensiblen Wahrnehmung sind bei HE-Patienten bisher nicht bekannt und die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten äußerten auch nach spezifischer Nachfragen keine entsprechenden Symptome. Auch in den beschriebenen Studien von Freynhagen (Freynhagen u. a., 2008) und Maier (Maier u. a., 2010) wurden sensible Defizite aufgedeckt, die aus der klinischen Untersuchung nicht bekannt waren. Dies zeigt, dass die QST neben der Quantifizierung bestehender sensibler Veränderungen auch zum Nachweis subklinischer Ausfälle geeignet scheint.

In einigen der beschriebenen Studien war die Vergleichbarkeit zwischen den Probanden eingeschränkt (Gierthmühlen u. a., 2010; Maier u. a., 2010). Bei Maier fand die Testung in Arealen statt, zu denen keine Normdaten existieren. Dennoch wurden die Ergebnisse mit den an Händen oder Füßen ermittelten Normdaten verglichen. Gierthmühlen und Kollegen hingegen führten die QST auf dem Handrücken durch, um die Befunde mit Normwerten vergleichen zu können, nicht aber im schmerzenden Areal. Diese Problematik trat in der vorliegenden Arbeit nicht auf. Da in dieser Arbeit eine subklinische generalisierte Veränderung der Somatosensorik angenommen wurde, die nicht auf ein Körperareal beschränkt ist, konnte die Testung in einem einheitlichen Hautgebiet durchgeführt werden, zu dem Normwerte existieren. Die Vergleichbarkeit zwischen den Probandengruppen ist somit als hoch einzustufen.

In allen beschriebenen Studien konnte eine Veränderung der Sensorik klar auf ein einziges zu Grunde liegendes Krankheitsbild entweder des zentralen (Gierthmühlen u. a., 2010) oder des peripheren Nervensystems (Løseth u. a., 2006; Scott u. a., 2003) bezogen werden. In der vorliegenden Arbeit ist es nicht möglich, die Befunde einem Krankheitsbild, der HE beziehungsweise peripheren Nervenschäden, eindeutig zuzuordnen (siehe Kapitel 5.7). Dies schränkt die Aussagekraft ein. Um eine genaue Aussage treffen zu können, müssen Studien, die die zentrale sensorische Verarbeitung bei HE-Patienten messen, angeschlossen werden. Trotzdem war es sinnvoll, eine QST bei Patienten mit einer HE durchzuführen. Denn nun sind die genauen sensiblen Veränderungen bei HE-Patienten bekannt und weiterführende Studien können auf diese Erkenntnisse aufbauen.

Zusammenfassend ist die QST eine neuartige Methode, die bei vielen verschiedenartigen Krankheitsbildern angewandt werden kann. Mit ihrer Hilfe können aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der Symptome dieser Krankheiten ermittelt werden und außerdem

gelingt der Nachweis subklinischer Veränderungen. Welche Krankheitsbilder weiterhin mit Hilfe der QST genauer charakterisiert werden können, wird sich in Zukunft zeigen.

5.9 Bedeutung der Ergebnisse für die Klinik und den Kenntnisstand zur *Hepatischen Enzephalopathie*

Obwohl es Hinweise sowohl auf periphere, als auch auf zentrale Veränderungen der Somatosensorik bei Patienten mit einer HE gab (siehe Kapitel 1.5), fehlten bislang systematische Testungen hierzu. Mit Hilfe einer solchen Untersuchung ist es möglich, das eventuelle Ausmaß der Symptome der HE zu erfassen und die Kenntnisse über die klinischen Defizite im Rahmen dieser Krankheit zu vervollständigen. Insbesondere in der klinischen Untersuchung kann explizit auf sensible Ausfälle geachtet werden und diese können zur Diagnose der HE herangezogen werden. Speziell eine Charakterisierung der Schmerzschwellen war sinnvoll, da dem Schmerz eine wichtige Warnfunktion zukommt. Ausfälle dieser Funktion erhöhen die Verletzungsgefahr immens.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen vermindert ist, während die mechanischen Detektionsschwellen und die Schmerzschwellen unverändert sind. Dies sind neuartige Befunde zur HE. Die unveränderten Schmerzschwellen, die im Rahmen der QST ermittelt wurden, legen nahe, dass für HE-Patienten keine erhöhte Verletzungsgefahr auf Grund einer verminderten Schmerzwahrnehmung besteht. Jedoch wurde außerdem eine erhöhte *Laserschmerzschwelle* festgestellt, die zeigt, dass HE-Patienten sehr kurze schmerzhafte Stimuli vermindert wahrnehmen, sodass eine Gefährdung durch eine verminderte Schmerzwahrnehmung auf Grund eines Aufmerksamkeitsdefizits besteht. Hierbei ist speziell an die Nadelpunktion bei Patienten zu denken, beispielsweise die Venen-, Aszites- oder Pleurapunktion, die zu einem kurzen schmerzhaften Reiz führt. Bei einer ausbleibenden Schmerzreaktion muss bedacht werden, dass die Warnfunktion des Schmerzes hier verloren gegangen ist.

Im klinischen Alltag kann die verminderte Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen insbesondere für die Pflege von HE-Patienten von Bedeutung sein. Angenommen, dass HE-Patienten Schwankungen der Zimmertemperatur eingeschränkt wahrnehmen, ist eine Verköhlung denkbar. Das Pflegepersonal in Krankenhäusern und Angehörige der Patienten sollten darüber informiert werden, um diese Komplikation zu vermeiden.

Zu beachten ist auch das asymptomatische, das heißt in diesem Fall, das von dem Patienten unbemerkte Auftreten der Veränderungen der Sensorik. Keinem der Patienten war vor der Durchführung der Studie sensible Ausfälle bewusst, wie der vorherigen Befragung entnommen werden konnte. Eine Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen über diese Erkenntnisse kann die Betroffenen zur erhöhten Vorsicht anhalten.

