

Aus der Abteilung für
Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. D. Häussinger

**Autonome Neuropathie bei chronischen Lebererkrankungen
sowie autonome Neuropathie und hepatische Enzephalopathie vor und nach Anlage
eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Martina Wessel

2007

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

gez: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Thomas Frieling

Korreferent: PD Dr. med. Andreas Erhardt

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	3
1.1. Bedeutung der Leberzirrhose	3
1.1.1. Klinik	3
1.1.2. Stadieneinteilung und Mortalität	4
1.2. Bedeutung der autonomen Neuropathie	5
1.3. Leberzirrhose und autonome Neuropathie	7
1.4. Leberzirrhose und hepatische Enzephalopathie	9
1.5. TIPSS	12
1.6. Fragestellungen der Studie	14
2. METHODIK	15
2.1. Herzfrequenzvarianzanalyse	16
2.1.1. Ruhe-EKG-Powerspektrum	16
2.1.2. Respiratorische Sinusarrhythmie	22
2.1.3. Valsalva-Manöver	24
2.1.4. Ewing-Test	25
2.1.5. Altersabhängige Normbereiche der einzelnen Untertests	27
2.2. Pupillometrie	28
2.2.1. Testbeschreibung	28
2.2.2. Altersabhängige Normbereiche der Infrarotpupillometrie	30
2.3. Psychometrische Testung	30
2.3.1. Zahlenverbindungstest (ZVT)	31
2.3.2. Kreise punktieren (PKT)	33
2.3.3. Liniennachfahrttest (LNT)	34
2.3.4. Altersabhängige Normbereiche der psychometrischen Testung	35
2.4. Statistik	36
3. ERGEBNISSE	37
3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	37
3.2. Ergebnisse der Herzfrequenzvarianzanalyse	42
3.2.1. Ruhe-EKG	42
3.2.2. Respiratorische Sinusarrhythmie	61
3.2.4. Ewing-Test	78
3.2.5. beginnende bzw. manifeste autonome Funktionsstörung bei Zirrhose-Patienten	86

3.3. Ergebnisse der Pupillometrie _____	87
3.4. Ergebnisse der Herzfrequenzvarianzanalyse und der Pupillometrie im Überblick ____	96
3.5. statistische Auswertung von Herzfrequenzvarianzanalyse und Pupillometrie _____	98
3.5.1. Vergleich zwischen Hepatitis-C- und Child-A-Patienten _____	99
3.5.2. Vergleich zwischen Hepatitis-C- und Child-B-Patienten _____	100
3.5.3. Vergleich zwischen Hepatitis-C- und Child-C-Patienten _____	101
3.5.4. Vergleich der Zirrhosepatienten untereinander _____	102
3.5.5. Vergleich der TIPSS-Patienten vor und unmittelbar nach der TIPSS-Anlage _____	103
3.5.6. Vergleich der TIPSS-Patienten jeweils mit den Messungen mind. 8 Tage nach TIPSS-Anlage _	104
3.6. Grunderkrankungen und Medikation der Patienten _____	105
3.7. Statistische Auswertung des Einflusses von Grunderkrankungen, Medikation sowie Lebererkrankungsursache _____	113
3.8. Ergebnisse der psychometrischen Testung _____	113
3.9. Statistische Auswertung der psychometrischen Testung _____	118
3.9.1. Vergleich vor und unmittelbar nach der TIPSS-Anlage _____	118
3.9.2. Vergleich vor und mindestens 8 Tage nach der TIPSS-Anlage _____	119
3.9.3. Vergleich unmittelbar und mindestens eine Woche nach der TIPSS-Anlage _____	120
4. DISKUSSION _____	121
4.1. Einfluss von Grunderkrankungen und Medikation auf die autonome Neuropathie __	124
4.2. Einfluss der TIPSS-Anlage auf die autonome Funktion bei Lebererkrankungen ____	124
4.3. Einfluss der TIPSS-Anlage auf die hepatische Enzephalopathie bei Lebererkrankungen _____	125
5. ZUSAMMENFASSUNG _____	127
ANHANG 1: ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS _____	129
ANHANG 2: LITERATURVERZEICHNIS _____	130

1. EINLEITUNG

1.1. Bedeutung der Leberzirrhose

Die schwerste Folge verschiedener chronischer Lebererkrankungen ist der zirrhotische Organumbau. Histologisch-anatomisch ist die Erkrankung definiert durch die fortschreitende Zerstörung der Leberarchitektur mit Ausbildung von Regeneratknoten und Entwicklung von Bindegewebssepten sowie Ausbildung von Gefäßverbindungen im Sinne von intrahepatischen und extrahepatischen portocavalen Shunts. Biochemisch lassen sich Störungen der Synthese- und Entgiftungsfunktionen der Leber, des Leberzelluntergangs und der vermehrten mesenchymalen Aktivität nachweisen.¹

In Deutschland leiden ca. 0,5 – 0,8 % der Bevölkerung an einer Leberzirrhose, wobei mehr als die Hälfte aller Fälle auf einen chronischen, meist langjährigen Alkoholabusus zurückzuführen ist. Etwa 25 % der Leberzirrhosen sind durch eine chronische Hepatitis B, Hepatitis C, autoimmune Hepatitis oder eine nicht-alkoholische Steato-Hepatitis (NASH) bedingt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich die verschiedenen Ursachen einer Leberzirrhose überlappen können. So sind Patienten mit einer Hepatitis B-Infektion vermehrt gefährdet, eine schwere Lebererkrankung zu akquirieren. Groß ist auch die Zahl der mit dem Hepatitis C-Virus infizierten Patienten mit Leberzirrhose. So zeigen Untersuchungen, dass etwa jeder sechste Patient, der als chronischer Alkoholiker eingestuft werden muss, mit diesem Virus infiziert ist. Etwa 25 % aller Fälle von Leberzirrhose bleiben ätiologisch unklar (kryptogene Zirrhose). Weitere Untersuchungen können hier in seltenen Fällen Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Morbus Wilson, α 1-Antitrypsin-Mangel) bzw. dann doch letztendlich eine Virusinfektion oder einen Alkoholabusus nachweisen.¹

1.1.1. Klinik

Im Vordergrund der Beschwerden stehen unspezifische Symptome wie körperliche Schwäche, Dyspepsie, Gelenkbeschwerden, Leistungsknick, Gewichtsverlust, Splenomegalie, Blutungsneigung, Ikterus, Juckreiz, Aszites und periphere Oedeme. Typische Leberhautzeichen sind Lackzunge, Lacklippen, Mundwinkelrhagaden, Spider naevi, Geldscheinhaut, Palmarerythem, Dupuytren'sche Kontraktur, Weißnägel, Bauchglatze, Caput medusae, Purpura (Rumpel-Leede) sowie Kratzartefakte. Es ist zu berücksichtigen, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit Leberzirrhose klinisch weitgehend „stumm“ ist.¹

1.1.2. Stadieneinteilung und Mortalität

Die klinischen, pathologisch-anatomischen und biochemisch-molekularbiologischen Befunde zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose werden durch psychometrische Tests ergänzt. Die Schreibprobe bzw. der Number-Connection-Test (NCT) bzw. die EEG-Untersuchung gestatten die Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden Enzephalopathie.

Zur prognostischen Abschätzung der Klinik dient der Child-Pugh-Score. Mit seiner Hilfe können dem Patienten stadiengerechte Therapieverfahren empfohlen werden. Die zunächst von Child im Jahre 1964 entwickelte Grad-Einteilung der Leberzirrhose umfasste Aszites, Gelbsucht (bzw. Bilirubin) und Enzephalopathie. Der außerdem graduierte Ernährungszustand des Patienten im Child-Score wurde im modifizierten Child-Pugh-Score im Jahre 1973 durch Albumin und Quick-Wert im Blut ersetzt. So ergab sich der bis heute gültige Child-Pugh-Score, der in folgender Übersicht dargestellt wird.²

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Aszites	fehlend	gering	ausgeprägt
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Quick-Wert (%)	> 70	40 – 70	< 40
Enzephalopathie	keine	leicht	Präkoma, Koma

Child A: 5-6 Punkte, Child B: 7-9 Punkte, Child C: 10-15 Punkte

Abb. 1: Kriterien des Child-Pugh-Score²

Die Mortalität der Leberzirrhose hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung ab. Innerhalb eines Jahres ist die Mortalität im Stadium Child A gering, beträgt im Stadium Child B 20 – 40% und im Stadium Child C 40 – 60%.³

Seit einigen Jahren steht außerdem der sogenannte MELD-Score (Mayo End-Stage Liver Disease Score) zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose zur Verfügung. In vergleichenden Studien wurde jedoch festgestellt, dass bei Patienten mit terminaler Leberzirrhose Veränderungen des Schweregrades der Lebererkrankung besser durch den Child-Pugh- als durch den MELD-Score erfasst werden. Daher soll hier nicht weiter auf den MELD-Score eingegangen werden.⁴

1.2. Bedeutung der autonomen Neuropathie

Das autonome Nervensystem ist zum einen aufgebaut durch vertikale Strukturen mit sympathischen und parasympathischen Komponenten, zum anderen sind horizontale Regulationsebenen von wesentlicher funktioneller Bedeutung für das autonome Nervensystem. Sie sind sowohl hierarchisch als auch synergistisch verbunden und verursachen damit eine beträchtliche Komplexität.⁵

Der vertikale Aufbau wurde anfangs ausschließlich als Antagonismus zwischen sympathischen und parasympathischen Steuerungen aufgefasst. Dies ist allerdings nur für einen Teil der Funktionen richtig, die Gesamtwirkung erklärt sich mehr aus synergistischen Effekten beider Komponenten. Dabei kann jedoch fast immer eine Asymmetrie beider Komponenten festgestellt werden.

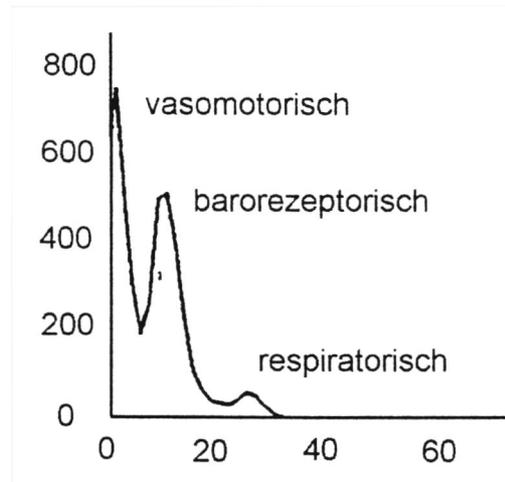
Zusätzlich existieren horizontale Regulationsebenen im autonomen Nervensystem, wobei lokale, segmentale und synergistische Funktionsabstimmungen zwischen den Organen häufig auf Rückkopplungen beruhen. Ein Beispiel für eine einfache Form dieser lokalen Koordinationsvorgänge ist die Peristaltik im Gastrointestinaltrakt. Respirokardiale Reflexe als weiteres Beispiel werden größtenteils schon spinal vermittelt.⁵

Die autonome Neuropathie, die die Erkrankung bzw. Dysfunktion des autonomen Nervensystems bezeichnet, betrifft vor allem den Gastrointestinaltrakt, das kardiovaskuläre System und auch die Pupillomotorik.

Ist die Funktion des autonomen Nervensystems eingeschränkt, findet man demnach gastrointestinale Symptome wie Dyspepsie, eine verzögerte Magenentleerung und insgesamt eine verlängerte oro-öso-pharyngeale Transitzeit im Sinne einer Motilitätsstörung.⁶ Symptome der autonomen Neuropathie können außerdem das kardiovaskuläre System betreffen. Die Herzfrequenzvarianz bzw. -adaptation ist vor allem unter körperlicher Belastung stark vermindert, man spricht dann von der sogenannten Herzfrequenzstarre. Die fehlende Frequenzadaptation sowie die beeinträchtigte respiratorische Sinusarrhythmie in Ruhe und bei forcierter Atmung werden subjektiv nicht bemerkt, sind aber von besonderer Bedeutung, da sie häufig als erster Indikator für eine autonome (kardiale) Neuropathie auftreten.⁶

Herzfrequenz und Rhythmus werden durch die Undulationen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems beeinflusst, die sich in der Analyse der Herzfrequenzvariabilität widerspiegeln. Der Frequenzbereich ergibt sich nach Durchführung einer Fast-Fourier-Transformation über die RR-Intervalle als Spektrum mit charakteristischen Gipfeln, die Informationen über die sympathisch-parasympathische Balance enthalten.⁷

(s. auch Methodik-Teil):



Ordinate: Leistung x 10⁶ ; Abszisse: Hz x 10⁻²

Abb. 2: Spektrale Leistung eines gesunden Probanden

Die wichtigen Frequenzabschnitte werden zu Frequenzbändern zusammengefasst, die jeweils eine vegetative Funktion repräsentieren:⁸

0,01 – 0,05 Hz	LF: vasomotorische Aktivität (sympathischer und parasympathischer Einfluss)
0,05 – 0,15 Hz	MF: barorezeptorische Aktivität (parasympathischer Einfluss)
0,15 – 0,50 Hz	HF: respiratorische Aktivität (parasympathischer Einfluss)

Ein ebenfalls wichtiger Indikator für die autonome Neuropathie ist die Pupillomotorik, da sich diese sehr früh im Verlauf der autonomen Neuropathie verändert. Hierbei sind zum einen die Geschwindigkeit der Pupillenreaktion auf Lichtreize und zum anderen die Akkommodation zunehmend eingeschränkt.^{6,9}

Gerade die Herzfrequenzvarianz und die Pupillometrie können mittels verschiedener Tests sehr gut untersucht werden und somit eine Aussage über die jeweilige autonome Neuropathie machen. Solche Untersuchungen bilden die Grundlage dieser Arbeit.

Eine große Bedeutung spielt die autonome Neuropathie auch im Rahmen des Diabetes mellitus. Häufig ist eine autonome Dysfunktion bereits bei der Erstdiagnose eines Typ II Diabetes nachweisbar. Sie bestimmt wesentlich den Verlauf und die Prognose des Diabetes. Darauf soll an dieser Stelle allerdings nicht weiter eingegangen werden. Das Augenmerk dieser Arbeit richtet sich auf die autonome Neuropathie bei chronischen Lebererkrankungen.

1.3. Leberzirrhose und autonome Neuropathie

Auch bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ist die Prävalenz von Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems erhöht. Vorhandensein bzw. Ausmaß der autonomen Dysfunktion ist aber unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose.¹⁰

Prognostisch gilt die autonome Neuropathie bei Patienten mit Leberzirrhose als unabhängiger Mortalitätsfaktor. So beträgt im Child-Stadium A die 4-Jahres-Mortalität bei Vorhandensein einer autonomen Dysfunktion 30% im Vergleich zu 6% bei Zirrhosepatienten Child A ohne autonome Dysfunktion. Vermutlich hängt dies mit eingeschränkten hämodynamischen Kompensationsmechanismen in Stresssituationen (z.B. Infektionen, Varizenblutungen etc.) zusammen.^{11,12,13}

Die Leberzirrhose und die mit ihr im fortgeschrittenen Stadium verbundene portale Hypertension verursachen durch Aktivierung hepatischer Baro- und Volumenrezeptoren eine sympathische Überaktivität, es wird vermehrt Noradrenalin ausgeschüttet. Außerdem entsteht durch die verminderte Leberleistung eine metabolische Dysregulation, es finden sich hohe Konzentrationen zirkulierender Vasodilatoren und Neurotransmitter.¹⁴ Die Folge sind

erhöhtes Herzzeitvolumen, Tachykardie und erniedrigter peripherer Gefäßwiderstand durch die generalisierte Vasodilatation.¹⁵

Stärker ausgeprägt als die sympathische Dysfunktion (manifest bei 10% der Zirrhosepatienten) ist in der überwiegenden Zahl der Fälle die parasympathische Dysfunktion (manifest bei 37% der Zirrhosepatienten). Sympathische und parasympathische Einflüsse lassen sich allerdings häufig nicht exakt trennen, allgemein spricht man daher von einer veränderten sympathovagalen Balance, die sich insgesamt in einer hyperdynamen Zirkulation äußert (insgesamt bei 80% der Zirrhosepatienten; davon latent bei 33%, manifest bei 47%). Diese hyperdynamen Zirkulation bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist vor allem Folge der generalisierten Vasodilatation (s.o.) und des vergrößerten Blutvolumens. Die Vergrößerung des Blutvolumens wiederum wird vor allem renal ausgelöst, da dort durch verminderte renale Perfusion das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert wird und dies eine Salz- und Wasserretention zur Folge hat.¹⁶

Ein weiterer Faktor, der eine autonome Neuropathie bei chronischen Lebererkrankungen bedingen kann, ist eine verminderte Ansprechbarkeit des jeweiligen Endorgans. Die genauen Zusammenhänge zwischen Leberzirrhose und autonomer Neuropathie sind noch immer etwas unklar, da das Geschehen sehr komplex ist und von vielen sowohl zentralen als auch peripheren Reflexen beeinflusst wird.¹⁴

1.4. Leberzirrhose und hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist ein neuropsychiatrisches Krankheitsbild, das infolge akuter und vor allem chronischer Leberkrankheiten durch mangelnde Entgiftungsfunktion der erkrankten Leber auftreten kann. Es ist funktioneller Natur und daher potenziell reversibel.

Zu den akuten Auslösern der hepatischen Enzephalopathie (HE) bei Lebererkrankungen gehören unter anderem Blutungen (z.B. Varizenblutungen), eiweißreiche Mahlzeiten, Infektionen, Operationen sowie die Gabe von bestimmten Medikamenten wie Diuretika oder Sedativa.¹⁷

Die exakte Pathogenese der HE ist ungeklärt. Besondere Bedeutung wird heute der Zellschwellung der Astrozyten im Gehirn, die eine gestörte glioneurale Kommunikation zur Folge hat, beigemessen. Für diese Astrozytenfunktionsstörung, die sich morphologisch als Alzheimer-Typ-II-Degeneration widerspiegelt, sind einerseits direkte toxische Effekte von Ammoniak verantwortlich, andererseits sind indirekte Wirkungen infolge der Glutaminakkumulation für die Astrozytenschwellung von Bedeutung.¹⁷

Zusätzlich wird eine Permeabilitätsstörung der Blut-Hirn-Schranke (Transport aromatischer Aminosäuren gesteigert, verzweigkettiger Aminosäuren gesenkt) und eine hierdurch verursachte Änderung der intrazerebralen Neurotransmitter- und Rezeptoren-Balance vermutet, ebenso wie ein verminderter Albumingehalt. Die HE-Entstehung ist in jedem Fall als multifaktoriell einzustufen.^{18,19,20,21}

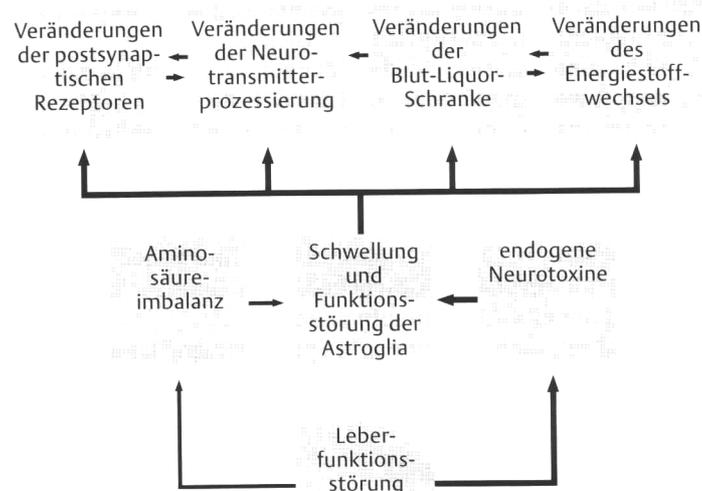


Abb. 3: Zusammenwirken verschiedener Faktoren bei der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie²¹

Die Diagnose der hepatischen Enzephalopathie wird klinisch gestellt, wobei die Stadieneinteilung entsprechend der West-Haven-Kriterien vorgenommen wird, wie in der folgenden Übersicht dargestellt wird. Das erstmalige Auftreten dieser jeweiligen klinischen Symptome ist hier dem entsprechenden Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie zugeordnet. Jedes Symptom kann, möglicherweise in einer ausgeprägteren Form, natürlich auch in einem höheren Schweregrad diagnostiziert werden.

Grad der Enzephalopathie	Bewusstseinslage	Intellekt	Verhalten	neuromuskuläre Störungen	Neuropsychometrie
Grad 0 (keine HE)	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nicht nachweisbar	unauffällig
Grad 0 (SHE) (keine manifeste HE)	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nicht nachweisbar	pathologische Testresultate
Grad I (geringgradig manifeste HE)	Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Umkehrung des Schlaf-Wachrhythmus	verminderte Konzentration, verminderte Aufmerksamkeit, verminderte Reaktionsgeschwindigkeit	zunehmende Erschöpfung, Euphorie oder Depression, Geschwätzigkeit, Reizbarkeit	gestörte Feinmotorik, einschlägiges Fingerzittern, Schriftänderung	pathologische Testresultate
Grad II (mittelgradig manifeste HE)	Verlangsamung, starke Schläfrigkeit, träger Gedankenfluss, Lethargie	kein Zeitgefühl, Rechnen beeinträchtigt, Erinnerungslücken	Enthemmung, Persönlichkeitsänderung, Angst, Teilnahmslosigkeit	Zunahme des Händezitterns, verwaschene Sprache, verminderte Reflexe, verstärkter Muskeltonus	pathologische Testresultate
Grad III (schwere, manifeste HE, Vorstufe des Komas)	Desorientiertheit, stärkste Schläfrigkeit, Bewusstseins-eintrübung, Verwirrtheit, Bewegungslosigkeit, z.T. „Erstarrungen“	fortschreitende Erinnerungslücken (z.B. für die Erkrankung), Unfähigkeit zu Rechnen	Desorientiertheit (zeitlich und örtlich) Wahnvorstellungen, Aggressionen	verstärkte Reflexe, Zunahme krankhafter Fremdreflexe, unwillkürliche rhythmische Augenbewegung (Augenzittern), Augenflattern, Muskelkrämpfe, fortschreitende Spastik	keine psychometrischen bzw. computerpsychometrischen Untersuchungen durchführbar
Grad IV (schwerste Form der manifesten HE, Koma)				Pupillenerweiterung, Streckkrämpfe, Nackensteifigkeit	keine psychometrischen bzw. computerpsychometrischen Untersuchungen durchführbar
	Bewusstlosigkeit	keine Funktion	erloschen	Erlöschen der Reflexe, Tonusverlust	

Abb. 4: West-Haven-Kriterien: Klinisches Spektrum der zerebralen und neuromuskulären Störungen im Rahmen der hepatischen Enzephalopathie¹⁷

Die manifeste HE beginnt mit Veränderungen der Bewusstseinslage, des Intellekts, des Verhaltens sowie mit muskulären Störungen. Auffallende Symptome sind schnelle Ermüdbarkeit, eine verringerte Daueraufmerksamkeit und eine Reduktion der Vigilanz. Bei Fortschreiten der Erkrankung führt dies zu einer muskulären Unkoordiniertheit, zu Muskelkrämpfen, zu Verwirrheitszuständen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.¹⁷

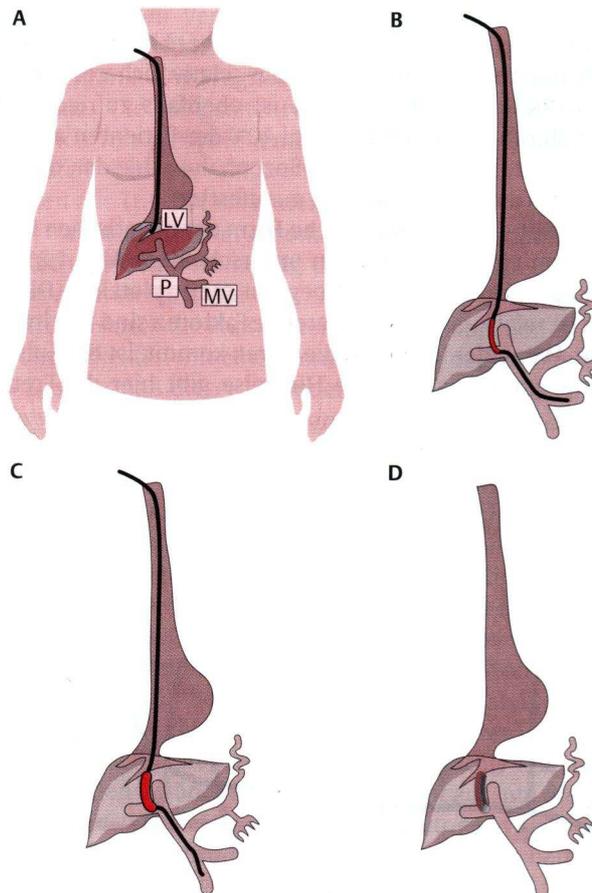
Es entwickelt sich bei 70% aller Leberzirrhotiker früher oder später erst eine latente, dann eine manifeste HE.²² Die latente bzw. minimale HE ist klinisch noch asymptomatisch und fällt nur durch pathologische Testergebnisse auf. Ihre Aufdeckung ist trotzdem von großer Bedeutung, da diese Patienten eine schlechtere Langzeitprognose sowie eine verminderte Lebensqualität und Leistungsqualität aufweisen als Patienten ohne minimale HE. Als Standard zur Diagnostik wurde der PSE-Score (PSE = portosystemische Enzephalopathie) empfohlen, dessen Testbatterie fünf psychometrische Papier- und Bleistiftteste beinhaltet, die auch in dieser Studie Anwendung fanden (s. Methodik-Teil).

Eine neue diagnostische Option zur Optimierung der Schweregraduierung ist die Flimmerfrequenzanalyse. Hierbei wird die visuelle Diskriminationsfähigkeit zwischen Gleichlicht und Flimmern gemessen. Diese Technik ist weniger Einflüssen unterlegen und insgesamt sensitiver, daher ist sie in Zukunft wohl den psychometrischen Tests vorzuziehen.¹⁷

Therapieoptionen bei hepatischer Enzephalopathie bestehen in Eiweißrestriktion, oraler Applikation verzweigtkettiger Aminosäuren und vor allem der Verminderung der Ammoniakbildung im Darm durch nichtresorbierbare Disaccharide wie Laktulose und Laktitol sowohl rektal als auch oral verabreicht. Zudem gibt es Behandlungsmöglichkeiten mit L-Ornithin-L-Aspartat, mit Antibiotika, mit Benzodiazepinrezeptorantagonisten, mit Zink und anderen Medikamenten, die Erläuterung des jeweiligen Wirkmechanismus würde an dieser Stelle jedoch zu weit führen.¹⁷

1.5. TIPSS

Der TIPSS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt) wurde 1989 durch Richter et al. eingeführt und stellt einen funktionellen Seit-zu-Seit-Shunt zwischen Pfortader und einer abführenden Lebervene dar.²³



Schematische Darstellung der Technik²¹

- A: nach Punktion der Vena jugularis interna wird ein Katheter in eine rechte Lebervene gebracht*
- B: durch diesen Katheter wird eine Ross'sche Nadel eingeführt, die Pfortader in der Nähe der Bifurkation punktiert und ein Führungsdraht eingelegt*
- C: der zwischen Lebervene und Pfortaderast liegende Gewebetraakt wird mit einem Ballonkatheter vordilatiert*
- D: der Stent wird eingeführt und expandiert; nach abschließender Druckmessung und angiographischer Kontrolle werden Katheter, Draht und Schleuse entfernt*

Abb. 5: Technik der TIPSS-Anlage

Somit ist der TIPSS eine nichtoperative Intervention mit dem Ziel der portalen Dekompression.

Bei Verwendung der herkömmlichen Metallstents muss mit einer Stenoserate von etwa 50% innerhalb des ersten Jahres gerechnet werden. Ein bedeutender Fortschritt ist die Entwicklung von Polyterafluorethylen- (PTFE-) beschichteten Stents. Erste Ergebnisse belegen eine Offenheitsrate von mehr als 90% im Einjahresverlauf. Die augenblicklich hohen Kosten dieser Stents limitieren noch ihre Verwendung.²⁴

Der TIPSS wird zur Behandlung der Komplikationen einer portalen Hypertension meist bei Leberzirrhose erfolgreich eingesetzt. Indikationen für seine Anlage sind vor allem die Prophylaxe einer Rezidivblutung aus Ösophagus- oder Fundusvarizen und der therapierefraktäre Aszites.²¹ Das heißt, der TIPSS ist das Verfahren der Wahl als Sekundärprophylaxe bei Versagen der Standardtherapie. Als Primärprophylaxe gibt es noch keine Indikation für den TIPSS. Diese zurückhaltende Indikationsstellung ist dadurch begründet, dass die TIPSS-Anlage zur Neuentwicklung oder Verschlechterung einer vorbestehenden hepatischen Enzephalopathie führen kann.²⁴

Außerdem kann die TIPSS-Anlage als Notfallmaßnahme bei endoskopisch nicht kontrollierbaren Varizenblutungen eingesetzt werden, in bestimmten Fällen stellt sie sozusagen die „Brücke zur Lebertransplantation“ dar. Im Gegensatz zur elektiven TIPSS-Anlage spielt in der Notfallsituation das Vorliegen einer Leberinsuffizienz oder hepatischen Enzephalopathie keine entscheidende Rolle, da sie Folge der akuten Blutung sein können.²⁴

Die Anlage eines TIPSS zeigt auch bezüglich anderer Organmanifestationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung (Niere und Lunge) positive Effekte. Beim hepatorenalen Syndrom handelt es sich um ein fortschreitendes, funktionelles, oligurisches Nierenversagen im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose. Die Prävalenz bei Patienten mit Aszites beträgt nach einem Jahr 18%, nach 5 Jahren schon 39%.^{25,26} Renal sind keine histologischen Veränderungen nachweisbar, nach Lebertransplantation kehrt die Nierenfunktion in den meisten Fällen wieder in den Normalbereich zurück.²⁷

Durch die Anlage eines TIPSS (s.u.) kann die renale Funktion kurzfristig verbessert werden, vermutlich gelingt dies durch Senkung der Vasokonstriktoren und Reduktion des Sinusoidaldruckes. Die Letalität des hepatorenen Syndroms beträgt 90%, durch die TIPSS-Implantation wird immerhin eine 1-Jahres-Überlebensrate von 77% erreicht.^{25,27,28,29,30}

Das hepatopulmonale Syndrom zeigt sich bei Patienten mit portaler Hypertension als Hypoxämie, die durch ein erhöhtes intrapulmonales Shuntvolumen ausgelöst wird. Erstmals konnte der TIPSS die Hypoxämie von 58 auf 79 mmHg bessern.³¹

Nachteile des TIPSS sind 40% Shuntstenosen bzw. -verschlüsse, wovon in einem Drittel Varizenblutungen auftreten können, und die Verschlechterung der HE in ca. 17% der Fälle. Vorteile sind die Aszitesverbesserung in 70-90% der Fälle und die geringere Eingriffsletalität sowie die schnellere und kostengünstigere Durchführung im Vergleich zu chirurgischen Shunts. Außerdem scheint die Lebenserwartung und die Lebensqualität geringfügig verbessert zu werden.^{21,28} Eine erfolgreiche TIPSS-Anlage ist in über 90% möglich, die Mortalität des Eingriffs beträgt 1%, eine Abstoßung findet äußerst selten statt, da der Stent durch Endothel ausgekleidet wird.^{32,33}

1.6. Fragestellungen der Studie

In der Untersuchung sollten folgende Fragen geklärt werden:

- die Korrelation von Schweregrad der Lebererkrankung (chronische Hepatitis C, Zirrhose Child A – C) mit der autonomen Funktionsstörung
- der Einfluss der TIPSS-Anlage auf die Entwicklung bzw. den Verlauf von autonomen Dysfunktionen und der hepatischen Enzephalopathie

2. METHODIK

In einer prospektiven Studie wurden von Ende 1998 bis Anfang 2000 87 Patienten untersucht, die in diesem Zeitraum mit einer chronisch replikativen Hepatitis C oder einer Leberzirrhose Child A-C in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorstellig wurden.

Bei den Hepatitis C-infizierten Patienten ohne fortgeschrittenen Leberparenchyumbau und den Zirrhosepatienten, bei denen kein TIPSS (=transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt) angelegt wurde, wurden die Herzfrequenzvarianzanalyse und die pupillometrische Untersuchung einmalig durchgeführt, um das Vorhandensein bzw. den Schweregrad einer autonomen Funktionsstörung einschätzen zu können.

Die zweite Gruppe des Patientenkollektivs umfasste Zirrhosepatienten, die zur Anlage eines TIPSS stationär aufgenommen wurden. Bei ihnen wurde eine Reihe von Untersuchungen wenige Tage vor der TIPSS-Implantation und die gleichen Untersuchungen unmittelbar nach dem Eingriff, sowie mindestens acht Tage post interventionem vorgenommen. Zu diesen Untersuchungen gehörten die Herzfrequenzvarianzanalyse, die Pupillometrie sowie die Beurteilung der hepatischen Enzephalopathie durch psychometrische Tests. Alle Untersuchungsverfahren wurden standardisiert durchgeführt und werden im Folgenden beschrieben.

A. Herzfrequenzvarianzanalyse:

- Ruhe-EKG-Powerspektrum
- Respiratorische Sinusarrhythmie
- Valsalva-Manöver
- Ewing-Test

Ewing und Clarke¹¹ definierten 1982 physiologische und pathologische Gesamtergebnisse folgendermaßen: Eine manifeste autonome Funktionsstörung liegt vor, wenn zwei oder mehr Untertests der Herzfrequenzvarianzanalyse bei einem Patienten pathologisch ausfallen. Von einer beginnenden autonomen Funktionsstörung spricht man, sobald ein Test pathologisch ausfällt.

B. Pupillometrie

C. Psychometrische Tests:

- ZVT-A (Zahlenverbindungstest A)
- ZVT-B (Zahlenverbindungstest B)
- PKT (Kreise punktieren)
- ZST (Zahlensymboltest)
- LNT (Liniennachfahrtstest)

2.1. Herzfrequenzvarianzanalyse

Das Prinzip der Herzfrequenzvarianzanalyse besteht darin, die von der Herzfrequenz beeinflussten Intervalle zwischen den Herzzyklen (R-R-Intervalle) zu erfassen. Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität erfolgte computerisiert und standardisiert durch das Programm *Proscicard* der Firma *Medisyst (Medical Research & Diagnostic Systems GmbH, Leiden, Deutschland)* mit vier voneinander unabhängigen Tests. Sie gibt Auskunft über die sympathische und vor allem parasympathische Flexibilität und Plastizität. Die Frequenzvariation bzw. die Frequenzstarre des Herzschlagrhythmus wurde durch eine Standard-EKG-Extremitäten-Ableitung gemessen, digitalisiert und kontinuierlich auf dem Bildschirm dargestellt. Die R-Zacken-Spitzen wurden automatisch registriert und parallel zum EKG wurde ihr Auftreten in einem Herzschlagrhythmus-Zeit-Diagramm dargestellt. Aus den gemessenen Differenzen der R-R-Intervalle wurden verschiedene klinisch anerkannte Kenngrößen zur Charakterisierung der Funktion des autonomen Nervensystems berechnet.⁸

2.1.1. Ruhe-EKG-Powerspektrum

Nach Erreichen eines „Steady State“ der Herzschlagfrequenz wurde diese über fünf Minuten bzw. über 170 Herzschläge am liegenden Patienten gemessen. 150 artefaktfreie RR-Intervalle wurden automatisch ausgewählt und zur Berechnung des Variationskoeffizienten (VK) sowie des „Root Mean Square of Successive Differences“ (RMSSD) herangezogen.

Außerdem wurde eine Hanning-Fensterung und eine Fast-Fourier-Transformation durchgeführt. Die Einzelschritte sollen im Folgenden ausführlich dargestellt werden.

Mittelwert und Standardabweichung (als Grundlage für VK und RMSSD) sind statistische Größen zur Beschreibung der mittleren Herzrate und deren Streubreite.

$$\text{Mittelwert} = \overline{RR} = \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n RR_i$$

$$\text{Standardabweichung} = SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (RR_i - \overline{RR})^2}{n-1}}$$

(n = Anzahl betrachteter artefaktfreier RR-Intervalle, $n = 150$ (s. o.),

(RR_i) = i -tes RR-Intervall, wobei $i = 1, \dots, n$)

Die Größe der Standardabweichung ist abhängig von der Anzahl der untersuchten RR-Intervalle in der Messreihe. Je länger der untersuchte Zeitabschnitt ist, umso geringer ist die Standardabweichung. Selbst bei gleichen Zeitabschnitten ändert sich durch die unterschiedliche Herzfrequenz jeweils die Zahl der RR-Intervalle. Damit ist aus statistischer Sicht die Standardabweichung für vergleichende Untersuchungen nicht geeignet.

Der Variationskoeffizient berechnet sich, indem die Standardabweichung durch die durchschnittliche Länge der RR-Intervalle geteilt wird.

$$\text{Variationskoeffizient} = VK = \frac{SD}{\overline{RR}}$$

Er beinhaltet dabei wie auch die Standardabweichung (s.o.) die Differenz zwischen aktuellem Messwert und dem Mittelwert aller Messwerte. Durch diese Normierung kann der Variationskoeffizient aber besser als statistisches Vergleichsmaß herangezogen werden. Er dient der Beurteilung der Langzeitvariation in der Zeitreihe.³⁴

Im Vergleich hierzu wird durch den RMSSD jeweils der Unterschied des aktuellen Messwertes zum vorhergehenden Messwert (und nicht wie beim Variationskoeffizienten der Unterschied zum Mittelwert *aller* Messwerte) geprüft. Er liefert eine Aussage über die Variation aufeinander folgender RR-Intervalle. Damit ist der RMSSD wesentlich sensitiver im Bezug auf Kurzzeitschwankungen der Herzschlagrate als der VK. Er wird auch als Arrhythmiemaß bezeichnet.⁸

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{[(RR_{i+1}) - (RR_i)]^2}{n}}$$

(n = Anzahl betrachteter artefaktfreier RR-Intervalle, n = 150 (s. o.),

(RR_i) = i-tes RR-Intervall, wobei i = 1, ..., n,

(RR_{i+1}) = dem i-ten RR-Intervall folgendes RR-Intervall)

Um den RMSSD zu berechnen, wird jedes RR-Intervall (RR_i) von dem darauf folgenden RR-Intervall (RR_{i+1}) subtrahiert. Diese Differenz wird jeweils quadriert und aus der Summe der Quadrate durch die Anzahl der RR-Intervalle n (in diesem Fall n = 150) wird schließlich die Wurzel gezogen, um die Längendifferenzen der einzelnen RR-Intervalle vorzeichenlos in die Berechnung eingehen zu lassen.

Des Weiteren wurde eine Spektralanalyse durchgeführt, um die spektrale Leistung zu berechnen. Dadurch sind Aussagen über die Verteilung der Varianz als Funktion der Frequenz sowie über Frequenz-spezifische Beeinflussungen möglich. So kann nicht nur der Grad der Variabilität, der z.B. durch die Standardabweichung beschrieben werden kann, bestimmt werden, sondern zusätzlich die entsprechende Beeinflussungsfrequenz.

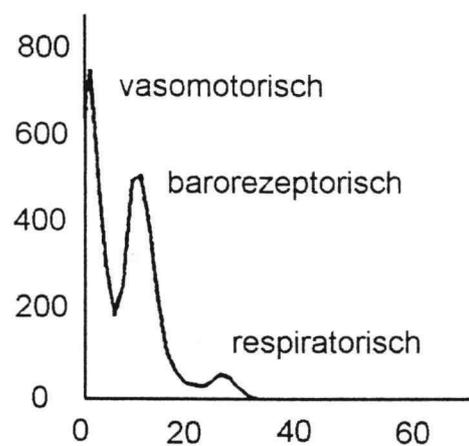
Zunächst wird durch eine Fensterung das zu untersuchende Signal Stück für Stück innerhalb eines entlang der Zeitachse zu verschiebenden quasi-stationären Intervalls gleich bleibender Dauer analysiert. Die hier angewandte „Hanning“-Fensterfunktion bildet einen guten Kompromiss zwischen den beiden Forderungen, zum einen das Fenster möglichst schmal zu wählen (um schnelle zeitliche Veränderungen zu erfassen) und zum anderen einen möglichst großen relativen Amplitudenabstand zu erreichen (um einen signifikanten Verlauf der Kurve darstellen zu können). Man erreicht hiermit, dass die *Zeitfunktion* an den Anfangs- und Endbereichen abgeschwächt und im mittleren Bereich verstärkt wird, es folgt also eine Akzentuierung des mittleren Fensterbereiches gegenüber den Randbereichen.³⁵

Jean Baptiste Joseph Fourier fand im 18. Jahrhundert heraus, dass sich jedes beliebige Signal (auch Töne, Sprache, Muster, etc.) durch die Summe aus unter Umständen unendlich vielen einzelnen Sinus- und Cosinuskurven darstellen lässt. Um dies zu vereinfachen, entwickelte er folgende Transformationsmöglichkeit: Eine Sinuskurve der Amplitude A und Periodendauer

T_0 lässt sich einfacher darstellen, wenn man statt der Koordinatenachsen A (Amplitude) und t (Zeit) die Achsen A und f (Frequenz) verwendet, diese Darstellung nennt man Frequenzbereich. Denn hier stellt sich die Sinuskurve lediglich als ein kurzer Ausschlag der Höhe A bei der Frequenz $f_0=1/T_0$ dar.

Diese Übertragung des Signals aus dem Zeitbereich in den Frequenzbereich (auch Spektralbereich genannt) bezeichnet man als „Fourier-Transformation“. Die Fourier-Transformation des Zeitsignals nennt man „Spektrum“. Digital - also rechnerunterstützt - realisiert man die Übertragung des Signals mit der sogenannten „Fast-Fourier-Transformation“. In dieser Arbeit wurde die Fast-Fourier-Transformation angewandt.³⁵

Man erhält nach Hanning-Fensterung und Fast-Fourier-Transformation in diesem Fall letztendlich das sogenannte Leistungsspektrum als Amplituden-Frequenz-Funktion:



Ordinate: Leistung $\times 10^6$; Abszisse: Hz $\times 10^{-2}$

Abb. 6: Spektrale Leistung eines gesunden Probanden

Die wichtigen Frequenzabschnitte werden zu Frequenzbändern zusammengefasst, die jeweils eine vegetative Funktion repräsentieren.^{8, 36}

<u>Frequenzband- Bezeichnung</u>	<u>Frequenzbereich (Hz)</u>	<u>Periodendauer (sek)</u>	<u>Beeinflussende vegetative Funktion</u>
LF (low frequency)	0,01 – 0,05	20-100	vasomotorische Aktivität (symp. und parasympathischer Einfluss)
MF (mean frequency)	0,05 – 0,15	6,7-20	barorezeptorische Aktivität (parasympathischer Einfluss)
HF (high frequency)	0,15 – 0,50	2-6,7	respiratorische Aktivität (parasympathischer Einfluss)

Abb. 7: Frequenzbänder mit jeweiliger vegetativer Funktion

Da der Peak der spektralen Leistung (s. Abb.5) bei kleinen Frequenzen (d.h. bei langer Periodendauer) am größten ist, kann man daraus ableiten, dass die vasomotorische Aktivität den größten Einfluss auf die Herzfrequenzvarianz nimmt (s. Abb.6).

Wenn man in diesem Zusammenhang von kleinen Frequenzen spricht, heißt das nicht bei kleinen „Herzfrequenzen“, sondern das bedeutet, dass die vasomotorische Aktivität mit einer niedrigen Frequenz von 0,01 – 0,05 Hz und somit einer verhältnismäßig langen Periodendauer von 20-100 Sekunden (da $\text{Hz} = 1/\text{sek}$) Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität nimmt. Diese Periodendauer korrespondiert mit der rhythmischen Aktivität der Gefäße zur Blutdruckregulation, beeinflusst sowohl durch den Sympathikus als auch durch den Parasympathikus.

Die MF-Komponente liegt sowohl bezüglich ihres Einflusses als auch bezüglich ihrer Frequenz / Periodendauer zwischen LF und HF, sie spiegelt die barorezeptorische Aktivität wieder, die allein durch den Parasympathikus gesteuert wird.