Die verminderte Temperaturwahrnehmung zeigt sich speziell bei Patienten mit einer HE zweiten Grades. Somit treten die in der vorliegenden Arbeit festgestellten Veränderungen erst in höheren Stadien der HE auf und sind ein Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung. Weiterhin unterscheidet sich die Gruppe der HE2-Patienten bezüglich der *Thermischen Unterschiedsschwelle* signifikant von den HE1-Patienten. Hingegen ist die klinische Unterscheidung zwischen einer HE ersten und zweiten Grades schwierig, da der Übergang zwischen den Stadien fließend ist (siehe Kapitel 1.1.3). Gegebenenfalls ist eine Testung der *Thermischen Unterschiedsschwelle* ein geeignetes objektives Diagnosemittel, um zwischen diesen beiden Schweregraden der HE zu unterscheiden. Um dies zu evaluieren, wäre eine systematische Untersuchung an Hand einer größeren Stichprobe notwendig.

6 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung von Kälte und Temperaturänderungen bei Patienten mit HE vermindert ist. Entgegen der Hypothesen zeigte sich ein Normalbefund der Schmerzschwellen und der mechanischen Detektionsschwellen im Rahmen der QST. Die erhöhte *Laserschmerzschwelle* ergibt einen hypothesenkonformen Befund und ist am ehesten auf ein Aufmerksamkeitsdefizit zurückzuführen.

Wie schon in Kapitel 5.9 beschrieben, unterscheiden sich die HE1- und die HE2-Patienten signifikant bezüglich der *Thermischen Unterschiedsschwelle*, sodass diese eventuell ein objektives Diagnosemittel zur Unterscheidung dieser fließend ineinander übergehenden Schweregrade darstellt. In einer fortführenden Studie an einer größeren Untersuchungspopulation ist erneut ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den HE1- und den HE2-Patienten zu erwarten. Zusätzlich könnten Grenzwerte ermittelt werden, die für beide Krankheitsstadien spezifisch sind. Gegebenenfalls kann mit Hilfe einer größeren Stichprobe außerdem ein signifikanter Effekt zwischen HE1- und mHE- beziehungsweise HE0-Patienten aufgedeckt werden, sodass sich insgesamt eine Verschlechterung der Temperaturwahrnehmung bei klinisch manifester HE zeigt.

Ob die Ergebnisse, insbesondere die veränderte Temperaturwahrnehmung, auf zentralen oder peripheren Prozessen beruhen, kann mit dieser Studie nicht abschließend geklärt werden. Um dies aufzuschlüsseln, können beispielsweise die hier angewandten Tests mit funktionell bildgebenden Verfahren, wie der Magnetenzephalographie oder der funktionellen Magnetresonanztomographie, kombiniert werden. So könnten die Veränderungen der Temperaturwahrnehmung, die im Rahmen der vorliegenden Studie festgestellt wurden, auf zentraler Ebene untersucht werden. Diejenigen zerebralen Strukturen, deren Fehlfunktion zu den sensiblen Defiziten bei HE-Patienten führt, könnten auf diese Weise lokalisiert beziehungsweise charakterisiert werden. Weiterhin ist es so möglich zu beantworten, inwiefern die vorliegenden Ergebnisse spezifisch für das somatosensorische System sind beziehungsweise in welchem Ausmaß ein Aufmerksamkeitsdefizit die Veränderungen bedingt.

Eine funktionelle Bildgebung mit gleichzeitiger Durchführung einer *Quantitativen Sensorischen Testung* (QST) bei gesunden Probanden könnte zudem zeigen, welche Hirnareale bei welchen Tests aktiv sind. Grundlegende Prozesse der zentralen sensorischen Verarbeitung könnten auf diese Weise besser verstanden werden.

Die Argumentation, dass die *Laserschmerzschwelle* bei HE-Patienten auf Grund mangelnder Aufmerksamkeit für den sehr kurzen Laserreiz erhöht ist, kann ebenfalls durch bildgebende Verfahren überprüft werden. Einerseits können aufmerksamkeitsspezifische Hirnareale untersucht werden, in denen eine verminderte Aktivität zu erwarten wäre. Andererseits können Schmerzreize verschiedener Dauer verabreicht werden. Es ist anzunehmen, dass mit abnehmender Dauer der Schmerzreize die gemessene Schmerzschwelle auf Grund des Aufmerksamkeitsdefizits zunimmt. Dieser Effekt sollte sich mit steigendem HE-Grad verstärken.

Um herauszufinden, inwieweit Aufmerksamkeitsdefizite im Allgemeinen die Resultate der QST beeinflussen, kann diese in Zukunft bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefiziten anderer Genese durchgeführt werden, beispielsweise bei Patienten nach Schlaganfällen mit entsprechenden Symptomen, bei Patienten mit einer Hypothyreose oder eventuell bei Patienten mit Schizophrenie, die unter einer Aufmerksamkeitsstörung leiden. Ausgehend von den Befunden der vorliegenden Arbeit ist von einer Verschlechterung der QST-Ergebnisse im Vergleich zu gesunden Probanden auszugehen, wobei interessant ist, welche Qualitäten der Somatosensorik bei diesen Patienten betroffen sind.

Um zu klären, wie häufig isolierte Neuropathien der kleinen Nervenfasern bei Patienten mit einer Leberzirrhose vorkommen, kann eine Nervenbiopsie oder eine Hautbiopsie mit anschließender Färbung und Zählung der Nervenfasern durchgeführt werden. Eine solche Biopsie schon in die vorliegende Studie einzuschließen, hätte die Interpretation der Ergebnisse erleichtert. Dennoch wurde auf Grund ethischer Bedenken bezüglich des invasiven Charakters von dieser Untersuchung aktuell abgesehen.