Ebenfalls durch den Parasympathikus gesteuert wird die HF-Komponente. Bei normaler Atmung (d.h. nicht forcierter Atmung) hat diese Komponente den geringsten Einfluss (Peak / Leistung im Diagramm am kleinsten). Mit einer Periodendauer von 2 – 6,7 Sekunden beeinflusst die Atmung die Herzfrequenzvariabilität. Dies entspricht einer Atemfrequenz zwischen 9 und 30 pro Minute.

Beim ruhenden Patienten im Liegen muss physiologischerweise – u.a. als Folge der Atemtätigkeit – eine sichtbare Herzfrequenzvarianz gegeben sein. Die unten aufgeführten, in Messkurven dargestellten Beispiele einer Ruhemessung im Liegen zeigen eine deutliche Diskrepanz der Herzfrequenzvarianz zwischen dem in dieser Arbeit untersuchten Patienten

mit einer Leberzirrhose im Stadium Child B und dem entsprechenden Kontrollprobanden aus den Untersuchungen von Kiesewalter³⁷. Der Kurvenverlauf des Patienten aus unserem Kollektiv zeigt eine außerordentlich eingeschränkte Varianz der Herzfrequenz, die kaum bzw. unter Einbeziehung der Geräteempfindlichkeit keine Schwankungen der Frequenz aufweist. Dieser Patient stellt ein Beispiel für eine sogenannte „Frequenzstarre“ dar, die einen Hinweis auf eine autonome Neuropathie liefert.³⁷

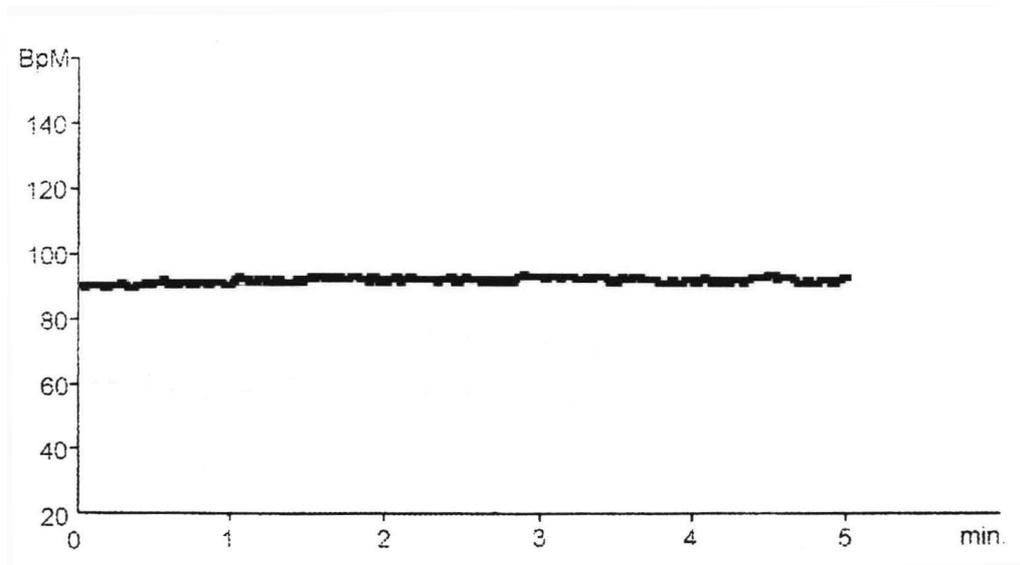


Abb. 8: Beispiel eines pathologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz beim Ruhe-EKG

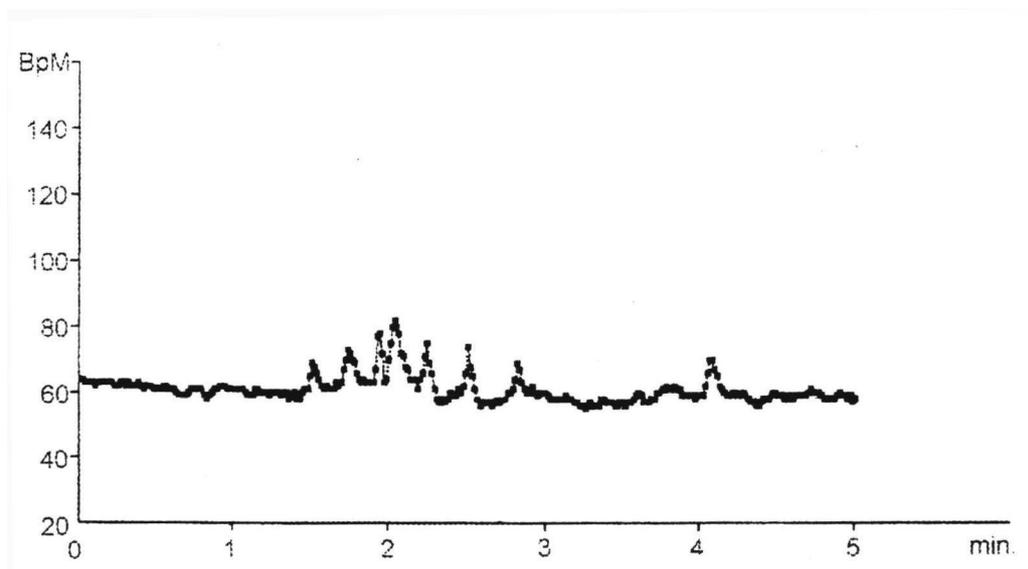


Abb. 9: Beispiel eines physiologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz beim Ruhe-EKG³⁷

2.1.2. Respiratorische Sinusarrhythmie

Die Herzfrequenz variiert normalerweise mit dem Atemzyklus. So steigt die Frequenz bei Inspiration und sinkt bei Expiration. Dies ist durch den während der Inspiration vermehrten Blutrückfluss zum Herzen bedingt, der wiederum durch den inspiratorisch negativen Thoraxdruck gesteigert wird. Je höher die Herzfrequenz, desto geringer ist physiologischerweise die mögliche Schwankungsbreite der kürzeren RR-Intervall-Länge und damit der Herzfrequenzvariation.

Bei der im Folgenden beschriebenen Messung sollte der Patient liegend synchron zu einer vom Computer vorgegebenen Balkengrafik tief ein- und ausatmen. Die so vorgegebene Atemfrequenz betrug sechs Atemzyklen pro Minute, wobei die Inspiration jeweils sechs Sekunden, die Expiration jeweils vier Sekunden andauerte. Nach 100 artefaktfreien R-R-Intervallen wurden folgende Parameter berechnet:

Der aus den Daten mittels Vektoranalyse errechnete „Mean Circular Resultant“ (MCR, nach Gonovely et al.⁸) ist ein Maß für die Anhäufung von R-Zacken an einer bestimmten Stelle der Atemzyklen. Seine hohe Aussagekraft gewinnt dieser Parameter durch die Unabhängigkeit von der Höhe der basalen Herzfrequenz sowie die Unabhängigkeit von Extrasystolen.

Die vektorielle Berechnung des MCR geht von der Vorstellung aus, dass die Herzschläge als Ereignisse in der Zeit auf einem Einheitskreis dargestellt werden können, dessen Umfang der Länge eines Atemzyklus entspricht. Wenn keine atemabhängige Herzfrequenzvariabilität bestünde, wären die Punkte auf diesem Einheitskreis zufällig verteilt, bei Vorliegen einer regelmäßigen atemabhängigen Variabilität kommt es hingegen zur Clusterbildung auf dem Kreis. Die Länge eines aus 25 Atemzügen entsprechend berechneten Vektors ist dann proportional zu dieser Clusterbildung: Je länger der Vektor ist, desto größer ist die Herzfrequenzvariabilität.³⁸ Zur MCR-Berechnung ist jedoch eine gute Patientenkooperation notwendig, da die Länge der Atemzüge möglichst gleich bleiben muss. Daher wurde den Patienten bei den Untersuchungen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, metronomisch ein Atemrhythmus vorgegeben.

Zusätzlich wurden Parameter aus dem Atemzyklus mit der größten Herzfrequenzvariation ausgewählt. Hieraus wurde das längste (R-Rmax) und das kürzeste (R-Rmin) R-R-Intervall ermittelt und die Differenz (R-Rmax) – (R-Rmin) sowie der Quotient (R-Rmax) / (R-Rmin) bzw. (E/I-Ratio) dieser Parameter errechnet.⁸

Bei Patienten mit einer autonomen Neuropathie zeigt sich typischerweise im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte respirationsbedingte Schwankungsbreite der Herzfrequenz.

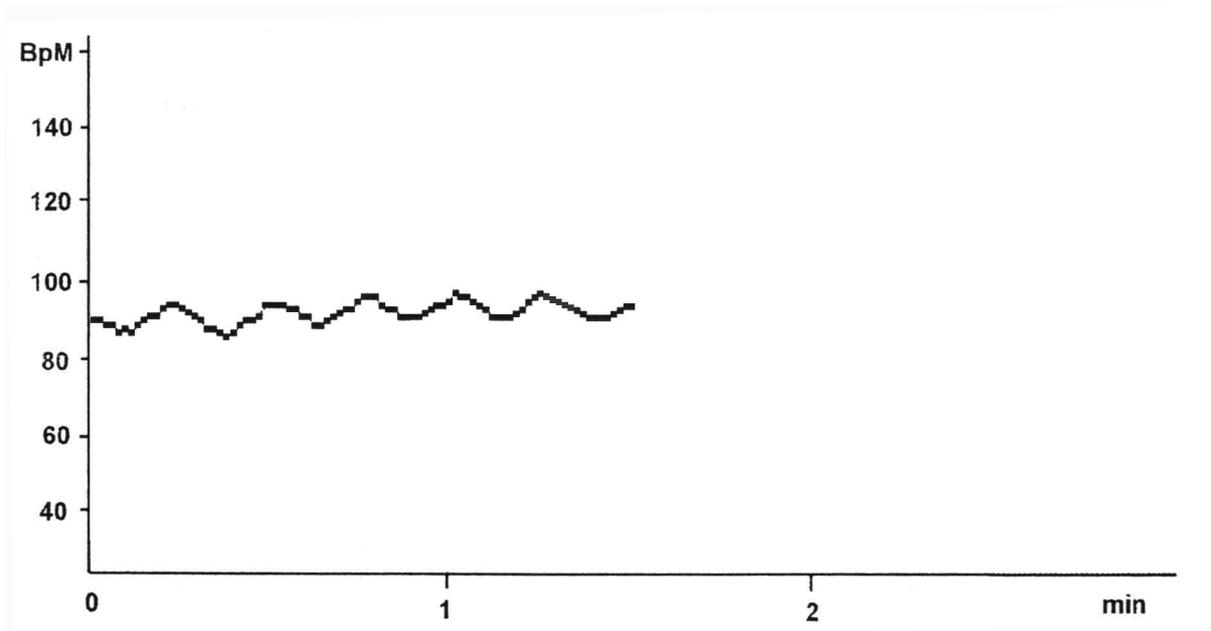


Abb. 10: Beispiel eines pathologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz bei tiefer Respiration

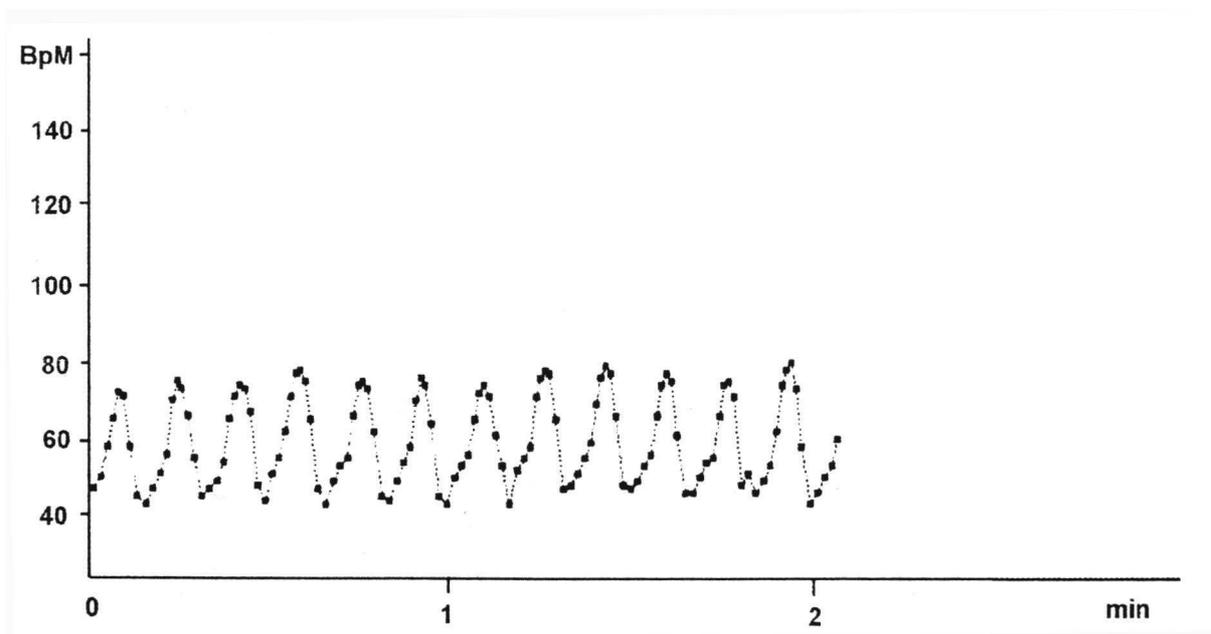


Abb.11: Beispiel eines physiologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz bei tiefer Respiration³⁷

2.1.3. Valsalva-Manöver

Der Test erfolgte ebenfalls im Liegen und dauert 15 Sekunden. In diesem Zeitraum presste der Patient konstant gegen einen Druck von 40 mm Hg, um danach normal weiterzuatmen. Zu diesem Zweck wurde ein Quecksilber-Blutdruckmessgerät verwendet, bei dem der Blasebalg durch ein Mundstück ersetzt wurde. Physiologischerweise steigt während des Pressens die Herzfrequenz an und fällt beim ersten normalen Atemzug rapide ab, um sich dann wieder auf die vorherige normale Frequenz einzupendeln. Diesem zu erwartenden Effekt wurde Rechnung getragen, indem man aus dem längsten R-R-Intervall während der dem Pressversuch folgenden 15 Sekunden (R-Rmax) und dem kürzesten R-R-Intervall beim Pressen (R-Rmin) den sogenannten Valsalva-Quotienten errechnete:

$$\text{Valsalva-Quotient} = (\text{R-Rmax}) / (\text{R-Rmin})^8$$

Vergleicht man hier wieder die grafische Darstellung der Untersuchung des Patienten aus unserem Kollektiv mit der des gesunden Kontrollprobanden aus der Arbeit von Kiesewalter³⁷, fällt erneut eine sehr ausgeprägte Frequenzstarre bei ersterem auf, es findet so gut wie keine Anpassung an die Belastung statt:

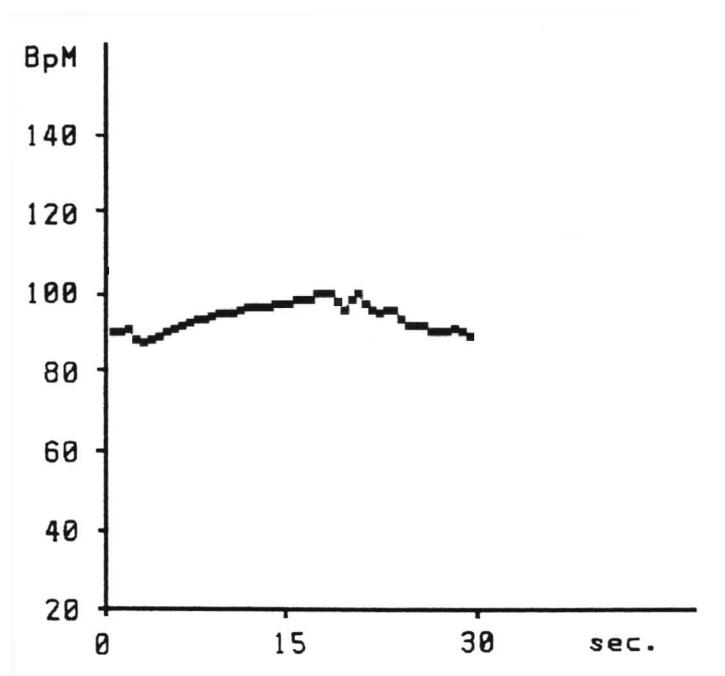


Abb. 12: Beispiel eines pathologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz beim Valsalva-Test

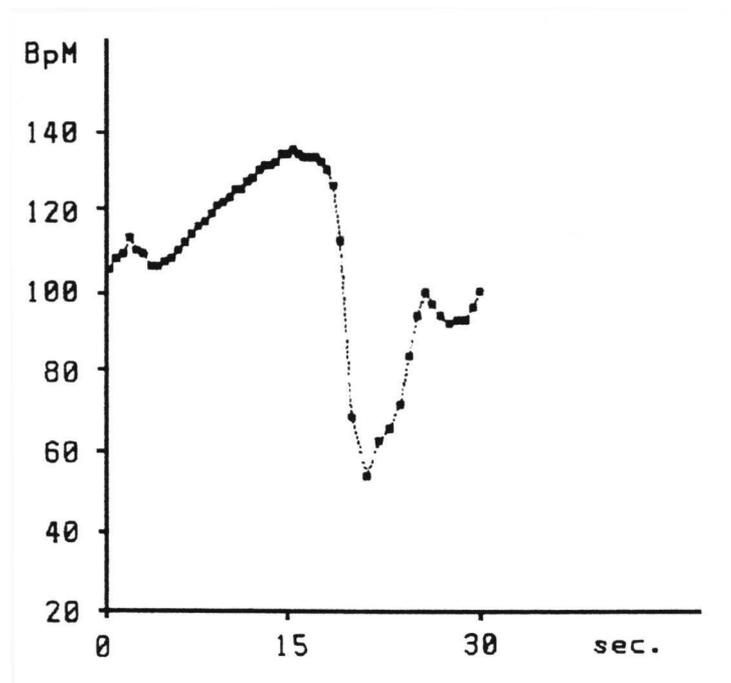


Abb. 13: Beispiel eines physiologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz beim Valsalva-Test³⁷

2.1.4. Ewing-Test

Bei dieser Untersuchung wurde das Verhalten der Herzfrequenz während eines orthostatischen Lagewechsels beobachtet. Normalerweise steigt die Herzfrequenz nach schnellem Aufstehen sofort an, um das verminderte Blutvolumen am Herzen und damit den verminderten Blutdruck zu kompensieren. Erst nach erfolgter Vasokonstriktion vor allem in den unteren Extremitäten kann sich die Herzfrequenz wieder normalisieren.

Der ruhig liegende Patient wurde hierzu aufgefordert, sich zügig aufzurichten und neben die Untersuchungsliege zu stellen. Direkt nach dem Ende des Aufstehens wurde die Messung erst gestartet, um Artefakte zu vermeiden. Die Veränderungen der R-R-Intervalllängen, verursacht durch das aktive Aufrichten, werden am besten durch die sogenannte 30/15-Ratio, den Quotienten aus dem 30. und dem 15. R-R-Intervall, bzw. durch die R21-45/R5-25-Ratio, den Quotienten aus dem längsten (meist zwischen 21. und 45.) und dem kürzesten (meist zwischen 5. und 25.) R-R-Intervall, wiedergegeben.^{8,37}

Wie bei den vorherigen Kurvenverläufen zeigt sich auch hier wieder ein deutlicher Unterschied zwischen dem pathologischen und dem physiologischen Beispiel:

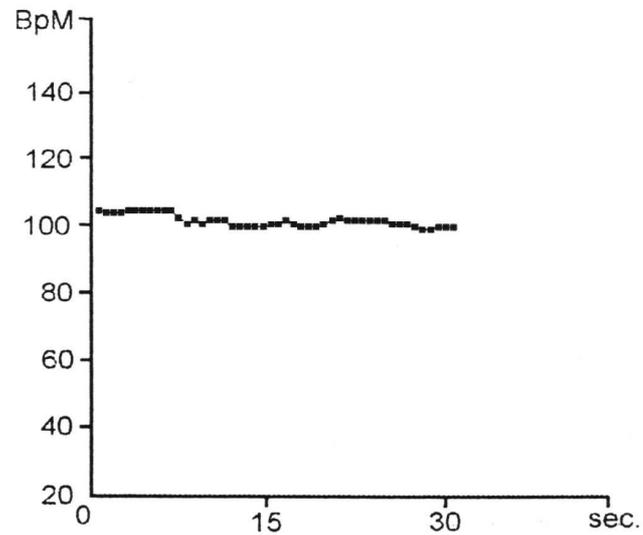


Abb. 14: Beispiel eines pathologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz beim Ewing-Test

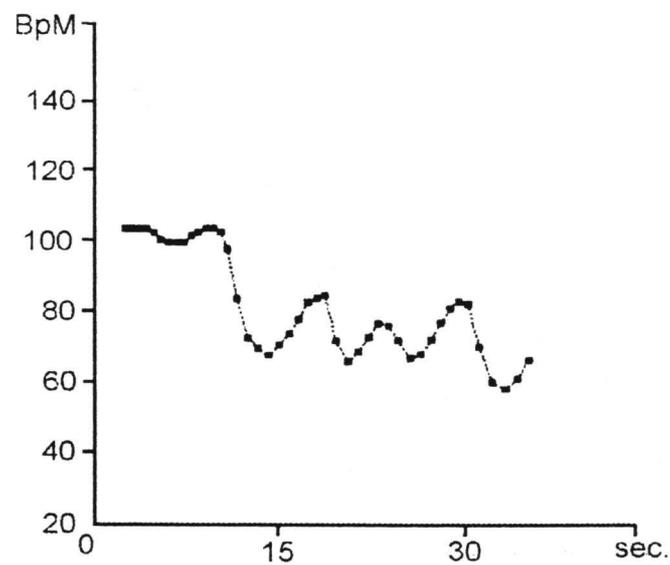


Abb. 15: Beispiel eines physiologischen Kurvenverlaufes der Herzfrequenzvarianz beim Ewing-Test³⁷

2.1.5. Altersabhängige Normbereiche der einzelnen Untertests

Im Allgemeinen steigt die Prävalenz und auch der Schweregrad der autonomen Neuropathie bei chronischen Lebererkrankungen mit dem Alter an. Es ist allerdings unklar, ob dies allein durch das Alter der Patienten und die damit verbundene eingeschränkte Flexibilität des Organismus (hier am Beispiel des Herzens) bedingt ist, oder ob nicht auch die mit dem Alter steigende Dauer der Lebererkrankung eine große Rolle spielt.³⁹

Ziegler et al.⁴⁰ untersuchten insgesamt 120 gesunde Personen zwischen 15 und 67 Jahren mit den oben aufgeführten Tests der Herzfrequenzvarianzanalyse, um Normbereiche festzulegen. Als Normbereich wurden die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen +/- der zweifachen Standardabweichung festgelegt.

In der folgenden Tabelle werden die altersentsprechenden Untergrenzen der jeweiligen Normbereiche (Mittelwert - Standardabweichung) dargestellt.

<i>Test</i>	Messwert	15 – 19 J.	20 – 24 J.	25 – 29 J.	30 – 34 J.	35 – 39 J.	40 – 44 J.	45 – 49 J.	50 – 54 J.	55 – 59 J.	60 – 64 J.	65 – 69 J.
<i>Ruhe- EKG</i>	VK(%)	3,72	3,43	3,15	2,90	2,66	2,45	2,25	2,07	1,91	1,75	1,61
	RMSSD(ms)	18,49	16,39	14,54	12,89	11,43	10,13	8,98	7,96	7,06	6,26	5,55
	LF(BpM²)	0,404	0,374	0,347	0,321	0,298	0,276	0,256	0,237	0,220	0,204	0,189
	MF(BpM²)	0,614	0,511	0,424	0,352	0,293	0,243	0,202	0,168	0,140	0,116	0,096
	HF(BpM²)	0,492	0,375	0,286	0,219	0,167	0,127	0,097	0,074	0,057	0,043	0,033
<i>Tiefe Respiration</i>	R+-R-(ms)	145,1	136,0	127,4	119,4	111,9	104,8	98,2	92,0	86,2	80,8	75,7
	R+/R-	1,22	1,21	1,19	1,17	1,16	1,15	1,14	1,13	1,12	1,11	1,10
	MCR	0,027	0,025	0,023	0,022	0,021	0,019	0,018	0,017	0,016	0,015	0,014
<i>Valsalva</i>	R+/R-	1,23	1,22	1,22	1,21	1,20	1,19	1,19	1,18	1,17	1,17	1,16
<i>Ewing</i>	R21-45/R5-25	1,17	1,15	1,14	1,12	1,11	1,10	1,09	1,08	1,07	1,07	1,06

Abb. 16: Untergrenzen der Normbereiche der HVA-Untertests (die Untergrenze des Normbereichs entspricht jeweils dem Mittelwert abzüglich der zweifachen Standardabweichung)⁴⁰

Im Ergebnisteil werden die Ergebnisse jedes untersuchten Patienten mit den altersentsprechenden Normgrenzwerten nach Ziegler et al.⁴⁰ verglichen. Es wurden nur die

Untergrenzen angegeben, da nur die Unterschreitung der Untergrenzen von klinischer Relevanz ist. Die Normgrenzwerte wurden für die Altersbereiche 15-19 Jahre, 20-24 Jahre, 25-29 Jahre usw. (s.Tabelle) vorgegeben. Der letzte Bereich der Normgrenzwerte beinhaltet Probanden zwischen 65 und 69 Jahren, die Patienten dieser Studie, die zwischen 70 und 77 Jahre alt waren, wurden ebenfalls diesem Bereich bis 69 Jahre zugeordnet.

2.2. Pupillometrie

2.2.1. Testbeschreibung

Physiologischerweise reagiert die im Dunkeln weite Pupille auf einen Lichtstimulus in folgender Weise: Durch den parasymphatisch innervierten M. sphinkter pupillae wird die Pupille eng, um die Netzhaut vor dem einfallenden Licht zu schützen. Dies geschieht normalerweise innerhalb von weniger als einer Sekunde, die Geschwindigkeit der Konstriktion lässt sich in mm/s messen. Anschließend (d.h. nach dem Lichtstimulus, wieder im dunklen Raum) wird die Pupille durch den sympathisch innervierten M. dilator pupillae wieder weit. Auch diese Geschwindigkeit lässt sich in mm/s messen (s.u.).

Die Infrarotpupillometrie im Rahmen der Neuropathiediagnostik wurde mit dem *Pupilsca*n-Gerät der Firma *Fairville Medical Optics, Inc* (USA) durchgeführt. Hiermit ist es möglich, den Pupillendurchmesser des Patienten zu messen, einen Lichtstimulus zu geben und die pupillomotorische Antwort darauf zu erfassen. Das stabartige *Pupilsca*n-Gerät mit vorne aufgesetztem rundlichem Messkopf wurde an einen Rechner (IBM o.a. kompatibler PC) angeschlossen, der die Pupillenreaktion als Kurve darstellt und als Digitaldaten angibt.

Die Untersuchung erfolgte im abgedunkelten Raum, um einheitlich von einer maximal dilatierten Pupille ausgehen zu können. Der Patient sollte aufrecht sitzend unbewegt geradeaus blicken, während der Messung einen Punkt fixieren und sein Augenlid nicht schließen. Der Kopfteil des Pupillometers wurde vom Untersucher unmittelbar vor das zu untersuchende Auge gehalten, die Pupille wurde mit Hilfe einer gelben Lichtquelle, die sich in der Untersuchungseinheit befindet, fixiert. Anschließend stellte das Gerät die Infrarot-Beleuchtung auf das entsprechende Auge, insbesondere auf die gegebene Irispigmentation, ein. Das Bild der Pupille erschien zur Kontrolle auf dem Monitor des angeschlossenen Computers und wenn die Pupille ideal zentriert war, startete der Untersucher per Knopfdruck die Messung. Das Gerät konnte so den initialen Durchmesser der Pupille messen und anschließend den kurzen Lichtstimulus auf die Pupille geben. Der Pupillenzustands-Sensor

des Gerätes maß nach dem Stimulus mit einer Frequenz von 10 oder 20 Messungen in der Sekunde die Pupillenweite.³⁷

Das Ergebnis erscheint in Form einer Kurve auf dem Bildschirm:

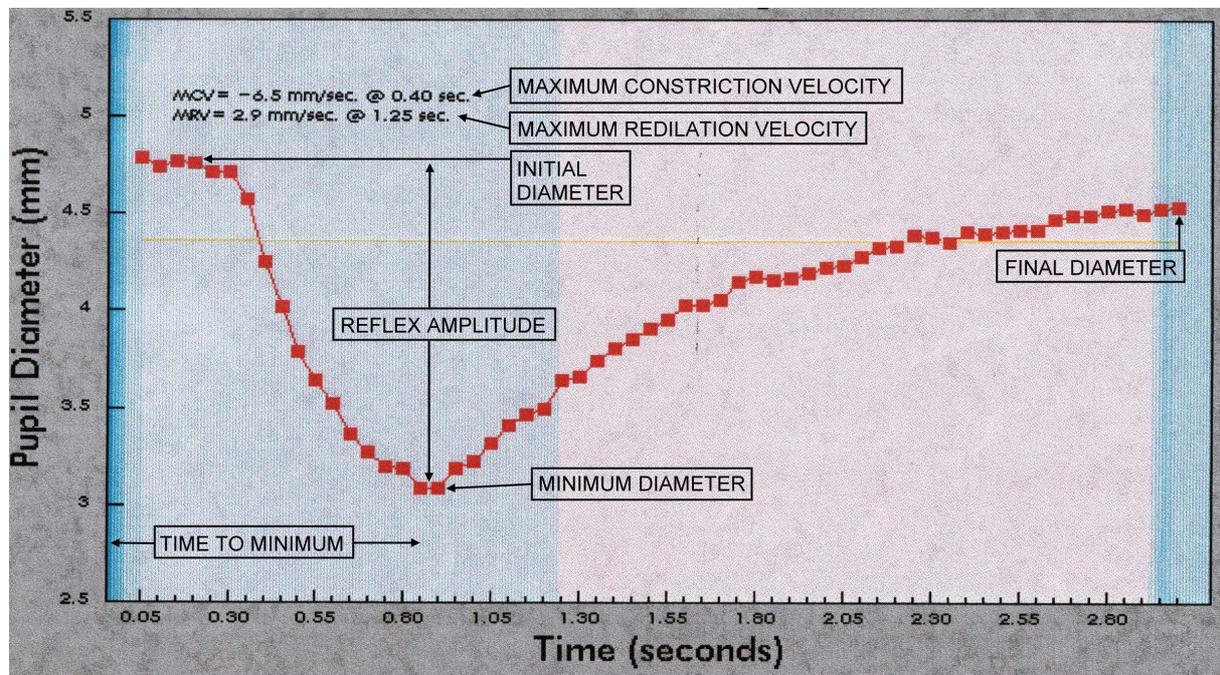


Abb. 17 : Abbildung eines Monitorbildes der Infrarotpupillometrie

Angegeben wurden neben dem initialen Durchmesser (IDM) der minimale Durchmesser (MDM), der finale Durchmesser (FDM) und die Zeit vom Lichtstimulus bis zum minimalen Durchmesser: TTM = „time to minimum“.

Besonders aussagekräftig ist die maximale Konstriktionsgeschwindigkeit (MCV = maximal constriction velocity) in mm/s und die maximale Redilatationsgeschwindigkeit (MRV = maximal redilatation velocity) in mm/s, weshalb bei der Darstellung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur diese beiden Parameter der Pupillometrie berücksichtigt wurden.

Diese Untersuchung wurde fünf bis zehn Mal wiederholt, nach dem Auswählen von vier artefaktfreien Kurven wurde durch Übereinanderlegen dieser Einzelwertkurven eine Mittelwertkurve erstellt, deren Daten dann repräsentativ für die Pupillenreaktion des jeweiligen Patienten sind.³⁷

2.2.2. Altersabhängige Normbereiche der Infrarotpupillometrie

Von der Firma *Fairville Medical Optics, Inc. (USA)* wurde das Pupilsan-Gerät entwickelt. Als normwertig gelten auch hier alle Werte, die innerhalb der zweifachen Standardabweichung liegen. In der folgenden Tabelle werden die jeweiligen Untergrenzen der zweifachen Standardabweichung für MCV (MCV = maximal constriction velocity) und MRV (MRV = maximal redilatation velocity) altersentsprechend angegeben.

Test	20-24 J.	25-29 J.	30-34 J.	35-39 J.	40-44 J.
MCV (mm/s)	-3,5	-4,3	-4,0	-1,8	-4,6
MRV (mm/s)	1,0	1,4	2,3	2,2	1,5

Abb. 18: Untergrenzen der Normbereiche der Infrarotpupillometrie (die Untergrenze des Normbereichs entspricht jeweils dem Mittelwert abzüglich der zweifachen Standardabweichung)⁴¹

Im Ergebnisteil werden die Ergebnisse mit diesen Normbereichen verglichen. Es wurden nur die Untergrenzen angegeben, da nur die Unterschreitung der Untergrenzen von klinischer Relevanz ist. Die Patienten unserer Studie, die älter als 44 Jahre waren, werden ebenfalls der Gruppe 40-44 Jahre zugeordnet.

2.3. Psychometrische Testung

Die psychometrischen Verfahren sind ein wichtiges Diagnostikum zur Aufdeckung und zur quantitativen Erfassung der hepatischen Enzephalopathie (HE), insbesondere der latenten Form, da diese bei klinischen Untersuchungen noch nicht auffällt und somit ohne psychometrische Tests meist übersehen werden würde.⁴² Kognitive und psychomotorische Störungen bei Leberinsuffizienz können hiermit also objektiviert werden, wobei die Standardisierung der Tests durch Schablonenauswertung, Altersanpassung und detaillierte Auswertungshinweise gewährleistet wird. Bei der ersten Durchführung in der unten vorgegebenen Reihenfolge ist ein Vortest zur Übung für den Patienten obligat, bevor mit dem jeweiligen Test begonnen wird. Eine Ausnahme bildet hier lediglich der ZVT-B (Zahlenverbindungstest B), dessen Durchführungsprinzip schon im Vortest des ZVT-A (Zahlenverbindungstest A) geübt wird.

Der etwas sensitivere ZVT-B (Zahlenverbindungstest B) erfasst außerdem die kognitive Flexibilität und die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit des Patienten, indem hierbei Zahlen und Buchstaben alternierend verbunden werden müssen (1-A-2-B-3-C-...).

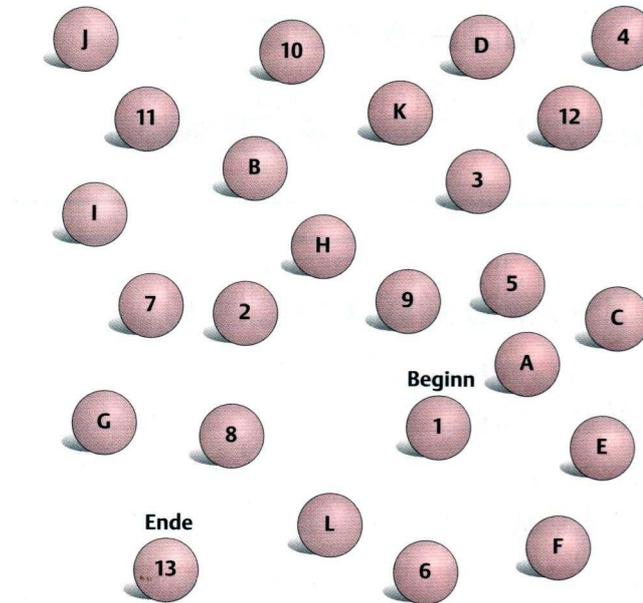


Abb. 20: Vorlage Zahlenverbindungstest B²¹

Die Testwerte ergeben sich jeweils aus der Zeit, die zur Erfüllung der Aufgaben benötigt wird.

2.3.2. Kreise punktieren (PKT)

Hier legte der Untersucher dem zu Untersuchenden eine Seite mit 10 x 10 Kreisen vor, die jeweils einen Durchmesser von einem Zentimeter haben. Der Patient sollte so schnell er kann jeweils einen Punkt in jeden Kreis malen, ohne diesen zu verfehlen. Die gemessene Zeit bildet Veränderungen der psychomotorischen Geschwindigkeit ab.

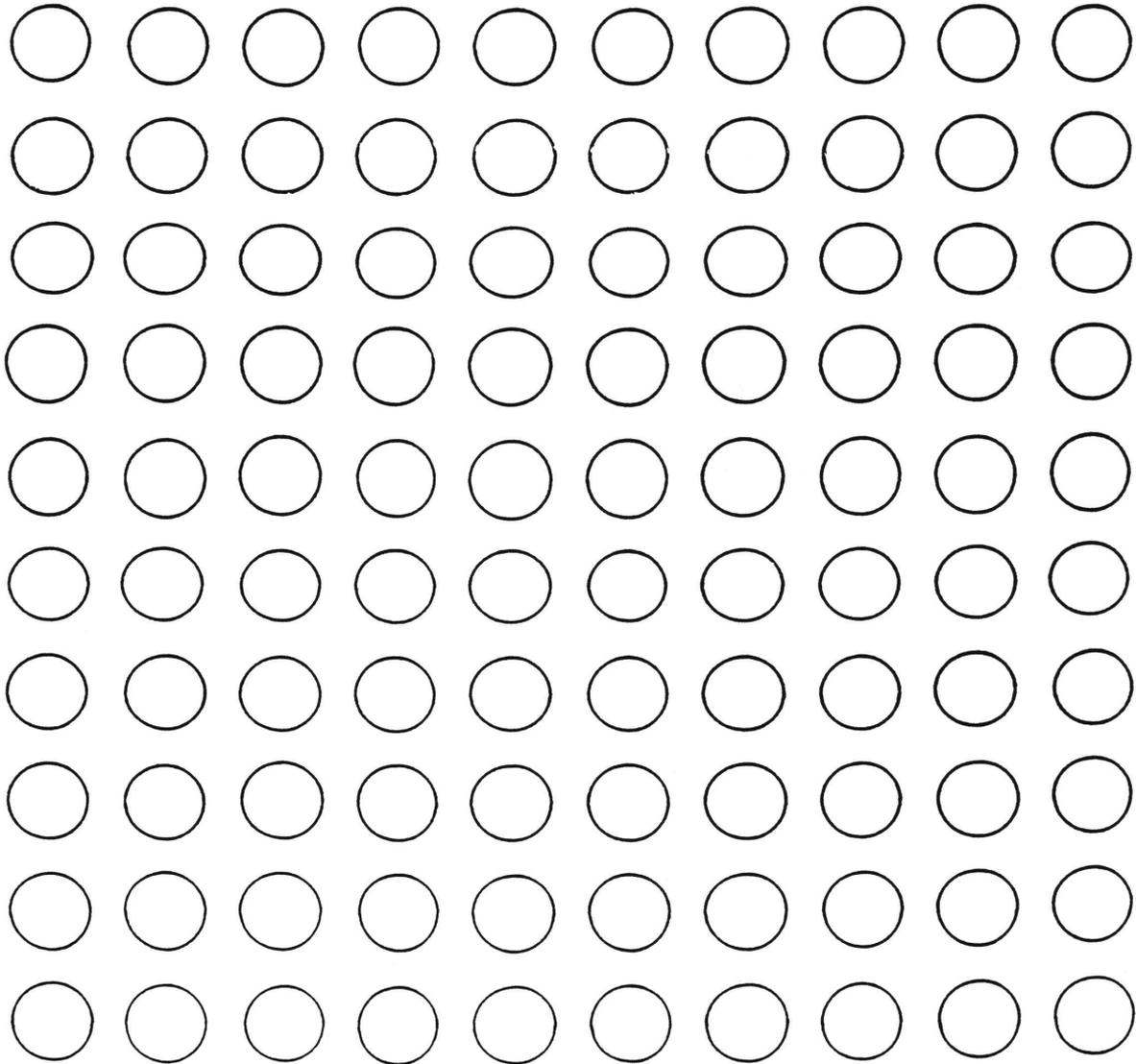


Abb. 21: Vorlage Kreise punktieren⁴³

2.3.4. Altersabhängige Normbereiche der psychometrischen Testung

Weissenborn et al.¹⁰ untersuchten 249 gesunde Personen verschiedener Altersgruppen mit dem ZVT-Test (A und B), sowie 131 gesunde Probanden verschiedenen Alters mit den übrigen psychometrischen Tests (PKT, ZST und LNT), um Normbereiche festzulegen. Als Normbereich wurden die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen +/- der zweifachen Standardabweichung festgelegt.

In der folgenden Tabelle werden die altersentsprechenden Untergrenzen der jeweiligen Normbereiche dargestellt.

Test	15 – 19 J.	20 – 24 J.	25 – 29 J.	30 – 34 J.	35 – 39 J.	40 – 44 J.	45 – 49 J.	50 – 54 J.	55 – 59 J.	60 – 64 J.	65 – 69 J.
ZVT-A (s)	48,1	52,0	56,2	60,8	65,7	71,1	76,8	83,1	89,8	97,1	105,0
ZVT-B (s)	92,2	99,4	107,2	115,5	124,5	134,2	144,7	156,0	168,1	181,2	195,3
PKT (s)	98,5	103,9	109,4	115,0	120,7	126,6	132,6	138,8	145,2	151,7	158,4
ZST (Zuordn.)	31	26	23	20	18	16	14	12	11	9	8
LNT-t (s)	123,1	130,8	138,5	146,4	154,5	162,6	171,0	179,5	188,1	196,9	205,9
LNT-f (Fehler)	52,4	56,3	60,6	65,1	70,0	75,2	80,9	86,9	93,5	100,5	108,0

Abb. 23: Untergrenzen der Normbereiche der psychometrischen Tests (die Untergrenze des Normbereichs entspricht jeweils dem Mittelwert abzüglich der zweifachen Standardabweichung)¹⁰

ZVT-A (s): Zahlenverbindungstest A in Sekunden

ZVT-B (s): Zahlenverbindungstest B in Sekunden

PKT (s): Test „Kreise punktieren“ in Sekunden

ZST (Zuordn.): Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

LNT (s): Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden

LNT (f): Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

Im Ergebnisteil werden die Ergebnisse jedes untersuchten Patienten mit den altersentsprechenden Normgrenzwerten nach Weissenborn et al.¹⁰ verglichen. Es wurden nur die Untergrenzen angegeben, da nur die Unterschreitung der Untergrenzen von klinischer Relevanz ist.

Die Normgrenzwerte wurden für die Altersbereiche 15-19 Jahre, 20-24 Jahre, 25-29 Jahre usw. (s.Tabelle) vorgegeben. Der letzte Bereich der Normgrenzwerte beinhaltet Probanden zwischen 65 und 69 Jahren, die Patienten dieser Studie, die zwischen 70 und 77 Jahre alt waren, wurden ebenfalls diesem Bereich bis 69 Jahre zugeordnet.