Obwohl mit der vorliegenden Arbeit nicht vollständig geklärt werden konnte, ob die gemessenen Veränderungen auf zentrale oder periphere Prozesse zurückzuführen sind und ob sie spezifisch für das somatosensorische System sind, ist die Durchführung einer QST bei HE-Patienten auch im Nachhinein als sinnvoll zu beurteilen. Denn nun ist das sensorische Profil bei HE-Patienten bekannt und dieses Ergebnis kann, wie vorgeschlagen, als Ausgangspunkt für weitere Studien mit HE-Patienten dienen.

7 Zusammenfassung

Bei *Hepatischer Enzephalopathie* (HE) als Komplikation der Leberzirrhose fehlten bislang systematische Untersuchungen zur Somatosensorik. Ziel dieser Arbeit war es, eventuelle Veränderungen der somatosensorischen Wahrnehmung bei Patienten sowohl mit subklinischer als auch mit manifester HE erstmalig auf der Verhaltensebene zu quantifizieren. 42 Patienten mit einer Leberzirrhose und einer HE der Grade null bis zwei sowie 12 altersgleiche, gesunde Kontrollprobanden wurden getestet. Der Graduierung der HE dienten die *West-Haven-Kriterien* und die *Kritische Flimmerfrequenz* (CFF) sowie eine Neuropsychometrie mittels *Wiener Testsystem*. Die sensible Testung erfolgte durch die standardisierte *Quantitative Sensorische Testung* (QST) nach dem Protokoll des *Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerzen*. Bei einer Subgruppe der Probanden ($n = 31$) wurde zusätzlich eine Schmerzschwelle durch Laserreize bestimmt. Eine sensible Neuropathie der großen Nervenfasern wurde klinisch und neurographisch ausgeschlossen.

Es ergaben sich unveränderte Schmerz- und mechanische Schwellen bei HE-Patienten. Im Gruppenvergleich differenzierte sich die HE2-Gruppe von der HE0-, mHE- und der Kontrollgruppe bezüglich der *Kälte-detektionsschwelle* (CDT; rechts: $p < 0,01$; links: $p = 0,01$), der *Thermischen Unterschiedsschwelle* (TSL; beidseits $p < 0,01$) und der *Laserschmerzschwelle* (LPT, hier Patienten mit manifester HE; beidseits $p < 0,01$). Zusätzlich unterschieden sich die HE1- und HE2-Gruppen signifikant bezüglich der TSL. Diese Veränderungen korrelierten mit der CFF (CDT: rechts: $R = 0,53$, $p < 0,01$; links: $R = 0,41$, $p < 0,01$; TSL: rechts: $R = -0,58$, $p < 0,01$; links: $R = -0,50$, $p < 0,01$; LPT: links: $R = -0,55$, $p < 0,04$; rechts: $R = -0,40$, $p = 0,09$ n.s.). Eine partielle Korrelation zur Korrektur der Korrelationen zwischen der CFF und der TSL beziehungsweise der CDT um ein Aufmerksamkeitsdefizit mittels neuropsychometrischen Testresultaten hob die Effekte auf.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit demonstrieren eine Beeinträchtigung der Temperaturwahrnehmung bei HE-Patienten, wobei das Ausmaß dieser Störung mit der HE-Schwere zusammenhängt. Die Aufhebung der signifikanten Korrelationen durch eine Korrektur um Aufmerksamkeitsdefizite sowie eine verminderte Wahrnehmung sehr kurzer Schmerzreize (LPT) bei unveränderten übrigen Schmerzschwellen, weisen auf den bedeutsamen Einfluss eines Aufmerksamkeitsdefizits und somit kognitiver Prozesse auf die sensible Wahrnehmung bei HE hin und legen ein zentrale Störung nahe. Dennoch kann der Einfluss einer Neuropathie der A δ - und C-Fasern bei einer Leberzirrhose, die mittels einer Neurographie nicht untersucht werden kann, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zukünftige Studien werden die Zuordnung der Befunde zu einem funktionellen oder anatomischen System untersuchen.

8 Literatur

- Adams RD, Foley JM, 1949. The neurological changes in the more common types of severe liver disease. *Trans Am Neurol Assoc* 74, 217–219.
- Ahboucha, S., Butterworth, R.F., 2007. The neurosteroid system: an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 22 (3-4), 291–308.
- Amodio, P., Gatta, A., 2005. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 20 (4), 369–379.
- Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C.N., 2003. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin* 33 (6), 259–268.
- Baertl, J.M., Sancetta, S.M., Gabuzda, G.J., 1963. Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J. Clin. Invest* 42, 696–706.
- Bakti, G., Fisch, H.U., Karlaganis, G., Minder, C., Bircher, J., 1987. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology* 7 (4), 629–638.
- Baumgärtner, U., Magerl, W., Klein, T., Hopf, H.C., Treede, R.D., 2002. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 96 (1-2), 141–151.
- Biecker, E., Hausdörfer, I., Grünhage, F., Strunk, H., Sauerbruch, T., 2011. Critical flicker frequency as a marker of hepatic encephalopathy in patients before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Digestion* 83 (1-2), 24–31.
- Brodmann, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Barth, Leipzig.
- Bushnell, M., 2003. The Somatosensory System, in: *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, San Diego, S. 667–697.
- Bustamante, J., Rimola, A., Ventura, P.J., Navasa, M., Cirera, I., Reggiardo, V., Rodés, J., 1999. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J. Hepatol* 30 (5), 890–895.
- Butterworth, R.F., 2000. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J. Hepatol* 32 (1 Suppl), 171–180.
- Butz, M., May, E.S., Häussinger, D., Schnitzler, A., 2013. The slowed brain: cortical oscillatory activity in hepatic encephalopathy. *Arch. Biochem. Biophys.* 536 (2), 197–203.