2.4. Statistik

Zur statistischen Analyse wurde der parametrische Student-t-Test verwendet. Die Ergebnisse der Arbeit wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgesetzt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

An der vorliegenden Studie haben insgesamt 87 Patienten teilgenommen, wovon 54 männlich und 33 weiblich waren. Die untersuchten Patienten waren zwischen 19 und 77 Jahren alt, das Durchschnittsalter betrug 51,2 Jahre. Die Frauen waren im Mittel 55,4 Jahre, die Männer 48,6 Jahre alt. Die Altersverteilung wird in der folgenden Grafik dargestellt:

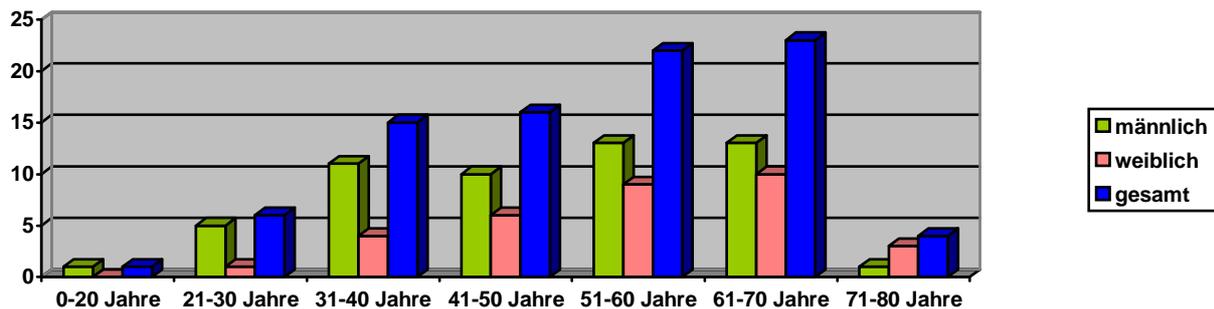


Abb. 24: Altersverteilung der untersuchten Patienten insgesamt

In der folgenden Tabelle werden die Altersgruppen den verschiedenen Krankheitsgruppen zugeordnet, man erkennt eine relativ gleichmäßige Altersverteilung in den einzelnen Untergruppen. Zum Beispiel gibt es in allen Untergruppen wenige Patienten im Alter von 0-20 Jahren und viele Patienten im Alter von 51-60 und 61-70 Jahren, wie auch aus der oben stehenden Grafik für das Gesamtpatientenkollektiv hervorgeht.

Alter (Geschlecht)	0-20 J. (m/w)	21-30 J. (m/w)	31-40 J. (m/w)	41-50 J. (m/w)	51-60 J. (m/w)	61-70 J. (m/w)	71-80 J. (m/w)
Hep C	1/0	4/1	7/0	3/3	2/4	1/4	0/1
Child A	1/0	0/0	1/3	2/0	5/1	4/1	0/1
Child B	0/0	0/0	1/1	4/1	5/2	5/5	0/0
Child C	0/0	0/0	2/0	1/2	1/2	3/0	1/1

Abb. 25: Übersicht über Alters- und Geschlechtsverteilung der einzelnen Untergruppen

Untersucht wurden 31 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C ohne fortgeschrittenen Leberparenchymbau (18 Männer und 13 Frauen) und 56 Patienten mit einer Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades: 19 Patienten mit einer Zirrhose im Stadium Child A (13 Männer und 6 Frauen), 24 Patienten im Stadium Child B (15 Männer und 9 Frauen) und 13 Patienten im Stadium Child C (8 Männer und 5 Frauen), wie aus der folgenden Grafik hervorgeht:

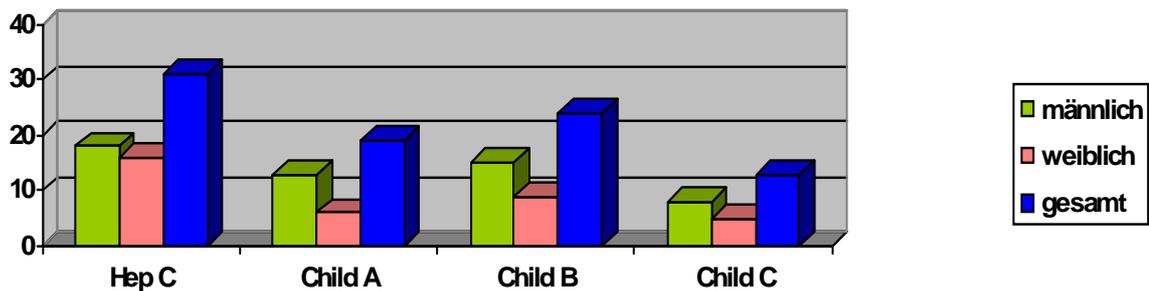


Abb. 26: Geschlechtsverteilung der einzelnen Untergruppen

Von diesen 56 Zirrhosepatienten wurden 18 Patienten (6 Frauen und 12 Männer) zur Anlage eines TIPSS vorgestellt, die anderen Zirrhotiker wurden mittels konservativer Therapieverfahren behandelt. Von den Patienten, die einen TIPSS erhielten, waren 5 Patienten im Child-Stadium A, 9 Patienten im Child-Stadium B und 4 Patienten im Child-Stadium C.

Child	Gesamt	TIPSS	Konservativ
	n = 56	n = 18	n = 38
A	19	5	14
B	24	9	14
C	13	4	10

Abb. 27: Übersicht über die Child-Stadien und die jeweils erfolgte Therapie

Ätiologisch lassen sich die Patienten mit Leberzirrhose in vier Gruppen unterteilen. Bei über der Hälfte der Patienten war die Zirrhose Folge eines langjährigen Alkoholabusus, weiterhin spielte die chronische Hepatitis eine große Rolle als Entstehungsmechanismus der Leberzirrhose. Die Ursachen der chronischen Lebererkrankungen zeigt folgende Grafik:

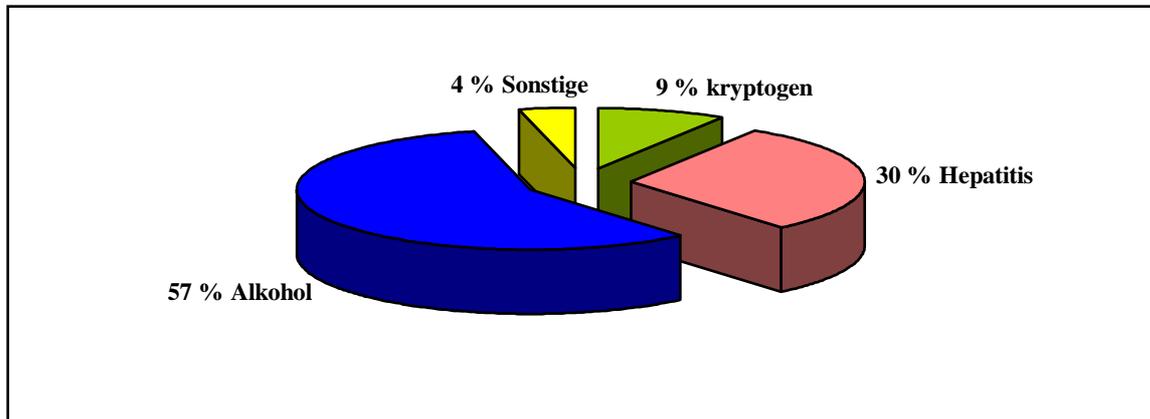


Abb. 28: Ätiologie der Leberzirrhose Child A-C

Betrachtet man die Ätiologie der Leberzirrhose in den einzelnen Child-Untergruppen, so zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Es fällt allerdings auf, dass in der Child-B-Gruppe unseres Patientenkollektivs häufiger und in der Child-C-Gruppe seltener der Alkoholabusus ursächlich der Zirrhose zu Grunde liegt.

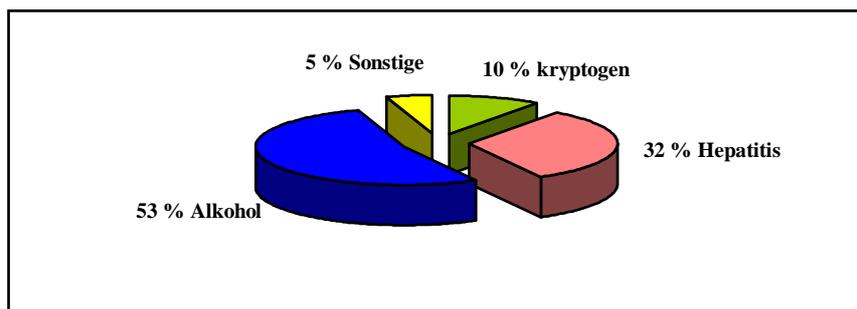


Abb. 29: Ätiologie der Leberzirrhose Child A

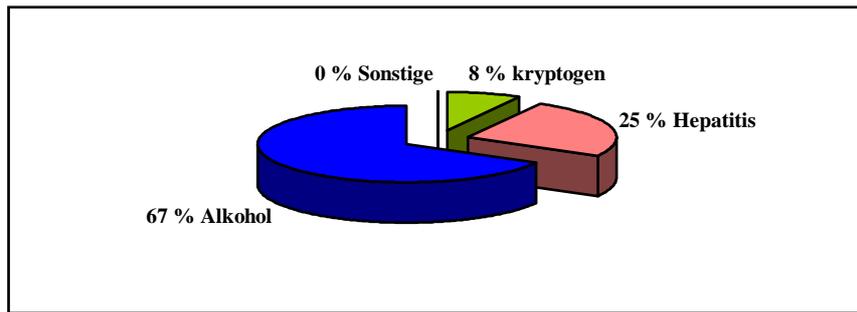


Abb. 30: Ätiologie der Leberzirrhose Child B

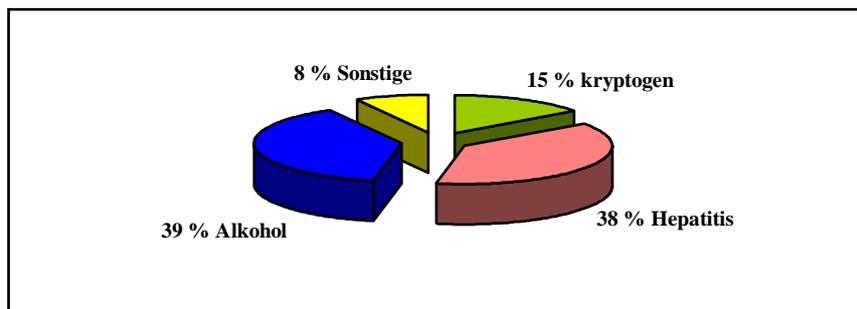


Abb. 31: Ätiologie der Leberzirrhose Child C

Die autonome Dysfunktion ist allerdings nicht allein von der Lebererkrankung abhängig, hier gibt es mehrere Einflussfaktoren: Zum einen andere Erkrankungen, die autonome Neuropathie tritt z. B. auch bei Diabetes mellitus auf, zum anderen Medikamente, Betablocker beeinflussen z. B. auch die Herzfrequenzvarianz. Darum werden in dieser Arbeit auch Medikamente und Grunderkrankungen der untersuchten Patienten dargestellt.

In der folgenden Tabelle werden sowohl Alter und Geschlecht, als auch die verschiedenen Ursachen der Lebererkrankung (Hepatitis, Alkohol, kryptogen) und auch die zusätzlich Einfluss nehmenden Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, art. Hypertonie) und Medikamente (Diuretika, β -Blocker) in den verschiedenen Patientengruppen verglichen.

Patientengruppe	Hepatitis C	Child A	Child B	Child C
Alter (Jahre, Mittelwert +/-Stabw)	44,87 +/-14,99	52,47 +/- 13,45	59,00 +/- 7,69	56,23 +/- 13,06
Geschlecht (% Männer)	58	68	63	62
Hepatitis als Ursache (%)	100	32	25	38
Alkohol als Ursache (%)	-	53	67	39
Kryptogene Ursache (%)	-	10	8	15
Andere Ursache (%) (z.B. M. Wilson, α 1-AT-Mangel)	-	5	-	8
Diabetes mellitus (%)	0	11	21	31
Art. Hypertonie (%)	6	11	4	8
Diuretika (%)	0	47	63	77
β-Blocker (%)	3	21	25	38

Abb. 32: Vergleich von Alter, Geschlecht, Erkrankungsursachen, begleitende Grunderkrankungen und Einfluss nehmenden Medikamenten zwischen den Subgruppen

Sowohl die Alters- als auch die Geschlechtsverteilung ist in den einzelnen Subgruppen vergleichbar. Beim Vergleich der Ursachen kann die Subgruppe der Patienten mit Hepatitis C natürlich nicht mit den Subgruppen der Patienten mit Leberzirrhose Child A, B und C verglichen werden, da hierbei nur die Hepatitis als Ursache (der Hepatitis) in Frage kommt.

Bei den Zirrhosepatienten findet sich jeweils der Alkoholabusus als häufigste Ursache, gefolgt von Hepatitis und seltener eine kryptogene Ursache. Der prozentuale Anteil variiert etwas, wie auch die oben stehenden Kuchendiagramme verdeutlichen.

Bei den Grunderkrankungen fällt auf, dass der Anteil der Diabetiker mit dem Grad der Leberzirrhose zunimmt. Auch scheint die Einnahme herzwirksamer Medikamente mit dem Grad der Leberzirrhose anzusteigen. Aus diesem Grund wird in einem späteren Abschnitt der Zusammenhang zwischen Grunderkrankungen bzw. Medikamenten und dem Grad der autonomen Dysfunktion dargestellt.

3.2. Ergebnisse der Herzfrequenzvarianzanalyse

Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik stellte den umfangreichsten Abschnitt innerhalb der Studie dar. Zu jedem der vier Einzeltests (Ruhe-EKG, Respiratorische Sinusarrhythmie, Valsalva-Test, Ewing-Test) werden folgend die Einzelergebnisse der Patienten mit Hepatitis C, Zirrhose Child A, Child B, Child C, TIPSS v = vor der TIPSS-Anlage, TIPSS n = unmittelbar nach der TIPSS-Anlage und TIPSS nn = mindestens acht Tage nach der TIPSS-Implantation in Tabellen dargestellt. Fettmarkiert und unterstrichen wurden die Werte, die nach Ziegler et al. (s. Methodik S. 22) unterhalb der Untergrenze des Normbereichs liegen. Das Überschreiten der Obergrenze ist in diesem Zusammenhang nicht relevant. Der Normbereich ergibt sich aus den von Ziegler et al. erstellten Mittelwerten +/- der zweifachen Standardabweichung. Die Mittelwerte jeder Messung wurden tabellarisch dargestellt. Aus technischen Gründen konnten einige Messungen bei wenigen Patienten nicht durchgeführt werden.

3.2.1. Ruhe-EKG

Die Hepatitis-C-Patienten waren im Schnitt 44,87 Jahre alt und zeigten eine durchschnittliche Herzfrequenz (HR) von 67,94 Schlägen pro Minute (BpM). Der Mittelwert des Variationskoeffizienten (VK) betrug 4,49%, der des RMSSD betrug 29,7 ms. In der folgenden Tabelle werden die Einzelwerte der Hepatitis-C-Patienten aufgeführt. Die durch Fettdruck hervorgehobenen Zahlen entsprechen Werten, die außerhalb der in der Literatur angegebenen Normalbereiche (Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen) liegen.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
2	0	21	67,91	9,85	106,34
3	0	27	70,69	3,62	30,03
4	0	28	66,63	4,41	27,54
5	0	29	63,73	4,64	23,65
6	0	30	53,95	<u>2,79</u>	26,51
7	0	31	63,96	3,94	33,31
8	0	32	72,16	3,98	25,75
9	0	32	68,69	9,03	34,47
11	0	33	74,76	5,64	32,03
13	0	35	71,02	6,33	16,55

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
14	0	36	67,84	5,40	23,31
16	0	38	64,84	8,15	71,15
18	0	42	72,04	3,92	18,59
20	0	43	66,40	4,54	23,26
22	0	45	69,72	4,75	21,46
30	0	54	79,29	2,21	9,16
32	0	55	104,24	<u>0,91</u>	<u>2,89</u>
50	0	65	52,77	1,99	19,77
55	1	22	87,22	4,02	21,94
61	1	43	66,92	2,80	16,83
63	1	44	56,11	6,35	48,67
64	1	45			
66	1	51	68,08	3,02	21,93
70	1	57	60,01	4,18	39,48
72	1	59	60,40	10,55	83,51
74	1	60	58,36	3,57	21,35
76	1	63	63,47	2,41	18,50
78	1	65	67,41	<u>1,30</u>	14,17
80	1	66	51,90	3,54	24,50
81	1	67	74,82	2,13	10,14
85	1	73	72,71	4,76	24,24
Mittelwert	Gesamt	44,87	67,94	4,49	29,70
Standardabw.	Gesamt	14,99	10,33	2,38	21,89

Tabelle 1: Hepatitis C – Patienten, Ruhe-EKG

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

Die Patienten mit einer Leberzirrhose im Child-Stadium A waren mit 52,47 Jahren im Durchschnitt älter als die Hepatitis-Patienten und zeigten mit durchschnittlich 76,01 BpM eine höhere Ruheherzfrequenz. Der Variationskoeffizient (3,25%) und der RMSSD (24,34 ms) waren durchschnittlich niedriger im Vergleich zu den Patienten mit Hepatitis C ohne fortgeschrittenen Leberparenchymbau. Es folgen die Einzelwerte der Child-A-Patienten.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
1	0	19	58,02	7,75	84,92
15	0	36	99,24	<u>2,11</u>	<u>6,90</u>
25	0	48	65,81	<u>1,82</u>	10,91
26	0	49	74,69	2,40	<u>5,74</u>
28	0	52	81,95	<u>1,29</u>	<u>2,36</u>
29	0	53	57,47	3,55	39,14
31	0	55	57,18	2,87	22,02
35	0	57	89,19	<u>0,73</u>	<u>4,06</u>
37	0	57	72,04	2,01	9,09
41	0	61	82,65	<u>1,18</u>	<u>2,36</u>
45	0	62	75,60	<u>1,24</u>	9,78
49	0	65	76,00	2,04	12,31
53	0	67	57,20	3,98	41,46
56	1	39	101,45	<u>1,16</u>	<u>3,96</u>
57	1	39	53,56	3,60	44,25
58	1	40	100,19	3,50	30,69
68	1	55	102,63	<u>0,56</u>	<u>2,23</u>
84	1	70	59,03	16,67	123,58
86	1	73	80,32	3,38	6,75
Mittelwert	Gesamt	52,47	76,01	3,25	24,34
Standardabw.	Gesamt	13,45	16,74	3,64	32,04

Tabelle 2: Child A – Patienten, Ruhe-EKG

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

Vergleicht man nun die Ergebnisse der Patienten im Zirrhosestadium B nach Child-Pugh mit den vorher aufgeführten Patienten mit chronischer Hepatitis C bzw. Leberzirrhose Child A, so findet man mit 55,58 Jahren ein höheres Durchschnittsalter, außerdem eine im Vergleich höhere durchschnittliche Herzfrequenz (77,26 BpM) und geringere Werte für den Mittelwert des Variationskoeffizienten (2,23%) und des RMSSD (15,92 ms). Dies zeigt die folgende Tabelle.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
12	0	34	109,55	<u>2,76</u>	<u>10,81</u>
19	0	43	79,59	2,93	32,11
21	0	44	73,50	2,47	16,88
23	0	46	72,92	<u>1,68</u>	13,35
24	0	46	70,47	2,58	20,48
33	0	55	100,78	<u>1,48</u>	9,01
34	0	57	57,61	2,77	33,46
36	0	57	61,25	2,18	12,80
38	0	59	52,09	4,22	50,07
39	0	60	87,70	<u>0,86</u>	<u>4,32</u>
42	0	61	63,50	2,57	15,08
46	0	63	74,78	<u>1,63</u>	6,62
47	0	64	77,41	5,45	42,31
48	0	64	61,75	<u>1,38</u>	7,18
52	0	65	73,05	<u>1,31</u>	14,62
59	1	40	97,96	<u>0,83</u>	<u>2,10</u>
60	1	42	92,00	<u>1,11</u>	<u>4,36</u>
67	1	52	87,65	3,94	43,55
69	1	56	83,96	<u>1,79</u>	<u>6,42</u>
75	1	62	75,34	<u>1,32</u>	8,40
77	1	63	75,65	<u>0,85</u>	<u>5,81</u>
79	1	65	73,85	4,55	22,16
82	1	67	94,57	2,18	6,97
83	1	69	76,97	1,96	7,27
Mittelwert	Gesamt	59,00	77,26	2,23	15,92
Standardabw.	Gesamt	7,69	13,96	1,37	15,02

Tabelle 3: Child B – Patienten, Ruhe-EKG

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

Die Child-C-Patienten waren mit 56,23 Jahren etwas jünger als die Patienten im Stadium B, auch die durchschnittliche Herzfrequenz lag mit 73,51 BpM geringfügig niedriger. Der Variationskoeffizient lag mit 3% und der RMSSD mit 21,27 ms vergleichsweise höher, wie die folgende Tabelle zeigt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
10	0	33	75,42	5,47	18,78
17	0	40	57,25	<u>1,14</u>	<u>5,72</u>
27	0	50	56,92	2,18	18,62
40	0	60	60,21	<u>0,99</u>	10,95
43	0	62	63,60	<u>1,52</u>	15,43
44	0	62	85,76	3,72	21,36
51	0	65	79,21	<u>0,84</u>	<u>5,52</u>
54	0	77	91,94	8,01	68,49
62	1	43	124,63	<u>0,76</u>	<u>0,98</u>
65	1	46	63,10	3,91	21,06
71	1	59	55,38	6,15	50,03
73	1	60	57,61	3,55	34,34
87	1	74	84,56	<u>0,74</u>	<u>5,21</u>
Mittelwert	Gesamt	56,23	73,51	3,00	21,27
Standardabw.	Gesamt	13,06	19,93	2,38	19,45

Tabelle 4: Child C – Patienten, Ruhe-EKG

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

Bei den 18 Patienten, die zur Anlage eines TIPSS stationär aufgenommen wurden, zeigte sich unmittelbar vor der TIPSS-Anlage ein durchschnittliches Alter von 52,17 Jahren, eine mittlere Herzfrequenz von 74,25 BpM, einen Variationskoeffizienten von 2,55% und einen Mittelwert für den RMSSD von 17,99 ms.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
10	0	33	75,42	5,47	18,78
12	0	34	109,55	<u>2,76</u>	<u>10,81</u>
17	0	40	57,25	<u>1,14</u>	<u>5,72</u>
26	0	49	74,69	2,40	<u>5,74</u>
27	0	50	56,92	2,18	18,62
37	0	57	72,04	2,01	9,09
38	0	59	52,09	4,22	50,07
42	0	61	63,50	2,57	15,08
46	0	63	74,78	<u>1,63</u>	6,62
47	0	64	77,41	5,45	42,31
48	0	64	61,75	<u>1,38</u>	7,18
53	0	67	57,20	3,98	41,46
57	1	39	53,56	3,60	44,25
58	1	40	100,19	3,50	30,69
59	1	40	97,96	<u>0,83</u>	<u>2,10</u>
60	1	42	92,00	<u>1,11</u>	<u>4,36</u>
77	1	63	75,65	<u>0,85</u>	5,81
87	1	74	84,56	<u>0,74</u>	<u>5,21</u>
Mittelwert	Gesamt	52,17	74,25	2,55	17,99
Standardabw.	Gesamt	12,82	17,14	1,53	16,20

Tabelle 5: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Ruhe-EKG

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

Direkt nach der TIPSS-Anlage konnten 17 der 18 Patienten erneut untersucht werden (durchschnittliches Alter: 51,41 Jahre). Es zeigten sich geringfügige Veränderungen: Die mittlere Herzfrequenz stieg auf 74,79 BpM, der Variationskoeffizient und der RMSSD lagen mit 2,31% bzw. 17,29 ms leicht unter den zuvor gemessenen Werten. Die Einzelwerte werden in folgender Tabelle dargestellt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
10	0	32	84,54	3,09	26,92
12	0	35	98,82	<u>1,60</u>	<u>5,74</u>
17	0	40	66,87	<u>1,66</u>	<u>8,30</u>
26	0	49	78,14	<u>1,36</u>	<u>4,42</u>
27	0	49	71,39	<u>0,96</u>	<u>6,10</u>
37	0	57	70,46	3,51	15,74
38	0	58	53,24	4,67	59,33
42	0	61	75,11	<u>1,73</u>	16,68
47	0	64	72,70	<u>1,67</u>	12,28
48	0	64	66,83	2,32	9,46
53	0	67	59,52	<u>1,18</u>	12,26
57	1	39	66,96	4,34	33,34
58	1	40			
59	1	40	81,66	<u>1,69</u>	<u>6,41</u>
60	1	42	84,73	<u>1,14</u>	<u>2,90</u>
77	1	63	84,66	<u>1,59</u>	11,74
87	1	74	81,06	4,47	45,00
Mittelwert	Gesamt	51,41	74,79	2,31	17,29
Standardabw.	Gesamt	12,90	11,21	1,27	16,04

Tabelle 6: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Ruhe-EKG

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

Mindestens acht Tage nach der Intervention konnten aufgrund mangelnder Compliance der Patienten nur noch vier der TIPSS-Patienten nachuntersucht werden (durchschnittliches Alter: 47,50 Jahre). Bei diesen zeigte sich eine niedrigere Herzfrequenz von durchschnittlich 70,43 BpM und höhere Mittelwerte für den Variationskoeffizienten mit 3,37% und den RMSSD mit 22,93 ms, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
10	0	32	90,31	<u>1,94</u>	<u>6,37</u>
38	0	58	47,80	3,39	29,87
42	0	61	78,74	2,95	18,34
57	1	39	64,88	5,18	37,14
Mittelwert	Gesamt	47,50	70,43	3,37	22,93
Standardabw.	Gesamt	14,20	18,32	1,35	13,48

Tabelle 7: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Ruhe-EKG

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

Im Folgenden werden die Mittelwerte \pm Standardabweichung für das Alter, die Herzfrequenz HR, den Variationskoeffizienten VK und den „Root Mean Square of Successive Differences“ RMSSD der einzelnen Patientengruppen verglichen.