- Butz, M., Timmermann, L., Gross, J., Pollok, B., Südmeyer, M., Kircheis, G., Häussinger, D., Schnitzler, A., 2013. Cortical activation associated with asterixis in manifest hepatic encephalopathy. *Acta Neurol. Scand.*
- Castera, L., Pinzani, M., 2010. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 59 (7), 861–866.
- Chan, A.W., MacFarlane, I.A., Bowsher, D., Campbell, J.A., 1992. Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 55 (1), 56–59.
- Chaudhry, V., Corse, A.M., O'Brian, R., Cornblath, D.R., Klein, A.S., Thuluvath, P.J., 1999. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology* 29 (6), 1698–703.
- Chesterton, L.S., Barlas, P., Foster, N.E., Baxter, G.D., Wright, C.C., 2003. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 101 (3), 259–266.
- Chu, N.S., Yang, S.S., Liaw, Y.F., 1997. Evoked potentials in liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol* 12 (9-10), S288–293.
- Cooper, A.J., Plum, F., 1987. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol. Rev* 67 (2), 440–519.
- Cruccu, G., Anand, P., Attal, N., Garcia-Larrea, L., Haanpää, M., Jørum, E., Serra, J., Jensen, T.S., 2004. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 11 (3), 153–62.
- Dancygier, H., 2010. Liver cirrhosis, in: *Clinical Hepatology - Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer, Heidelberg, S. 949–966.
- Davis, K.D., Pope, G.E., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., 2004. Perceptual illusion of „paradoxical heat“ engages the insular cortex. *J. Neurophysiol* 92 (2), 1248–1251.
- Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., Broglio, L., Granieri, E., Lauria, G., 2008. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 131 (Pt 7), 1912–1925.
- Dostrovsky, J., Craig, A., 2006. Ascending projection systems, in: *Textbook of Pain*. Elsevier, Philadelphia, S. 187–203.
- Ducis, I., Norenberg, L.O., Norenberg, M.D., 1989. Effect of ammonium chloride on the astrocyte benzodiazepine receptor. *Brain Res* 493 (2), 362–365.
- Eberhard, G., 1994. Flimmerfrequenz-Analysator. Dr. Schuhfried GmbH, Mödling, Österreich.

- Erhardt, A., Lörke, J., Vogt, C., Poremba, C., Willers, R., Sagir, A., Häussinger, D., 2006. [Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis]. *Dtsch. Med. Wochenschr* 131 (49), 2765–2769.
- Fagius, J., Wahren, L.K., 1981. Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J. Neurol. Sci* 51 (1), 11–27.
- Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., Blei, A.T., 2002. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35 (3), 716–21.
- Fischer, A.A., 1987. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 30 (1), 115–126.
- Freyhagen, R., Rolke, R., Baron, R., Tölle, T.R., Rutjes, A.-K., Schu, S., Treede, R.-D., 2008. Pseudoradicular and radicular low-back pain--a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 135 (1-2), 65–74.
- Fruhstorfer, H., Gross, W., Selbmann, O., 2001. von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain* 5 (3), 341–342.
- Fruhstorfer, H., Lindblom, U., Schmidt, W.C., 1976. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 39 (11), 1071–1075.
- Galhenage, S., Almeida, J., Yu, J., Kurtovic, J., Segal, I., Riordan, S.M., 2006. Modulation of intestinal flora for the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis, in: *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Springer, Dodrecht, The Netherlands, S. 539–550.
- Gescheider, G., 1997. The Classical Psychophysical Methods, in: *Psychophysics: The fundamentals*. Routledge, Mahwah, S. 45–72.
- Gierthmühlen, J., Arning, P., Binder, A., Herzog, J., Deuschl, G., Wasner, G., Baron, R., 2010. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 25 (9), 1195–1202.
- Gierthmühlen, J., Wasner, G., 2011. Reply: The influence of deep brain stimulation and levodopa on pain perception in Parkinson's disease-implications for further scientific and clinical work. *Mov Disord*.
- Goldberg, J.M., Lindblom, U., 1979. Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 42 (9), 793–803.

- Görg, B., Qvartrkhava, N., Bidmon, H.-J., Palomero-Gallagher, N., Kircheis, G., Zilles, K., Häussinger, D., 2010. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology* 52 (1), 256–265.
- Görg, B., Qvartrkhava, N., Voss, P., Grune, T., Häussinger, D., Schliess, F., 2007. Reversible inhibition of mammalian glutamine synthetase by tyrosine nitration. *FEBS Lett* 581 (1), 84–90.
- Greenspan, J.D., McGillis, S.L., 1991. Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosens Mot Res* 8 (2), 137–147.
- Gundling, F., Zelihic, E., Seidl, H., Haller, B., Umgelter, A., Schepp, W., Dodt, C., 2013. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol* 12 (1), 108–114.
- Gyr, K., Meier, R., Häussler, J., Boulétreau, P., Fleig, W.E., Gatta, A., Holstege, A., Pomier-Layrargues, G., Schalm, S.W., Groeneweg, M., Scollo-Lavizzari, G., Ventura, E., Zeneroli, M.L., Williams, R., Yoo, Y., Amrein, R., 1996. Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double blind, randomised, placebo controlled multicentre study. *Gut* 39 (2), 319–324.
- Hacke, W., 2010. Apparative und laborchemische Diagnostik, in: *Neurologie*. Springer, Heidelberg, S. 109–150.
- Han, K.-H., Yoon, K.T., 2008. New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirolgy* 51 Suppl 1, 11–16.
- Hansen, C., Hopf, H.C., Treede, R.D., 1996. Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation. *Brain* 119 (Pt 5), 1729–1736.
- Hartmann, I.J., Groeneweg, M., Quero, J.C., Beijeman, S.J., de Man, R.A., Hop, W.C., Schalm, S.W., 2000. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol* 95 (8), 2029–2034.
- Häussinger, D., 2004. [Hepatic encephalopathy: clinical aspects and pathogenesis]. *Dtsch. Med. Wochenschr* 129 Suppl 2, S66–67.
- Häussinger, D., Blei, A., 2007. Hepatic Encephalopathy, in: *The Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practise*. Wiley-Blackwell, Oxford.

- Häussinger, D., Córdoba, J., Kircheis, G., Vilstrup, H., Fleig, W.E., Jones, E.A., Schliess, F., Blei, A.T., 2006. Definition and assessment of low-grade hepatic encephalopathy, in: *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Springer, Dordrecht, The Netherlands, S. 423–432.
- Häussinger, D., Lamers, W.H., Moorman, A.F., 1992. Hepatocyte heterogeneity in the metabolism of amino acids and ammonia. *Enzyme* 46 (1-3), 72–93.
- Häussinger, D., Schliess, F., 2008. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 57 (8), 1156–1165.
- Heldestad, V., Linder, J., Sellersjö, L., Nordh, E., 2010. Reproducibility and influence of test modality order on thermal perception and thermal pain thresholds in quantitative sensory testing. *Clin Neurophysiol* 121 (11), 1878–1885.
- Hendry, S., Hsiao, S., Brown, M., 2003. Fundamentals of Sensory Systems, in: *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, San Diego, S. 577–589.
- Herold, G., 2008. Gastroenterologie, in: *Innere Medizin*. Köln, S. 394–530.
- Herrero, J.F., Laird, J.M., López-García, J.A., 2000. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 61 (2), 169–203.
- Höckerstedt, K., Kajaste, S., Muuronen, A., Raininko, R., Seppäläinen, A.M., Hillbom, M., 1992. Encephalopathy and neuropathy in end-stage liver disease before and after liver transplantation. *J. Hepatol* 16 (1-2), 31–37.
- Horst, D., Grace, N.D., Conn, H.O., Schiff, E., Schenker, S., Viteri, A., Law, D., Atterbury, C.E., 1984. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 4 (2), 279–287.
- Kamel, L., Saleh, A., Morsy, A., Ghali, A., El Khayat, H., 2007. Plasma met-enkephalin, beta-endorphin and leu-enkephalin levels in human hepatic encephalopathy. *East Mediterr Health J* 13 (2), 257–65.
- Keizer, D., Fael, D., Wierda, J.M.K.H., van Wijhe, M., 2008. Quantitative sensory testing with Von Frey monofilaments in patients with allodynia: what are we quantifying? *Clin J Pain* 24 (5), 463–6.
- Kircheis, G., Fleig, W., Görtelmeyer, R., Grafe, S., Häussinger, D., 2007. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J. Hepatol* 47 (5), 642–650.

- Kircheis, G., Görtelmeyer, R., Fleig, W.E., Häussinger, D., 2006. Critical assessment of the PHES test battery in patients with low-grade hepatic encephalopathy, in: *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Springer, Dordrecht, The Netherlands, S. 495–502.
- Kircheis, G., Knoche, A., Hilger, N., Manhart, F., Schnitzler, A., Schulze, H., Häussinger, D., 2009. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 137 (5), 1706–1715.e1–9.
- Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., Häussinger, D., 2002. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 35 (2), 357–366.
- Kircheis, G., Zafiris, O., Zilles, K., Häussinger, D., 2006. Neurophysiological basis of critical flicker frequency (CFF) analysis, in: *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Springer, Dordrecht, The Netherlands, S. 481–494.
- LaMotte, R.H., Shain, C.N., Simone, D.A., Tsai, E.F., 1991. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J. Neurophysiol* 66 (1), 190–211.
- Løseth, S., Lindal, S., Stålberg, E., Mellgren, S.I., 2006. Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and signs of sensory polyneuropathy. *Eur. J. Neurol* 13 (2), 105–111.
- Magerl, W., Wilk, S.H., Treede, R.D., 1998. Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 74 (2-3), 257–268.
- Maier, C., Baron, R., Tölle, T.R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmühlen, J., Flor, H., Geber, C., Hugel, V., Krumova, E.K., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Schwarz, A., Sommer, C., Tronnier, V., Uçeyler, N., Valet, M., Wasner, G., Treede, R.-D., 2010. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150 (3), 439–450.
- Marchesini, G., Fabbri, A., Bianchi, G., Brizi, M., Zoli, M., 1996. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 23 (5), 1084–1092.
- Marcus, P.L., Fuglevand, A.J., 2009. Perception of electrical and mechanical stimulation of the skin: implications for electrotactile feedback. *J Neural Eng* 6 (6), 066008.

- Mardini, H., Saxby, B.K., Record, C., 2006. Computerized or paper-and-pencil psychometric tests for the assessment of hepatic encephalopathy, in: *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Springer, Dodrecht, The Netherlands, S. 474–480.
- Márquez-Aguirre, A.L., Canales-Aguirre, A.A., Gómez-Pinedo, U., Gálvez-Gastélum, F.J., 2010. Molecular aspects of hepatic encephalopathy. *Neurologia* 25 (4), 239–247.
- May, E.S., Butz, M., Kahlbrock, N., Brenner, M., Hoogenboom, N., Kircheis, G., Häussinger, D., Schnitzler, A., 2014. Hepatic encephalopathy is associated with slowed and delayed stimulus-associated somatosensory alpha activity. *Clin Neurophysiol*.
- Melzack, R., Wall, P.D., 1965. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150 (699), 971–979.
- Merskey, H., 1986. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndroms and definitions of pain terms. *Pain Suppl.* 3: S1–S225.
- Meßlinger, K., 2005. Somatoviszzerale Sensibilität, in: *Physiologie*. Thieme, Stuttgart, S. 627–656.
- Morgan, M.Y., Jakobovits, A.W., James, I.M., Sherlock, S., 1980. Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 78 (4), 663–670.
- Mullen, K., Amodio, P., Morgan, M.Y., 2007. Therapeutic studies in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 22 (3-4), 407–423.
- Mullen, K.D., 2006. Evidence-based medicine and hepatic encephalopathy treatment, in: *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. Springer, Dodrecht, The Netherlands, S. 505–512.
- Nebuchennykh, M., Løseth, S., Stålberg, E., Mellgren, S.I., 2008. Quantitative sensory testing in patients with polyneuropathy and healthy individuals. *Acta Neurol. Scand., Suppl* 188, 56–61.
- Ng, K., Lin, C.S.-Y., Murray, N.M.F., Burroughs, A.K., Bostock, H., 2007. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle Nerve* 35 (6), 730–738.
- Nguyen-Khac, E., Capron, D., 2006. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18 (12), 1321–1325.
- Olde Damink, S.W.M., Deutz, N.E.P., Dejong, C.H.C., Soeters, P.B., Jalan, R., 2002. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochem. Int* 41 (2-3), 177–188.