Patienten- gruppen	Anzahl (Männer/ Frauen)	Alter (J.)	HR (BpM)	VK (%)	RMSSD (ms)
Hep C	30 (18/12)	44,87 +/- 14,99	67,94 +/- 10,33	4,49 +/- 2,38	29,7 +/- 21,89
Child A	19 (13/6)	52,47 +/- 13,45	76,01 +/- 16,74	3,25 +/- 3,64	24,34 +/- 32,04
Child B	24 (15/9)	59,0 +/- 7,69	77,26 +/- 13,96	2,23 +/- 1,37	15,92 +/- 15,02
Child C	13 (8/5)	56,23 +/- 13,06	73,51 +/- 19,93	3,0 +/- 2,38	21,27 +/- 19,45
TIPSS v	18 (12/6)	52,17 +/- 12,82	74,25 +/- 17,14	2,55 +/- 1,53	17,99 +/- 16,20
TIPSS n	17 (11/6)	51,41 +/- 12,90	74,79 +/- 11,21	2,31 +/- 1,27	17,29 +/- 16,04
TIPSS nn	4 (3/1)	47,50 +/- 14,20	70,43 +/- 18,32	3,37 +/- 1,35	22,93 +/- 13,48

Abb. 33: Mittelwerte mit Standardabweichungen

Alter (J.): Alter in Jahren;

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute;

VK (%): Variationskoeffizient in Prozent;

RMSSD (ms): Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Die folgenden Säulendiagramme veranschaulichen grafisch die errechneten Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen im Vergleich.

Die durchschnittliche Herzfrequenz der einzelnen Patientengruppen:

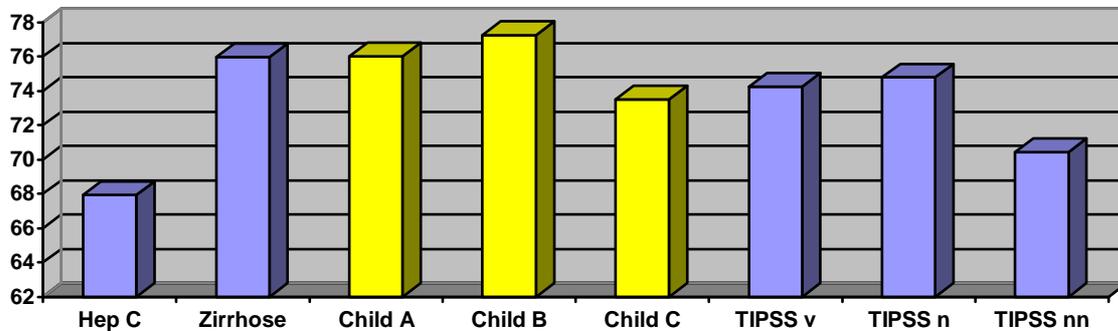


Abb. 34: durchschnittliche Herzfrequenz der verschiedenen Patientengruppen im Vergleich

HR (BpM): Herzrate in Beats per Minute

Die durchschnittliche Herzfrequenz liegt bei Zirrhosepatienten höher als bei Hepatitis-Patienten, nach TIPSS-Anlage sank sie wieder.

Der Mittelwert des Variationskoeffizienten:

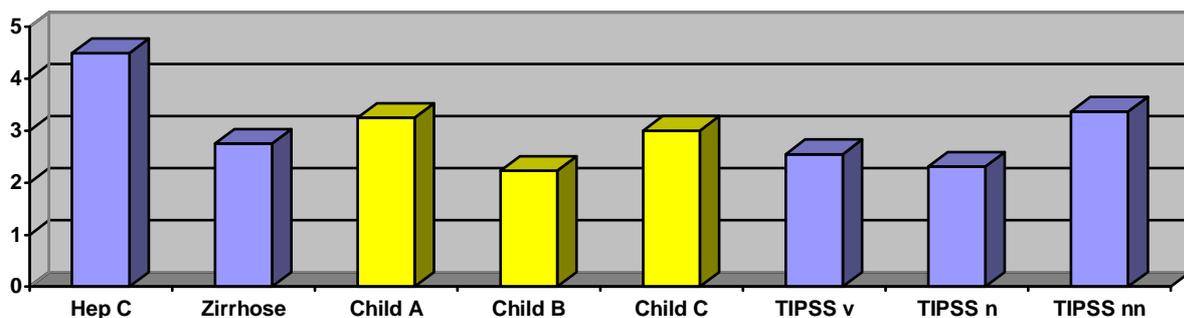


Abb. 35: durchschnittlicher Variationskoeffizient der verschiedenen Patientengruppen im Vergleich

VK (%): Variationskoeffizient in %

Der VK lag bei Leberzirrhose-Patienten durchschnittlich niedriger als bei Hepatitis-C-Patienten, post-TIPSS stieg er wieder an.

Der durchschnittliche RMSSD:

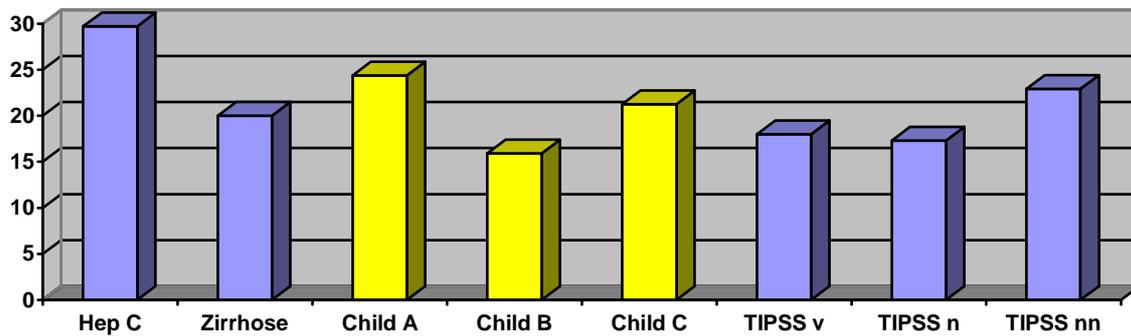


Abb. 36: durchschnittlicher RMSSD der verschiedenen Patientengruppen im Vergleich

RMSSD (ms): Root mean square of successive differences in Millisekunden

Der RMSSD verhielt sich ähnlich wie der VK.

Zusätzlich zu den oben dargestellten Ergebnissen wurden anhand des Ruhe-EKGs der Herzfrequenzvarianzanalyse die einzelnen Frequenzbänder analysiert (LF = low frequency, MF = mean frequency, HF = high frequency):

Betrachtet man die einzelnen Frequenzbänder der Powerspektralanalyse, so zeigen sich bei den Hepatitis-C-Patienten für den niedrigfrequenten Bereich „LF“ Werte mit dem Mittelwert 2,2 BpM², für den Mittelfrequenzbereich „MF“ Werte um 2,12 BpM² und für den hochfrequenten Bereich ein Mittelwert von 1,74 BpM². Dies zeigt die folgende Tabelle.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
2	0	21	3,84	6,78	12,08
3	0	27	1,49	0,73	1,11
4	0	28	1,90	1,47	1,10
5	0	29	2,22	3,34	0,46
6	0	30	0,66	0,35	0,26
7	0	31	1,18	1,67	1,08

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
8	0	32	2,12	2,32	0,87
9	0	32	5,10	4,22	1,81
11	0	33	2,31	5,03	6,77
13	0	35	1,86	6,88	5,23
14	0	36	6,26	2,40	0,85
16	0	38	8,70	7,83	5,38
18	0	42	1,16	3,35	0,61
20	0	43	1,66	4,60	0,77
22	0	45	2,45	2,63	0,82
30	0	54	1,67	0,43	0,28
32	0	55	0,25	<u>0,06</u>	0,07
50	0	65	0,35	0,15	0,20
55	1	22	1,48	2,58	5,75
61	1	43	0,58	<u>0,12</u>	0,36
63	1	44	3,28	1,32	1,42
64	1	45			
66	1	51	1,10	0,69	0,90
70	1	57	1,34	1,05	1,15
72	1	59	2,99	0,79	0,60
74	1	60	1,47	0,21	0,16
76	1	63	1,14	0,28	0,31
78	1	65	0,34	0,13	0,45
80	1	66	1,35	0,46	0,31
81	1	67	0,69	0,44	0,23
85	1	73	5,10	1,21	0,67
Mittelwert	Gesamt	44,87	2,20	2,12	1,74
Standardabw.	Gesamt	14,99	1,91	2,22	2,67

Tabelle 8: Hepatitis C - Patienten, Ruhe-EKG

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

Bei den Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A ergaben die Untersuchungen folgende Mittelwerte: 1,7 BpM² im Low-frequency-Bereich, 3,53 BpM² im Mean-frequency-Bereich und 1,15 BpM² im High-frequency-Bereich. Dies zeigt folgende Tabelle.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
1	0	19	3,33	4,85	6,10
15	0	36	1,36	1,01	0,56
25	0	48	0,30	<u>0,17</u>	0,18
26	0	49	0,52	0,42	<u>0,05</u>
28	0	52	0,52	<u>0,06</u>	<u>0,01</u>
29	0	53	1,13	0,75	1,30
31	0	55	<u>0,19</u>	<u>0,11</u>	0,34
35	0	57	<u>0,07</u>	<u>0,05</u>	0,10
37	0	57	1,25	0,44	0,20
41	0	61	0,34	<u>0,05</u>	<u>0,03</u>
45	0	62	<u>0,12</u>	<u>0,05</u>	0,12
49	0	65	0,83	0,42	0,41
53	0	67	0,45	0,51	0,50
56	1	39	0,60	<u>0,18</u>	<u>0,15</u>
57	1	39	0,37	0,54	1,15
58	1	40	0,80	0,70	2,75
68	1	55	<u>0,04</u>	<u>0,03</u>	<u>0,06</u>
84	1	70	18,57	56,31	7,72
86	1	73	1,52	0,33	0,10
Mittelwert	Gesamt	52,47	1,70	3,53	1,15
Standardabw.	Gesamt	13,45	4,16	12,83	2,15

Tabelle 9: Child A - Patienten, Ruhe-EKG

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²

MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²

HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

Im Vergleich zu den vorhergehenden Ergebnissen wurden bei den Child-B-Patienten niedrigere Mittelwerte in allen 3 Frequenzbändern gefunden: LF-Frequenzband: 0,76 BpM², MF-Frequenzband: 0,31 BpM² und HF-Frequenzband: 0,45 BpM², wie in der folgenden Tabelle aufgeführt wird.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
12	0	34	1,98	0,68	0,91
19	0	43	0,42	0,26	<u>0,10</u>
21	0	44	0,74	0,46	0,67
23	0	46	<u>0,20</u>	0,28	0,60
24	0	46	0,84	0,25	0,62
33	0	55	1,06	1,10	1,43
34	0	57	1,07	0,21	0,86
36	0	57	<u>0,18</u>	<u>0,05</u>	0,19
38	0	59	0,41	0,28	0,66
39	0	60	<u>0,18</u>	<u>0,09</u>	0,10
42	0	61	0,51	<u>0,09</u>	0,20
46	0	63	1,21	0,66	0,33
47	0	64	0,32	0,16	0,28
48	0	64	0,26	<u>0,06</u>	0,05
52	0	65	<u>0,18</u>	<u>0,03</u>	0,30
59	1	40	<u>0,26</u>	<u>0,16</u>	<u>0,06</u>
60	1	42	<u>0,21</u>	<u>0,09</u>	<u>0,09</u>
67	1	52	0,94	0,50	0,29
69	1	56	1,11	0,29	0,19
75	1	62	0,44	<u>0,11</u>	0,21
77	1	63	<u>0,09</u>	<u>0,07</u>	0,14
79	1	65	3,99	0,86	1,93
82	1	67	0,81	0,55	0,41
83	1	69	0,79	0,19	0,11
Mittelwert	Gesamt	55,58	0,76	0,31	0,45
Standardabw.	Gesamt	9,84	0,82	0,28	0,46

Tabelle 10: Child B - Patienten, Ruhe-EKG

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²

MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²

HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

Mit einem LF-Mittelwert von 0,94 BpM², einem MF-Mittelwert von 0,73 BpM² und einem HF-Mittelwert von 1,82 BpM² setzt sich bei den Child-C-Patienten der Trend wiederum nicht fort, wie auch schon bei den Mittelwerten des Variationskoeffizienten und des RMSSD. Dies zeigt folgende Tabelle.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
10	0	33	2,54	2,07	1,30
17	0	40	<u>0,14</u>	<u>0,04</u>	<u>0,01</u>
27	0	50	0,28	<u>0,04</u>	0,22
40	0	60	<u>0,09</u>	<u>0,05</u>	0,11
43	0	62	<u>0,11</u>	<u>0,07</u>	0,48
44	0	62	0,86	0,64	4,29
51	0	65	<u>0,09</u>	<u>0,02</u>	<u>0,02</u>
54	0	77	2,90	5,02	14,99
62	1	43	0,96	<u>0,16</u>	<u>0,03</u>
65	1	46	1,60	0,55	0,32
71	1	59	1,39	0,51	0,67
73	1	60	0,89	0,27	1,10
87	1	74	0,36	<u>0,06</u>	0,08
Mittelwert	Gesamt	56,23	0,94	0,73	1,82
Standardabw.	Gesamt	13,06	0,94	1,40	4,12

Tabelle 11: Child C - Patienten, Ruhe-EKG

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²

MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²

HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

Greift man wiederum die 18 Patienten heraus, die kurz vor der Anlage eines TIPSS untersucht wurden, findet sich ein LF-Mittelwert von 0,66 BpM², ein MF-Mittelwert von 0,39 BpM² und ein HF-Mittelwert von 0,5 BpM², wie in folgender Tabelle aufgeführt wird.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
10	0	33	2,54	2,07	1,30
12	0	34	1,98	0,68	0,91
17	0	40	<u>0,14</u>	<u>0,04</u>	<u>0,01</u>
26	0	49	0,52	0,42	<u>0,05</u>
27	0	50	0,28	<u>0,04</u>	0,22
37	0	57	1,25	0,44	0,20
38	0	59	0,41	0,28	0,66
42	0	61	0,51	<u>0,09</u>	0,20
46	0	63	1,21	0,66	0,33
47	0	64	0,32	0,16	0,28
48	0	64	0,26	<u>0,06</u>	0,05
53	0	67	0,45	0,51	0,50
57	1	39	0,37	0,54	1,15
58	1	40	0,80	0,70	2,75
59	1	40	<u>0,26</u>	<u>0,16</u>	<u>0,06</u>
60	1	42	<u>0,21</u>	<u>0,09</u>	<u>0,09</u>
77	1	63	<u>0,09</u>	<u>0,07</u>	0,14
87	1	74	0,36	<u>0,06</u>	0,08
Mittelwert	Gesamt	52,17	0,66	0,39	0,50
Standardabw.	Gesamt	12,82	0,67	0,48	0,68

Tabelle 12: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Ruhe-EKG

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²

MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²

HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

Unmittelbar nach der Intervention zeigten sich nur geringfügige Unterschiede in den Ergebnissen der Powerspektralanalyse im Vergleich zu den präinterventionell erhobenen Ergebnissen, und zwar lag der Mittelwert des LF-Bandes bei 0,76 BpM², der des MF-Bandes bei 0,51 BpM² und der Mittelwert des HF-Bandes bei 0,83 BpM². Dies wird in folgender Tabelle aufgeführt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
10	0	32	1,14	0,36	1,16
12	0	35	0,52	<u>0,19</u>	<u>0,05</u>
17	0	40	0,31	0,27	<u>0,05</u>
26	0	49	0,28	<u>0,17</u>	<u>0,03</u>
27	0	49	0,47	<u>0,07</u>	<u>0,07</u>
37	0	57	3,33	1,15	0,61
38	0	58	0,93	1,12	1,79
42	0	61	<u>0,08</u>	<u>0,10</u>	0,69
47	0	64	0,65	0,13	0,26
48	0	64	0,67	0,30	0,12
53	0	67	0,11	<u>0,02</u>	0,21
57	1	39	1,13	1,81	2,01
58	1	40			
59	1	40	0,65	0,40	<u>0,10</u>
60	1	42	0,54	<u>0,05</u>	<u>0,04</u>
77	1	63	0,54	0,18	0,36
87	1	74	0,46	0,12	2,67
Mittelwert	Gesamt	51,41	0,74	0,40	0,64
Standardabw.	Gesamt	12,90	0,76	0,51	0,83

Tabelle 13: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Ruhe-EKG

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²

MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²

HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

Die vier TIPSS-Patienten, die auch nach mindestens einer Woche noch zur Nachuntersuchung zur Verfügung standen, wiesen im Vergleich zu vorher angestiegene Mittelwerte für LF (1,17 BpM²), MF (1,52 BpM²) und HF (0,96 BpM²) auf, wie in folgender Tabelle aufgeführt wird.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
10	0	32	1,44	2,26	0,41
38	0	58	0,44	0,35	0,18
42	0	61	1,77	0,53	0,79
57	1	39	1,04	2,95	2,45
Mittelwert	Gesamt	47,50	1,17	1,52	0,96
Standardabw.	Gesamt	14,20	0,57	1,28	1,03

Tabelle 14: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Ruhe-EKG

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²

MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²

HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

Es folgen die Mittelwerte +/- Standardabweichung der verschiedenen Patientengruppen für die einzelnen Frequenzbereiche im Überblick.

Patientengruppen	LF (BpM ²)	MF (BpM ²)	HF (BpM ²)
Hep C	2,20 +/- 1,91	2,12 +/- 2,22	1,74 +/- 2,67
Child A	1,70 +/- 4,16	3,53 +/- 12,83	1,15 +/- 2,15
Child B	0,76 +/- 0,82	0,31 +/- 0,28	0,45 +/- 0,46
Child C	0,94 +/- 0,94	0,73 +/- 1,40	1,82 +/- 4,12
TIPSS v	0,66 +/- 0,67	0,39 +/- 0,48	0,50 +/- 0,68
TIPSS n	0,74 +/- 0,76	0,40 +/- 0,51	0,64 +/- 0,83
TIPSS nn	1,17 +/- 0,57	1,52 +/- 1,28	0,96 +/- 1,03

Abb. 37: Mittelwerte mit Standardabweichungen

LF (BpM²): Low Frequency in Beats per Minute ²

MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per Minute ²

HF (BpM²): High Frequency in Beats per Minute ²

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Nun folgt wieder eine grafische Veranschaulichung der Mittelwerte mittels Säulendiagrammen.