- Palomero-Gallagher, N., Bidmon, H.-J., Cremer, M., Schleicher, A., Kircheis, G., Reifenberger, G., Kostopoulos, G., Häussinger, D., Zilles, K., 2009. Neurotransmitter receptor imbalances in motor cortex and basal ganglia in hepatic encephalopathy. *Cell. Physiol. Biochem* 24 (3-4), 291–306.
- Pomier-Layrargues, G., Giguère, J.F., Lavoie, J., Willems, B., Butterworth, R.F., 1989. Pharmacokinetics of benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in cirrhotic patients with moderate or severe liver dysfunction. *Hepatology* 10 (6), 969–972.
- Prakash, R., Mullen, K.D., 2010. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7 (9), 515–525.
- Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C., Williams, R., 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60 (8), 646–649.
- Rikkers, L.F., 1983. Portal hemodynamics, intestinal absorption, and postshunt encephalopathy. *Surgery* 94 (2), 126–133.
- Rolke, R., Andrews, K., Magerl, W., Treede, R., 2002. Quantitative Sensorische Testung - Handlungsanweisung für den Untersucher.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, R.-D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B., 2006. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123 (3), 231–43.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K.A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R.-D., 2006. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10 (1), 77–88.
- Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., del Olmo, J.A., Ramírez, M., Rey, R., de Madaria, E., Montoliu, C., Nuñez, D., Flavia, M., Compañy, L., Rodrigo, J.M., Felipo, V., 2007. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 45 (4), 879–85.
- Rössle, M., Piotraschke, J., 1996. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and hepatic encephalopathy. *Dig Dis* 14 Suppl 1, 12–19.
- Rudman, D., DiFulco, T.J., Galambos, J.T., Smith, R.B., Salam, A.A., Warren, W.D., 1973. Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin. Invest* 52 (9), 2241–2249.

- Rydel, A., Seiffer, W., 1903. Untersuchungen über das Vibrationsgefühl oder die sogenannte „Knochensensibilität“ (Pallästhesie). *Archiv für Psychiatrie und Nervenerkrankungen* (37), 488–536.
- Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J.-M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., Palau, R., 2003. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 29 (12), 1705–1713.
- Schellinger, P., Encke, J., 2004. Hepatische Enzephalopathie, in: *Stoffwechselerkrankungen in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart, S. 190–198.
- Schliess, F., Görg, B., Häussinger, D., 2006. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol. Chem* 387 (10-11), 1363–1370.
- Schölmerich, J., 2008. Leberzirrhose, in: *Gastroenterologie - Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S. 1422–1486.
- Schomerus, H., Weissenborn, K., Hamster, W., Rückert, N., Hecker, H., 1999. Der PSE-Syndrom-Test. Swets Test Services, Frankfurt.
- Schuhfried, G., 1999. Wiener Test System (WINWTS). Dr. Schuhfried GmbH, Mödling, Österreich.
- Scott, K., Simmons, Z., Kothari, M.J., 2003. A comparison of quantitative sensory testing with skin biopsy in small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 4 (3), 129–132.
- Shah, N.J., Neeb, H., Kircheis, G., Engels, P., Häussinger, D., Zilles, K., 2008. Quantitative cerebral water content mapping in hepatic encephalopathy. *Neuroimage* 41 (3), 706–717.
- Shahani BT, Young RR, 1976. Asterixis - a disorder of the neural mechanisms underlying sustained muscle contraction, in: *The motor system: neurophysiology and muscle mechanisms*. Elsevier, Amsterdam, S. 301–306.
- Sharma, P., Sharma, B.C., Puri, V., Sarin, S.K., 2007. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol* 47 (1), 67–73.
- Sindrup, S.H., Gaist, D., Johannsen, L., Havsager, A.M., Homburg, A., Kjeldsen, M.J., Madsen, C., Dalsgaard, N.J., Ellemann, K., Smith, T., 2001. Diagnostic yield by testing small fiber function in patients examined for polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst* 6 (4), 214–218.
- Spielberger, S., Wolf, E., Kress, M., Seppi, K., Poewe, W., 2011. The influence of deep brain stimulation on pain perception in Parkinson's disease. *Mov Disord*.

- Stauch, S., Kircheis, G., Adler, G., Beckh, K., Ditschuneit, H., Görtelmeyer, R., Hendricks, R., Heuser, A., Karoff, C., Malfetheriner, P., Mayer, D., Rösch, W., Steffens, J., 1998. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol* 28 (5), 856–864.
- Susser, E., Sprecher, E., Yarnitsky, D., 1999. Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain* 122 (Pt 2), 239–46.
- Suzuki, R., Dickenson, A., 2005. Spinal and supraspinal contributions to central sensitization in peripheral neuropathy. *Neurosignals* 14 (4), 175–81.
- Teasdale, G., Knill-Jones, R., van der Sande, J., 1978. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41 (7), 603–610.
- Torlot, F.J., McPhail, M.J.W., Taylor-Robinson, S.D., 2013. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 37 (5), 527–536.
- Treede, R., Lorenz, J., Kunze, K., Bromm, B., 1995. Assessment of Nociceptive Pathways with Laser-Evoked Potentials in Normal Subjects and Patients, in: *Advances in Pain Research and Therapy Volume 22: Pain and the Brain - From Nociception to Cognition*. Raven Press, New York.
- Treede, R.-D., Handwerker, H., Baumgärtner, U., Meyer, R., Magerl, W., 2004. Hyperalgesia and Allodynia: Taxonomy, Assessment, and Mechanisms, in: *Hyperalgesia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications*, International Association for the study of pain. Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle, S. 3–15.
- Trepel, M., 2004a. Großhirn (Telencephalon) und funktionelle Bahnsysteme, in: *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Elsevier, München, S. 220–221.
- Trepel, M., 2004b. Rückenmark (Medulla spinalis), in: *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Elsevier, München, S. 81–100.
- Trepel, M., 2004c. Peripheres Nervensystem, in: *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Elsevier, München, S. 21–80.
- Weissenborn, K., Ahl, B., Fischer-Wasels, D., van den Hoff, J., Hecker, H., Burchert, W., Köstler, H., 2007. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut* 56 (12), 1736–1742.
- Weissenborn, K., Bokemeyer, M., Krause, J., Ennen, J., Ahl, B., 2005. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 19 Suppl 3, S93–98.

- Weissenborn, K., Giewekemeyer, K., Heidenreich, S., Bokemeyer, M., Berding, G., Ahl, B., 2005. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 20 (4), 359–367.
- Weissenborn, K., Heidenreich, S., Ennen, J., Rückert, N., Hecker, H., 2001. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 16 (1-2), 13–19.
- Wettstein, M., Häussinger, D., 2003. [Hepatic encephalopathy--therapy]. *Dtsch. Med. Wochenschr* 128 (50), 2658–2660.
- Wettstein, M., Kircheis, G., Häussinger, D., 2003. [Hepatic encephalopathy--diagnostics]. *Dtsch. Med. Wochenschr* 128 (50), 2654–2657.
- World Medical Association, 1964. Human Experimentation: Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). *Can Med Assoc J* 91 (11), 619.
- World Medical Association, 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310 (20), 2191–2194.
- Yang, S.S., Chu, N.S., Liaw, Y.F., 1985. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 89 (3), 625–630.
- Yarnitsky, D., Ochoa, J.L., 1990. Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain* 113 (Pt 4), 893–902.
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., Hemli, J.A., 1995. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 60 (3), 329–332.
- Yoneda, M., Suzuki, K., Kato, S., Fujita, K., Nozaki, Y., Hosono, K., Saito, S., Nakajima, A., 2010. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 256 (2), 640–647.
- Yurdaydin, C., Karavelioglu, D., Onaran, O., Celik, T., Yaşa, M.H., Uzunalimoglu, O., 1998. Opioid receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 29 (5), 796–801.
- Ziegler, E.A., Magerl, W., Meyer, R.A., Treede, R.D., 1999. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 122 (Pt 12), 2245–2257.

9 Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ALL	<i>Allodynie</i>
ANOVA	Varianzanalyse (<i>Analysis of Variance</i>)
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
ATS (-Thermode)	<i>Advanced Thermal Stimulation (-Thermode)</i>
CDT	<i>Kälteerkennungsschwelle (Cold Detection Threshold)</i>
CFF	<i>Kritische Flimmerfrequenz (Critical Flicker Frequency)</i>
CPT	<i>Kälteschmerzschwelle (Cold Pain Threshold)</i>
DFNS	<i>Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen</i>
EEG	Elektroenzephalogramm
Fal Antw	„Falsche Antworteingabe“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest</i>)
GABA	<i>Gamma-Aminobuttersäure (-acid)</i>
Geschw Arm/Ha	„Geschwindigkeit von Arm-Hand-Bewegungen“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Motorische Leistungsserie</i>)
Geschw Fi	„Handgelenk-Finger-Geschwindigkeit“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Motorische Leistungsserie</i>)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HE	<i>Hepatische Enzephalopathie</i>
HE0	Leberzirrhose ohne Anzeichen einer Hepatischen <i>Enzephalopathie</i>
HE1	<i>Hepatische Enzephalopathie</i> ersten Grades entsprechend den <i>West-Haven-Kriterien</i>
HE2	<i>Hepatische Enzephalopathie</i> zweiten Grades entsprechend den <i>West-Haven-Kriterien</i>
5-HT _{1A} -Rezeptor	5-Hydroxytryptamin _{1A} -Rezeptor
HPT	<i>Hitzeschmerzschwelle (Heat Pain Threshold)</i>
LPT	<i>Laserschmerzschwelle (Laser Pain Threshold)</i>
Met-Enkephalin	Methionin-Enkephalin

mHE	<i>Minimale Hepatische Enzephalopathie</i>
med	Millicandelium (Maß für die Leuchtstärke)
MDT	<i>Mechanische Detektionsschwelle (Mechanical Detection Threshold)</i>
Mm	Musculi
MotT	„Median Motorische Zeit“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Reaktionstest</i>)
MPS	<i>Mechanische Schmerzsensitivität (Mechanical Pain Sensitivity)</i>
MPT	<i>Mechanische Schmerzschwelle (Mechanical Pain Threshold)</i>
<i>N. medianus</i>	<i>Nervus medianus</i>
<i>N. radialis</i>	<i>Nervus radialis</i>
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
Nn	Nervi
Nutr. Tox.	Nutritiv toxisch
oHE	Klinisch manifeste <i>Hepatische Enzephalopathie (overt hepatic encephalopathy)</i>
Overv	„Überblicksgewinnung“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest</i>)
p	Signifikanzwert (<i>probability</i>)
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
PHES	<i>Psychometric Hepatic Encephalopathy Score</i>
PHS	<i>Paradoxe Hitzeempfindung (Paradoxical Heat Sensation)</i>
PPT	<i>Druckschmerzschwelle (Pressure Pain Threshold)</i>
PR	Prozentrang
Präz	„Präzision von Arm-Hand-Bewegungen“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Motorische Leistungsserie</i>)
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PSE-Syndrom-Test	<i>Portal-systemic-encephalopathy-Syndrom-Test</i>
QST	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>
R	Korrelationskoeffizient
Ri Antw	„Richtige Antworteingabe“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest</i>)