Die LF-Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen:

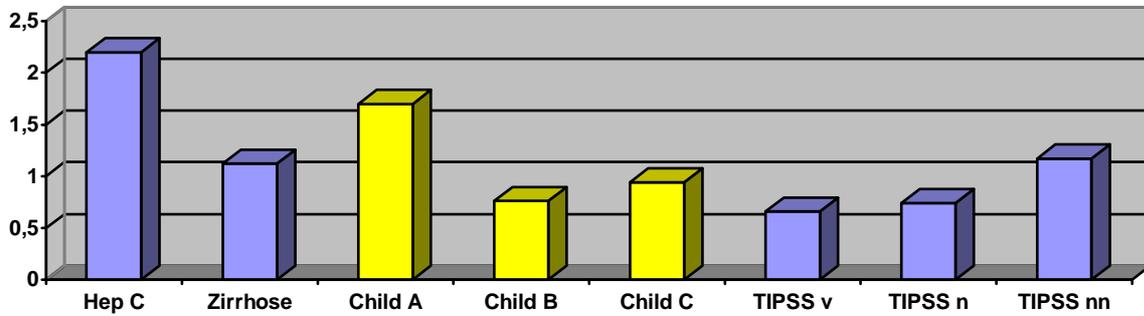


Abb. 38: Mittelwerte im Low-frequency-Bereich der verschiedenen Patientengruppen im Vergleich
LF (BpM²): Low Frequency in Beats per minute

Die MF-Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen:

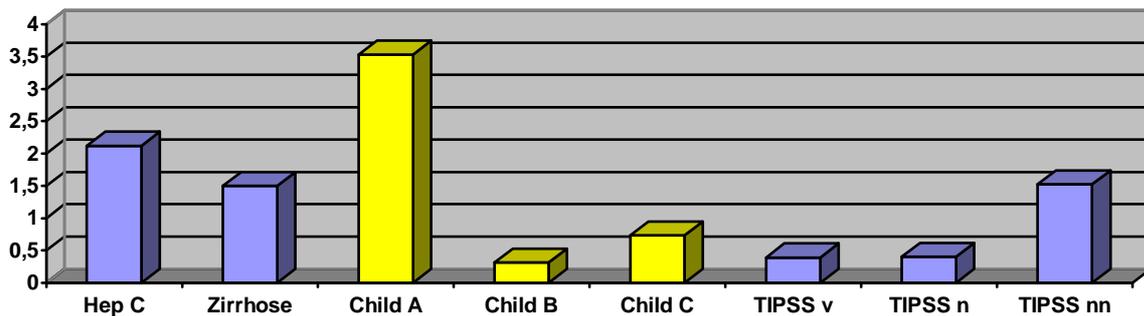


Abb. 39: Mittelwerte im Mean-frequency-Bereich der verschiedenen Patientengruppen im Vergleich
MF (BpM²): Mean Frequency in Beats per minute

Die HF-Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen:

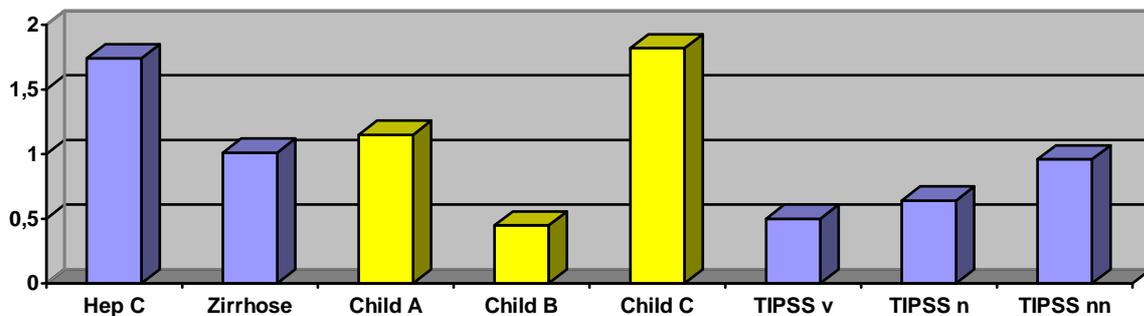


Abb. 40: Mittelwerte im High-frequency-Bereich der verschiedenen Patientengruppen im Vergleich
HF (BpM²): High Frequency in Beats per minute

Die einzelnen Frequenzbänder der Powerspektralanalyse LF, MF und HF zeigten jeweils für Zirrhosepatienten niedrigere Werte als für Hepatitis-Patienten, nach TIPSS-Implantation stiegen die Werte jedoch wieder an.

3.2.2. Respiratorische Sinusarrhythmie

Bei dem Test der tiefen Respiration wurde zum einen die Differenz und zum anderen der Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall berechnet und außerdem der mean circular resultant MCR. In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse dargestellt.

Diese Untersuchung konnte im Gegensatz zur ersten Untersuchung bei allen 31 Hepatitis C-Patienten durchgeführt werden. Bei ihnen zeigten sich für die Differenz aus längstem und kürzestem R-R-Intervall Werte um 393 ms, für den Quotienten aus diesen Intervallen Werte um 2 und für den mean circular resultant MCR Werte um 0,06, wie in der folgenden Tabelle dargestellt wird.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
2	0	21	681	1,96	0,130
3	0	27	166	1,22	0,041
4	0	28	324	1,45	0,070
5	0	29	265	1,37	0,058
6	0	30	1048	10,53	0,058
7	0	31	281	1,34	0,049
8	0	32	322	1,44	0,062
9	0	32	268	1,32	0,049
11	0	33	441	1,79	0,107
13	0	35	577	1,76	0,071
14	0	36	243	1,30	0,056
16	0	38	402	1,58	0,078
18	0	42	<u>3,19</u>	1,44	0,085
20	0	43	380	1,56	0,066
22	0	45	490	1,61	0,095
30	0	54	127	1,17	0,028

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
32	0	55	1800	17,07	0,038
50	0	65	601	2,17	0,037
55	1	22	745	2,41	0,037
61	1	43	178	1,22	0,044
63	1	44	382	1,45	0,060
64	1	45	438	1,82	0,058
66	1	51	285	1,35	0,042
70	1	57	270	1,33	0,054
72	1	59	177	1,18	0,034
74	1	60	207	1,21	0,032
76	1	63	170	1,19	0,026
78	1	65	368	1,47	0,063
80	1	66	241	1,28	0,040
81	1	67	116	1,14	0,017
85	1	73	189	1,23	0,034
Mittelwert	Gesamt	44,87	393,07	2,27	0,06
Standardabw.	Gesamt	14,99	336,84	3,21	0,02

Tabelle 15: Hepatitis C - Patienten, Respiratorische Sinusarrhythmie

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

Die Patienten mit einer Leberzirrhose Child A wiesen im Vergleich zu den Hepatitis-Patienten geringere Variationen der RR-Intervalle bei tiefer Respiration auf: die Differenz aus längstem und kürzestem R-R-Intervall betrug im Mittel 225,63 ms, der entsprechende Quotient 1,29 und der MCR betrug durchschnittlich 0,03. Dies zeigt folgende Tabelle.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
1	0	19	470	1,55	0,079
15	0	36	638	2,05	0,054
25	0	48	<u>84</u>	<u>1,09</u>	0,020
26	0	49	150	1,19	0,034
28	0	52	<u>16</u>	<u>1,02</u>	<u>0,004</u>
29	0	53	896	2,03	0,102
31	0	55	128	1,14	0,032
35	0	57	<u>25</u>	<u>1,04</u>	<u>0,006</u>
37	0	57	<u>68</u>	<u>1,09</u>	0,020
41	0	61	<u>59</u>	<u>1,08</u>	<u>0,010</u>
45	0	62	<u>52</u>	<u>1,07</u>	0,016
49	0	65	137	1,19	0,036
53	0	67	262	1,26	0,023
56	1	39	<u>80</u>	<u>1,14</u>	<u>0,019</u>
57	1	39	293	1,38	0,049
58	1	40	151	1,28	0,037
68	1	55	<u>27</u>	<u>1,05</u>	<u>0,009</u>
84	1	70	595	1,72	0,036
86	1	73	156	1,23	0,028
Mittelwert	Gesamt	52,47	225,63	1,29	0,03
Standardabw.	Gesamt	13,45	247,51	0,32	0,02

Tabelle 16: Child A - Patienten, Respiratorische Sinusarrhythmie

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

Auch die Child-B-Patienten zeigten verglichen mit den Hepatitis-Patienten geringere Variationen, R+-R- - Differenz und R+-R- - Quotient blieben mit durchschnittlich 325,08 ms bzw. 1,56 allerdings noch über den Mittelwerten der Child-A-Patienten, der mittlere MCR der

Child-B-Patienten zeigte den geringsten Wert von 0,02. Das wird in folgender Tabelle gezeigt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
12	0	34	<u>88</u>	<u>1,17</u>	<u>0,012</u>
19	0	43	<u>88</u>	<u>1,12</u>	0,020
21	0	44	227	1,30	0,040
23	0	46	125	1,17	0,024
24	0	46	205	1,24	0,025
33	0	55	848	3,08	0,020
34	0	57	200	1,22	0,028
36	0	57	<u>86</u>	<u>1,09</u>	<u>0,014</u>
38	0	59	259	1,26	0,045
39	0	60	436	1,95	<u>0,010</u>
42	0	61	142	1,16	<u>0,010</u>
46	0	63	100	1,13	<u>0,014</u>
47	0	64	596	2,20	<u>0,007</u>
48	0	64	113	1,12	<u>0,014</u>
52	0	65	470	1,81	<u>0,010</u>
59	1	40	<u>26</u>	<u>1,04</u>	<u>0,015</u>
60	1	42	2473	5,04	0,029
67	1	52	391	1,86	0,032
69	1	56	126	1,17	0,027
75	1	62	111	1,17	0,021
77	1	63	345	1,52	0,028
79	1	65	174	1,23	0,037
82	1	67	97	1,17	0,023
83	1	69	76	1,10	<u>0,011</u>
Mittelwert	Gesamt	55,58	325,08	1,56	0,02
Standardabw.	Gesamt	9,84	497,52	0,88	0,01

Tabelle 17: Child B - Patienten, Respiratorische Sinusarrhythmie

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

Die Ergebnisse der tiefen Respiration bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child C ähnelten denen der Zirrhose-Patienten im Stadium Child A: die durchschnittliche Intervalldifferenz betrug 226,69 ms, der durchschnittliche Intervallquotient betrug 1,32 und der mittlere MCR genau wie bei den Child-A-Patienten 0,03. Es fand sich hier also kein stetiger Varianzverlust parallel zu den Stadien der Leberzirrhose. In folgender Tabelle werden die Einzelwerte der Patienten mit Leberzirrhose Child C dargestellt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
10	0	33	305	1,52	0,065
17	0	40	178	1,18	0,021
27	0	50	111	1,11	0,012
40	0	60	215	1,27	<u>0,010</u>
43	0	62	122	1,14	0,034
44	0	62	317	1,45	0,070
51	0	65	<u>32</u>	<u>1,04</u>	<u>0,007</u>
54	0	77	<u>18</u>	<u>1,03</u>	<u>0,002</u>
62	1	43	<u>37</u>	<u>1,08</u>	<u>0,016</u>
65	1	46	561	1,89	0,035
71	1	59	700	2,06	0,039
73	1	60	144	1,15	0,028
87	1	74	207	1,29	0,020
Mittelwert	Gesamt	56,23	226,69	1,32	0,03
Standardabw.	Gesamt	13,06	204,45	0,33	0,02

Tabelle 18: Child C - Patienten, Respiratorische Sinusarrhythmie

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

Betrachtet man nur die 18 Patienten, die zur Anlage eines TIPSS stationär aufgenommen wurden, findet man für die Differenz zwischen längstem und kürzestem R-R-Intervall einen Mittelwert von 325,94 ms, für den Quotient aus obigem einen Mittelwert von 1,5 und für den MCR einen durchschnittlichen Wert von 0,03, wie in folgender Tabelle dargestellt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
10	0	33	305	1,52	0,065
12	0	34	<u>88</u>	<u>1,17</u>	<u>0,012</u>
17	0	40	178	1,18	0,021
26	0	49	150	1,19	0,034
27	0	50	111	<u>1,11</u>	<u>0,012</u>
37	0	57	<u>68</u>	<u>1,09</u>	0,020
38	0	59	259	1,26	0,045
42	0	61	142	1,16	<u>0,010</u>
46	0	63	100	1,13	<u>0,014</u>
47	0	64	596	2,20	<u>0,007</u>
48	0	64	113	1,12	<u>0,014</u>
53	0	67	262	1,26	0,023
57	1	39	293	1,38	0,049
58	1	40	151	1,28	0,037
59	1	40	<u>26</u>	<u>1,04</u>	<u>0,015</u>
60	1	42	2473	5,04	0,029
77	1	63	345	1,52	0,028
87	1	74	207	1,29	0,020
Mittelwert	Gesamt	52,17	325,94	1,50	0,03
Standardabw.	Gesamt	12,82	552,02	0,92	0,02

Tabelle 19: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Respiratorische Sinusarrhythmie

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

Direkt post interventionem zeigten sich bei den TIPSS-Patienten leicht veränderte Werte von 282,53 ms für die R+-R- -Differenz, 1,98 für den R+-R- -Quotienten und 0,02 für den MCR. Dies zeigt folgende Tabelle.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
10	0	32	717	2,18	0,027
12	0	35	<u>56</u>	<u>1,09</u>	<u>0,016</u>
17	0	40	127	1,15	<u>0,017</u>
26	0	49	111	1,15	0,019
27	0	49	<u>84</u>	<u>1,10</u>	<u>0,015</u>
37	0	57	170	1,22	0,023
38	0	58	509	1,56	0,057
42	0	61	206	1,28	<u>0,006</u>
47	0	64	504	1,90	<u>0,010</u>
48	0	64	101	1,11	0,015
53	0	67	<u>54</u>	<u>1,05</u>	<u>0,010</u>
57	1	39	286	1,37	0,054
58	1	40	353	2,21	0,041
59	1	40	<u>58</u>	<u>1,08</u>	0,020
60	1	42	1253	11,90	0,035
77	1	63	87	1,12	0,015
87	1	74	127	1,19	<u>0,011</u>
Mittelwert	Gesamt	51,41	282,53	1,98	0,02
Standardabw.	Gesamt	12,90	315,91	2,58	0,02

Tabelle 20: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Respiratorische Sinusarrhythmie

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

Mindestens acht Tage nach der TIPSS-Implantation zeigten sich bei den nachuntersuchten TIPSS-Patienten deutlich verbesserte Werte. Die Differenz der R-R-Intervalle betrug im Durchschnitt 591,5 ms, der Quotient betrug im Mittel 4,81 und der MCR betrug durchschnittlich 0,04. Dies wird in folgender Tabelle dargestellt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+-R- (ms)	R+/R-	MCR
10	0	32	397	1,66	0,073
38	0	58	304	1,29	0,037
42	0	61	1392	14,92	0,015
57	1	39	273	1,36	0,050
Mittelwert	Gesamt	47,50	591,50	4,81	0,04
Standardabw.	Gesamt	14,20	536,26	6,74	0,02

Table 21: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Respiratorische Sinusarrhythmie

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

Es folgt eine Übersicht über Mittelwerte +/- Standardabweichung der einzelnen Patientengruppen.

Patientengruppen	R+ - R- (ms)	R+/R-	MCR
Hep C	393,07 +/- 336,84	2,27 +/- 3,21	0,06 +/- 0,02
Child A	225,63 +/- 247,51	1,29 +/- 0,32	0,03 +/- 0,02
Child B	325,08 +/- 497,52	1,56 +/- 0,88	0,02 +/- 0,01
Child C	226,69 +/- 204,45	1,32 +/- 0,33	0,03 +/- 0,02
TIPSS v	325,94 +/- 552,02	1,50 +/- 0,92	0,03 +/- 0,02
TIPSS n	282,53 +/- 315,91	1,98 +/- 2,58	0,02 +/- 0,02
TIPSS nn	591,50 +/- 536,26	4,81 +/- 6,74	0,04 +/- 0,02

Abb. 41: Mittelwerte mit Standardabweichungen

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Mean Circular Resultant

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Die durchschnittliche Differenz aus „R+“ und „R-“ in grafischer Darstellung:

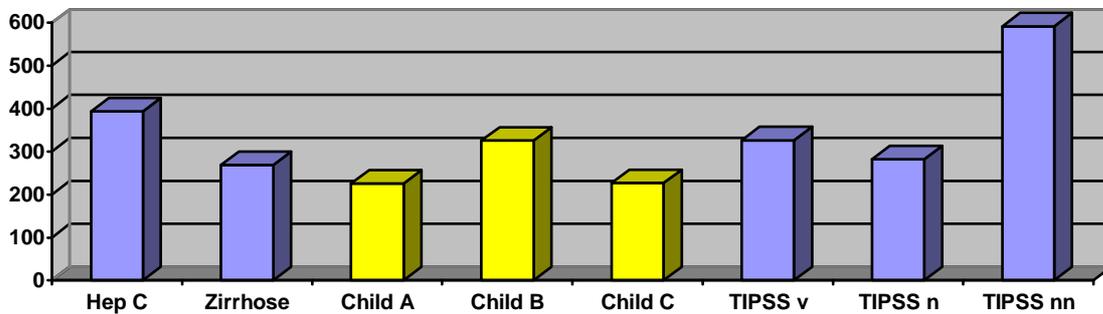


Abb. 42: Die Mittelwerte für R+ - R- im Vergleich

R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

Es zeigten sich niedrigere Durchschnittswerte bei den Zirrhosepatienten als bei den Hepatitis-Patienten, nach TIPSS-Anlage war wiederum ein Anstieg zu verzeichnen.

Der durchschnittliche Quotient aus „R+“ und „R-“, :

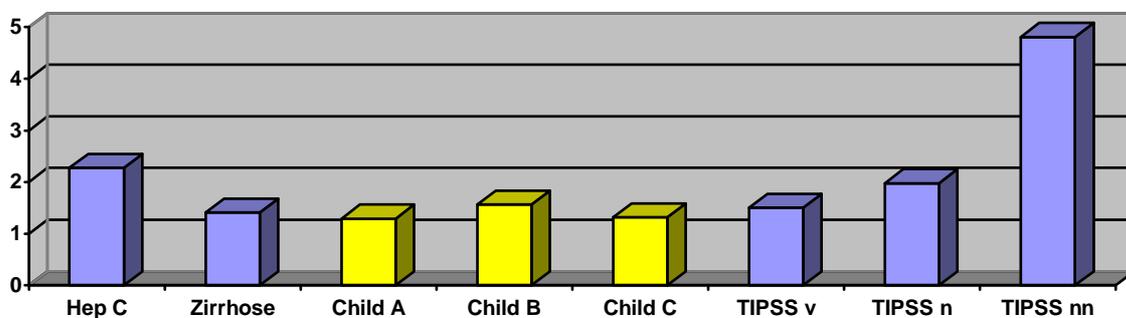


Abb. 43: Die Mittelwerte für R+/R- im Vergleich

R+ / R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

Auch beim Quotienten zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Differenz aus „R+“ und „R-“.

Der MCR-Mittelwert der einzelnen Patientengruppen:

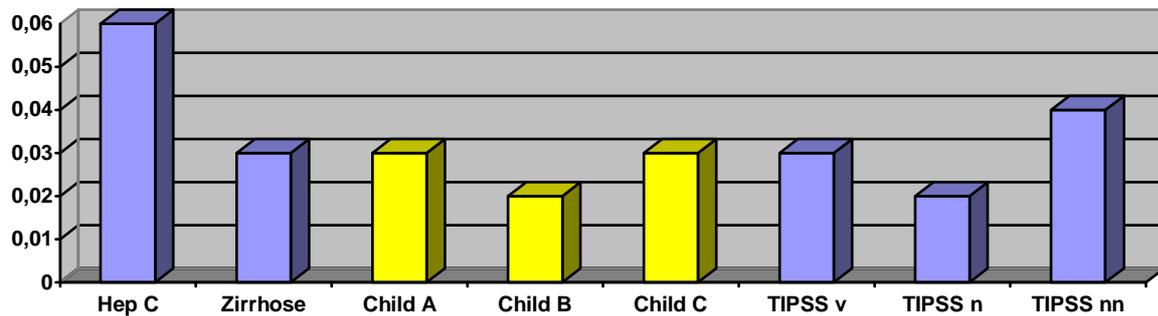


Abb. 44: Die MCR-Mittelwerte im Vergleich

MCR: Mean circular resultant (keine Einheit)

Die MCR-Werte verhielten sich ebenfalls ähnlich, auch hier lagen die Zirrhose-Patienten im Schnitt niedriger als die Hepatitis-Patienten und die Patienten mit TIPSS.