RiReag	„Richtig Reagiert“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Reaktionstest</i>)
RNA	Ribonukleinsäure (<i>-acid</i>)
RT	„Median Reaktionszeit“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Reaktionstest</i>)
SI	Primärer somatosensorischer Kortex
SII	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotential
sNLG	Sensible Nervenleitgeschwindigkeit
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> , Statistik-Programm
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
STN-DBS	Tiefe Hirnstimulation (DBS, <i>Deep Brain Stimulation</i>) des <i>Nucleus subthalamicus</i> (STN, <i>Subthalamic Nucleus</i>)
T Antw	„Median der Zeit richtiger Antworten“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Linienverfolgungstest</i>)
T Korr Zurr	„Mittlere Zeit „Korrekte Zurückweisung““ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Cognitrone</i>)
T Treff	„Mittlere Zeit „Treffer““ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Cognitrone</i>)
TIPSS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Stent-Shunt
Trem	„Handunruhe, Tremor“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Motorische Leistungsserie</i>)
TSL	<i>Thermische Unterschiedsschwelle</i> (<i>Thermal Sensory Limen</i>)
unkorr	Unkorrigiert (thermische Testung der <i>Quantitativen Sensorischen Testung</i> , nicht um die Reaktionszeit korrigiert)
VDT	<i>Vibrationsdetektionsschwelle</i> (<i>Vibration Detection Threshold</i>)
WDT	<i>Wärmedetektionsschwelle</i> (<i>Warm Detection Threshold</i>)
WUR	<i>Wind-up Ratio</i>
# Items	„Richtige Anzahl der richtig gelösten Items“ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Linienverfolgungstest</i>)
# Korr Zurr	„Summe „Korrekte Zurückweisung““ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Cognitrone</i>)
# Treff	„Summe „Treffer““ (Variable des <i>Wiener Testsystems</i> , <i>Cognitrone</i>)

10 Danksagung

Zunächst möchte ich allen Probanden danken, die so bereitwillig an der für sie teilweise sehr anstrengenden Studie teilgenommen haben.

Ich danke Herrn Professor Alfons Schnitzler für seine freundliche und engagierte Betreuung, seinen stetigen Rat sowie dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, in einem äußerst interessanten Teil der medizinischen Forschung tätig zu sein. Außerdem gab er mir die Möglichkeit, in zahlreichen Seminaren umfangreiches Wissen auf dem Gebiet der klinischen Neurowissenschaften zu erlangen. In diesem Zuge möchte ich auch Herrn Professor Dieter Häussinger für die Möglichkeit danken, diese Dissertation im Rahmen des Graduiertenkollegs des Forschungsverbundes 575 durchzuführen, mit dem vielfältigen Angebot an Weiterbildung sowie der finanzielle Unterstützung während des Forschungssemesters.

Ein großer Dank geht an meinen Betreuer Doktor Markus Butz für seine stetige Präsenz, sein immerzu offenes Ohr, sein Engagement bei jedem Schritt während der Entstehung der Arbeit, die umfangreichen fachlichen Beratungen sowie seine immense Hilfsbereitschaft und Fairness. Ich danke für den unkomplizierten und inzwischen sehr freundschaftlichen Umgang und die stets motivierenden und optimistischen Worte.

Weiterhin möchte ich meinem lieben „HE-Team“ danken. Ich danke Doktor Elisabeth May und Doktor Nina Kahlbrock für die wunderbare Zusammenarbeit, die Hilfsbereitschaft und die tatkräftige Unterstützung bei der Planung, Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung der Studie. Danke für die weiterbringenden Diskussionen, vor allem aber für die Freundschaft und die guten Worte. In diesem Rahmen danke ich auch meiner lieber „Doppelkopf-Runde“ für die schönen Abende. Ich hoffe, dass unsere Freundschaft noch lange fortbesteht. Zudem danke ich Herrn Diethelm Plate für die tatkräftige und zuverlässige Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und der Datenerhebung sowie die hilfreichen Anregungen. Ebenso danke ich Herrn Doktor Gerald Kircheis für seine Mithilfe bei der Datenerhebung, der Interpretation der Studienergebnisse aus gastroenterologischer Sicht sowie für die hilfreichen Ratschläge.

Ich danke dem gesamten MEG-Team für konstruktive Kritik und Ratschläge bei der Planung der Datenerhebung sowie der Interpretation der Studienergebnisse. In diesem Rahmen möchte ich besonders Frau Privatdozentin Doktor Bettina Pollok für die wertvollen Tipps bei der statistischen Auswertung danken.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken. Ich danke meinen lieben Eltern, Marion und Klaus Brenner, die mich auf allen Schritten meiner Ausbildung

begleitet haben. Danke für die tatkräftige und motivierende Unterstützung in schweren Zeiten, das Mitfiebern und die lieben Worte und die Umstände, die ihr euch für mich bereitet habt. Und vielen Dank für die große Mitfreude nach jedem geschafften Abschnitt. Meinen Freunden, alt und neu, nah und fern, danke ich für ihr offenes Ohr, die Motivation und natürlich die guten Stunden, die wir verbracht haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

18.06.2014, Meike Brenner