3.2.3. Valsalva-Test

Innerhalb der klassischen Valsalva-Testung wurde lediglich ein einziger Parameter, nämlich der Quotient aus dem längsten und dem kürzesten RR-Intervall (R_{\max}/R_{\min}) erhoben, da dieser sehr aussagekräftig ist. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Bei den 31 Hepatitis-C-Patienten betrug der Quotient aus längstem und kürzestem R-R-Intervall während des Valsalva-Pressversuches im Schnitt 2,5, wie in folgender Tabelle dargestellt wird.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
2	0	21	1,83
3	0	27	1,71
4	0	28	1,51
5	0	29	1,81
6	0	30	1,53
7	0	31	1,55

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
8	0	32	1,45
9	0	32	1,90
11	0	33	1,84
13	0	35	1,51
14	0	36	1,29
16	0	38	8,28
18	0	42	1,96
20	0	43	<u>1,13</u>
22	0	45	1,47
30	0	54	<u>1,05</u>
32	0	55	27,15
50	0	65	1,51
55	1	22	1,30
61	1	43	1,24
63	1	44	1,54
64	1	45	1,47
66	1	51	1,28
70	1	57	<u>1,15</u>
72	1	59	1,33
74	1	60	1,30
76	1	63	<u>1,11</u>
78	1	65	1,42
80	1	66	1,62
81	1	67	<u>1,09</u>
85	1	73	1,27
Mittelwert	Gesamt	44,87	2,50
Standardabw.	Gesamt	14,99	4,74

Tabelle 22: Hepatitis C - Patienten, Valsalva-Test

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Bei den Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A betrug er hingegen nur 1,23, die Einzelwerte hierzu folgen tabellarisch.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
1	0	19	1,84
15	0	36	<u>0,93</u>
25	0	48	<u>1,18</u>
26	0	49	<u>1,14</u>
28	0	52	<u>1,10</u>
29	0	53	<u>1,16</u>
31	0	55	1,35
35	0	57	<u>1,07</u>
37	0	57	<u>1,07</u>
41	0	61	<u>1,07</u>
45	0	62	<u>1,04</u>
49	0	65	<u>1,13</u>
53	0	67	1,29
56	1	39	1,12
57	1	39	1,77
58	1	40	1,31
68	1	55	<u>1,14</u>
84	1	70	1,57
86	1	73	<u>1,05</u>
Mittelwert	Gesamt	52,47	1,23
Standardabw.	Gesamt	13,45	0,25

Tabelle 23: Child A - Patienten, Valsalva-Test

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Die Child-B-Patienten zeigten durchschnittlich einen Valsalva-Quotienten von 1,5, die Einzelwerte werden in folgender Tabelle abgebildet.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
12	0	34	<u>1,19</u>
19	0	43	<u>1,12</u>
21	0	44	<u>1,11</u>
23	0	46	<u>1,10</u>
24	0	46	1,25
33	0	55	
34	0	57	1,26
36	0	57	1,24
38	0	59	1,30
39	0	60	<u>1,11</u>
42	0	61	8,56
46	0	63	<u>1,14</u>
47	0	64	<u>1,07</u>
48	0	64	<u>1,06</u>
52	0	65	<u>1,05</u>
59	1	40	<u>1,10</u>
60	1	42	<u>1,13</u>
67	1	52	1,30
69	1	56	1,19
75	1	62	1,18
77	1	63	1,38
79	1	65	1,42
82	1	67	<u>1,11</u>
83	1	69	<u>1,09</u>
Mittelwert	Gesamt	55,58	1,50
Standardabw.	Gesamt	9,84	1,54

Tabelle 24: Child B - Patienten, Valsalva-Test

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Bei den Child-C-Patienten fand sich ein Mittelwert von 1,68 für den Quotienten aus längstem und kürzestem R-R-Intervall, wie es sich aus folgenden Einzelwerten errechnen lässt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
10	0	33	8,49
17	0	40	<u>1,09</u>
27	0	50	<u>1,06</u>
40	0	60	1,17
43	0	62	1,21
44	0	62	1,09
51	0	65	<u>1,05</u>
54	0	77	<u>1,02</u>
62	1	43	<u>1,06</u>
65	1	46	<u>1,02</u>
71	1	59	1,39
73	1	60	1,19
87	1	74	<u>0,99</u>
Mittelwert	Gesamt	56,23	1,68
Standardabw.	Gesamt	13,06	2,05

Tabelle 25: Child C - Patienten, Valsalva-Test

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Bei den Patienten, die vor der Anlage eines TIPSS untersucht wurden, lag der R+/R- Mittelwert vergleichsweise hoch bei 2,01. Die Einzelwerte werden im Folgenden aufgeführt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
10	0	33	8,49
12	0	34	<u>1,19</u>
17	0	40	<u>1,09</u>
26	0	49	<u>1,14</u>
27	0	50	<u>1,06</u>
37	0	57	<u>1,07</u>
38	0	59	1,30
42	0	61	8,56
46	0	63	<u>1,14</u>
47	0	64	<u>1,07</u>
48	0	64	<u>1,06</u>
53	0	67	1,29
57	1	39	1,77
58	1	40	1,31
59	1	40	<u>1,10</u>
60	1	42	<u>1,13</u>
77	1	63	1,38
87	1	74	<u>0,99</u>
Mittelwert	Gesamt	52,17	2,01
Standardabw.	Gesamt	12,82	2,38

Tabelle 26: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Valsalva-Test

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Direkt nach der Intervention war der Wert dann auf 1,2 gesunken. Es folgen die Einzelwerte.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
10	0	32	1,35
12	0	35	1,43
17	0	40	<u>1,10</u>
26	0	49	<u>1,17</u>
27	0	49	<u>1,04</u>
37	0	57	<u>1,09</u>
38	0	58	1,42
42	0	61	<u>1,14</u>
47	0	64	<u>1,05</u>
48	0	64	<u>1,12</u>
53	0	67	<u>1,08</u>
57	1	39	1,26
58	1	40	<u>1,14</u>
59	1	40	1,28
60	1	42	<u>1,10</u>
77	1	63	1,39
87	1	74	1,18
Mittelwert	Gesamt	51,41	1,20
Standardabw.	Gesamt	12,90	0,13

Tabelle 27: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Valsalva-Test

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Mindestens acht Tage post interventionem zeigte sich ein Wiederanstieg auf 1,57. Die einzelnen Werte der vier Patienten sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R+/R-
10	0	32	2,46
38	0	58	1,39
42	0	61	<u>1,14</u>
57	1	39	1,30
Mittelwert	Gesamt	47,50	1,57
Standardabw.	Gesamt	14,20	0,60

Tabelle 28: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Valsalva-Test

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Es folgt eine Übersicht aus Mittelwerten +/- Standardabweichungen der verschiedenen Patientengruppen für den Valsalva-Quotienten.

Patientengruppen	R+/R-
Hep C	2,50 +/- 4,74
Child A	1,23 +/- 0,25
Child B	1,50 +/- 1,54
Child C	1,68 +/- 2,05
TIPSS v	2,01 +/- 2,38
TIPSS n	1,20 +/- 0,13
TIPSS nn	1,57 +/- 0,60

Abb. 45: Mittelwerte mit Standardabweichungen

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Die R+/R—Mittelwerte des Valsalva-Tests im grafischen Vergleich:

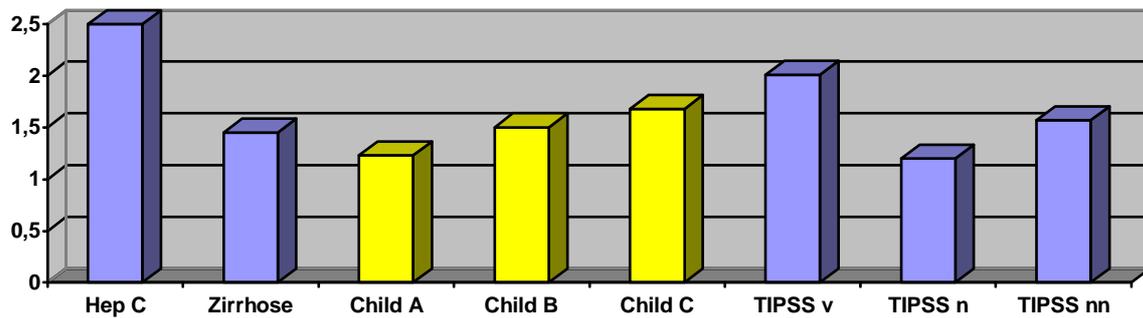


Abb. 46: Mittelwerte für R+/R- der einzelnen Patientengruppen

R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Die Zirrhose-Patienten lagen also im Schnitt wieder niedriger als ihre Vergleichsgruppe der Hepatitis-C-Patienten ohne fortgeschrittenen Leberparenchymbau, nach TIPSS-Implantation zeigte sich bei diesem Parameter allerdings kein Wideranstieg.

3.2.4. Ewing-Test

Der Quotient aus längstem und kürzestem R-R-Intervall nach dem Aufstehen betrug bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im Mittel nur 1,28. In diesen Mittelwert gingen wieder nur 30 Hepatitis-Patienten ein, wie folgende Tabelle zeigt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
2	0	21	1,33
3	0	27	1,20
4	0	28	1,37
5	0	29	1,45
6	0	30	1,21
7	0	31	1,41
8	0	32	1,26

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
9	0	32	1,60
11	0	33	1,68
13	0	35	1,17
14	0	36	1,27
16	0	38	1,46
18	0	42	1,21
20	0	43	1,47
22	0	45	1,32
30	0	54	<u>1,01</u>
32	0	55	<u>1,03</u>
50	0	65	1,20
55	1	22	1,24
61	1	43	1,20
63	1	44	1,25
64	1	45	1,33
66	1	51	1,21
70	1	57	1,36
72	1	59	1,23
74	1	60	
76	1	63	1,08
78	1	65	1,55
80	1	66	1,23
81	1	67	1,09
85	1	73	1,10
Mittelwert	Gesamt	44,87	1,28
Standardabw.	Gesamt	14,99	0,16

Tabelle 29: Hepatitis C - Patienten, Ewing-Test

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Anfangsstadium fand sich hingegen ein Mittelwert von 1,63. Es folgen die Einzelwerte.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
1	0	19	1,44
15	0	36	1,17
25	0	48	1,12
26	0	49	1,09
28	0	52	1,09
29	0	53	1,29
31	0	55	1,13
35	0	57	<u>1,03</u>
37	0	57	<u>1,02</u>
41	0	61	6,49
45	0	62	1,08
49	0	65	1,07
53	0	67	1,12
56	1	39	<u>1,01</u>
57	1	39	1,17
58	1	40	4,90
68	1	55	<u>1,01</u>
84	1	70	1,57
86	1	73	1,19
Mittelwert	Gesamt	52,47	1,63
Standardabw.	Gesamt	13,45	1,46

Tabelle 30: Child A - Patienten, Ewing-Test

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

Die Leberzirrhose-Patienten Stadium Child B wiesen im Mittel einen R21-45/R5-25-Quotienten von 1,48 auf, wie aus folgenden Werten errechnet wurde.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
12	0	34	<u>1,06</u>
19	0	43	1,14
21	0	44	1,10
23	0	46	<u>1,01</u>
24	0	46	<u>1,03</u>
33	0	55	<u>1,01</u>
34	0	57	1,37
36	0	57	1,07
38	0	59	1,13
39	0	60	<u>1,01</u>
42	0	61	5,01
46	0	63	<u>1,06</u>
47	0	64	
48	0	64	<u>1,04</u>
52	0	65	<u>1,02</u>
59	1	40	<u>1,02</u>
60	1	42	<u>1,07</u>
67	1	52	6,36
69	1	56	1,16
75	1	62	1,09
77	1	63	1,07
79	1	65	<u>1,01</u>
82	1	67	1,17
83	1	69	1,06
Mittelwert	Gesamt	55,58	1,48
Standardabw.	Gesamt	9,84	1,34

Tabelle 31: Child B - Patienten, Ewing-Test

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

Währenddessen fand sich bei Leberzirrhose-Patienten Child C kaum eine Differenz zwischen dem längstem und dem kürzestem Intervall nach dem Aufstehen, weshalb der mittlere Quotient aus diesen beiden Intervallen mit 1,07 nur knapp über eins lag. Es folgen die Einzelwerte.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
10	0	33	<u>1,05</u>
17	0	40	<u>1,08</u>
27	0	50	<u>1,05</u>
40	0	60	<u>1,04</u>
43	0	62	1,06
44	0	62	1,15
51	0	65	<u>1,01</u>
54	0	77	<u>1,04</u>
62	1	43	<u>1,01</u>
65	1	46	1,14
71	1	59	1,10
73	1	60	1,19
87	1	74	<u>1,02</u>
Mittelwert	Gesamt	56,23	1,07
Standardabw.	Gesamt	13,06	0,06

Tabelle 32: Child C - Patienten, Ewing-Test

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

Die Patienten, die zur Anlage eines TIPSS kamen, zeigten vorher einen Durchschnittswert von 1,53. Diese Untersuchung gelang nur bei folgenden 17 der 18 TIPSS-Patienten.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
10	0	33	<u>1,05</u>
12	0	34	<u>1,06</u>
17	0	40	<u>1,08</u>
26	0	49	1,09
27	0	50	<u>1,05</u>
37	0	57	<u>1,02</u>
38	0	59	1,13
42	0	61	5,01
46	0	63	<u>1,06</u>
47	0	64	
48	0	64	<u>1,04</u>
53	0	67	1,12
57	1	39	1,17
58	1	40	4,90
59	1	40	<u>1,02</u>
60	1	42	<u>1,07</u>
77	1	63	1,07
87	1	74	<u>1,02</u>
Mittelwert	Gesamt	52,17	1,53
Standardabw.	Gesamt	12,82	1,29

Tabelle 33: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Ewing-Test

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

Direkt nach der Intervention lag der Mittelwert etwas niedriger, und zwar bei 1,43. Die Einzelwerte werden in folgender Tabelle dargestellt.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
10	0	32	1,16
12	0	35	1,18
17	0	40	1,11
26	0	49	1,10
27	0	49	<u>1,06</u>
37	0	57	<u>1,01</u>
38	0	58	1,19
42	0	61	6,43
47	0	64	1,10
48	0	64	<u>1,06</u>
53	0	67	1,19
57	1	39	1,20
58	1	40	1,20
59	1	40	1,10
60	1	42	1,13
77	1	63	<u>1,06</u>
87	1	74	1,09
Mittelwert	Gesamt	51,41	1,43
Standardabw.	Gesamt	12,90	1,29

Tabelle 34: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Ewing-Test

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

Nach mindestens einer Woche mit intrahepatischem Shunt sank der R21-45/R5-25 bei den Nachuntersuchten noch weiter auf einen Durchschnittswert von 1,17. Es folgen die Einzelwerte.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	R21-45/R5-25
10	0	32	<u>1,01</u>
38	0	58	1,14
42	0	61	1,17
57	1	39	1,35
Mittelwert	Gesamt	47,50	1,17
Standardabw.	Gesamt	14,20	0,14

Tabelle 35: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Ewing-Test

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

Es folgt eine Übersicht der Mittelwerte +/- Standardabweichungen für den Quotienten aus längstem und kürzestem RR-Intervall in den einzelnen Patientengruppen.

Patientengruppen	R 21-45 / R 5-25
Hep C	1,28 +/- 0,16
Child A	1,63 +/- 1,46
Child B	1,48 +/- 1,34
Child C	1,07 +/- 0,06
TIPSS v	1,53 +/- 1,29
TIPSS n	1,43 +/- 1,29
TIPSS nn	1,17 +/- 0,14

Abb. 47: Mittelwerte mit Standardabweichungen

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Die Werte für diesen Quotienten lagen alle sehr nah beieinander, bei den Zirrhosepatienten geringfügig höher als bei Hepatitis- bzw. post-TIPSS-Patienten, wie das folgende Säulendiagramm verdeutlicht.

Der Quotient aus „R21-45“ und „R5-25“ im Durchschnitt:

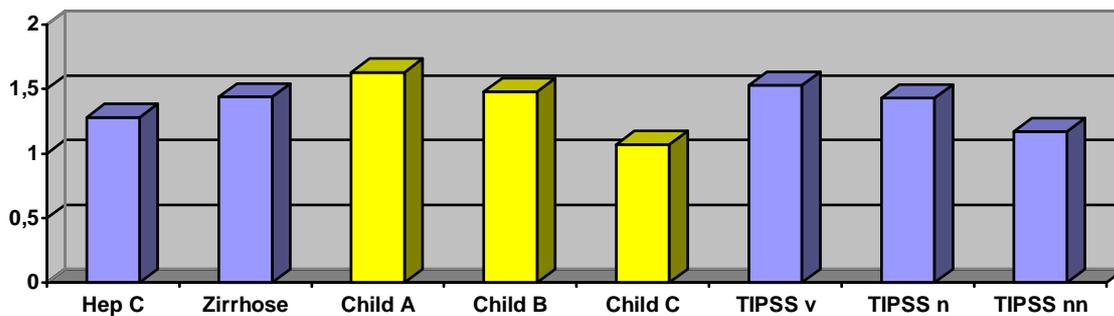


Abb. 48: Mittelwerte des Ewing-Quotienten im Vergleich

R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zwischen 21. und 45.) und kürzestem (meist zwischen 5. und 25.) RR-Intervall

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

3.2.5. beginnende bzw. manifeste autonome Funktionsstörung bei Zirrhose-Patienten

Ewing und Clarke¹¹ definierten 1982 eine manifeste autonome Funktionsstörung bei Vorliegen von zwei oder mehreren pathologischen Untertests der Herzfrequenzvarianzanalyse. Eine beginnende autonome Funktionsstörung wurde bei einem pathologischen Untertest definiert.

In der vorliegenden Studie wiesen 32% der Hepatitis-C-Patienten eine autonome Dysregulation und 6% der Hepatitis-C-Patienten eine manifeste autonome Funktionsstörung für alle Funktionstests inklusive der Pupillometrie auf. Demgegenüber zeigten 74% der Child-A-Patienten eine autonome Dysregulation und 53% der Child-A-Patienten eine manifeste autonome Funktionsstörung. Die Child-B-Patienten zeigten in 88% der Fälle eine autonome Funktionsstörung, wovon 58% als manifeste autonome Funktionsstörung gewertet wurden. Bei den Child-C-Patienten fanden sich im Vergleich 54 % mit einer manifesten autonomen Funktionsstörung und 77% mit einer autonomen Dysregulation. Die genannten Werte werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Autonome Dysregulation Gesamtzahl	Beginnende autonome Funktionsstörung	Manifeste autonome Funktionsstörung
Hepatitis C (n=31)	10 (32%)	8 (26%)	2 (6%)
Child A (n=19)	14 (74%)	4 (21%)	10 (53%)
Child B (n=24)	21 (88%)	7 (29%)	14 (58%)
Child C (n=13)	10 (77%)	3 (23%)	7 (54%)

Abb. 49: Anzahl der Patienten mit beginnender bzw. manifester autonomer Funktionsstörung in den einzelnen Patientengruppen

3.3. Ergebnisse der Pupillometrie

Die Hepatitis-C-Patienten wiesen einen durchschnittlichen MCV-Wert von $-6,32$ mm/s und einen durchschnittlichen MRV-Wert von $2,97$ mm/s auf. Die Ergebnisse waren nur bei folgenden 28 der 31 Patienten auswertbar.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
2	0	21	-6,3	2,9
3	0	27	-6,1	2,9
4	0	28	-7,4	3,2
5	0	29	-4,5	2,4
6	0	30	-10,2	4,9
7	0	31	-7,9	3,9
8	0	32	-6,1	2,4

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
9	0	32	-7,4	3,2
11	0	33	-4,7	3,2
13	0	35	-4,5	2,1
14	0	36	-10,3	3,7
16	0			
18	0	42	-7,4	3,2
20	0	43	-5,3	3,2
22	0	45	-6,3	3,2
30	0	54	-5,5	2,6
32	0	55	-5,3	4,7
50	0	65	-4,7	1,6
55	1	22	-7,9	3,4
61	1	43	-5,5	2,1
63	1	44	-7,4	4,6
64	1	45	-6,6	2,1
66	1	51	-6,1	2,1
70	1	57	-6,3	2,6
72	1	59	-6,7	2,5
74	1	60	-6,3	2,8
76	1	63	-6,8	3,7
78	1			
80	1	66	-5,0	2,6
81	1	67	-2,4	1,3
85	1			
Mittelwert	Gesamt	43,39	-6,32	2,97
Standardabw.	Gesamt	14,19	1,65	0,88

Tabelle 36: Hepatitis C - Patienten, Pupillometrie

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A (hier 17 von 19) lag die MCV im Mittel bei $-5,95$ mm/s und die MRV bei $3,09$ mm/s. Die folgende Tabelle führt die Einzelwerte auf.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
1	0	19	-6,3	2,8
15	0	36	-6,6	2,6
25	0	48	-5,3	2,1
26	0	49	-4,2	1,8
28	0			
29	0	53	-7,9	3,2
31	0	55	<u>-4,2</u>	2,1
35	0	57	<u>-3,4</u>	1,8
37	0	57	-5,5	1,6
41	0	61	-9,1	3,2
45	0			
49	0	65	-6,8	2,1
53	0	67	<u>-4,2</u>	1,9
56	1	39	-3,4	<u>1,8</u>
57	1	39	-4,5	<u>2,1</u>
58	1	40	-10,8	7,9
68	1	55	-6,6	3,9
84	1	70	-5,3	2,6
86	1	73	-7,0	9,1
Mittelwert	Gesamt	51,94	-5,95	3,09
Standardabw.	Gesamt	14,06	2,02	2,14

Tabelle 37: Child A - Patienten, Pupillometrie

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

Child-B-Zirrhose-Patienten (hier 23 von 24) zeigten durchschnittliche Werte von $-6,11$ mm/s für die MCV und $2,95$ mm/s für die MRV. Es folgt die Tabelle mit den einzelnen Werten.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
12	0	34	-6,5	2,9
19	0	43	<u>-4,5</u>	2,6
21	0	44	-5,5	2,6
23	0	46	-6,6	3,4
24	0	46	-5,3	2,6
33	0	55	-6,8	4,7
34	0	57	-7,9	2,4
36	0	57	-7,4	3,9
38	0			
39	0	60	-5,8	4,2
42	0	61	<u>-3,0</u>	1,8
46	0	63	-6,1	2,1
47	0	64	-4,9	3,5
48	0	64	-5,0	2,4
52	0	65	-3,2	1,8
59	1	40	-4,7	2,4
60	1	42	<u>-4,2</u>	2,1
67	1	52	-8,4	3,7
69	1	56	-17,4	3,7
75	1	62	-5,3	2,5
77	1	63	-5,1	2,3
79	1	65	<u>-3,4</u>	1,5
82	1	67	-7,9	6,3
83	1	69	-5,6	2,5
Mittelwert	Gesamt	55,43	-6,11	2,95
Standardabw.	Gesamt	10,04	2,87	1,10

Tabelle 38: Child B - Patienten, Pupillometrie

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

Bei den Child-C-Patienten (hier 11 von 13) lagen die Werte mit $-4,6$ mm/s (MCV) und $2,3$ mm/s (MRV) deutlich niedriger. Wieder folgt die Tabelle mit den Einzelwerten.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
10	0	33	-2,9	<u>1,9</u>
17	0	40	-5,5	3,4
27	0	50	<u>-4,2</u>	2,4
40	0	60	-4,6	2,1
43	0			
44	0	62	<u>-2,9</u>	<u>1,1</u>
51	0	65	-6,3	1,8
54	0			
62	1	43	-4,9	3,5
65	1	46	-5,3	2,5
71	1	59	<u>-3,4</u>	1,8
73	1	60	-7,4	3,2
87	1	74	<u>-3,2</u>	1,6
Mittelwert	Gesamt	53,82	-4,60	2,30
Standardabw.	Gesamt	12,33	1,46	0,78

Tabelle 39: Child C - Patienten, Pupillometrie

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

Die 17 (von ursprünglich 18) Patienten, die zur Anlage eines TIPSS stationär aufgenommen wurden, zeigten vor der Intervention einen durchschnittlichen MCV-Wert von $-4,97$ mm/s und einen durchschnittlichen MRV-Wert von $2,59$ mm/s. Es folgen die Einzelwerte.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
10	0	33	<u>-2,9</u>	<u>1,9</u>
12	0	34	-6,5	2,9
17	0	40	-5,5	3,4
26	0	49	<u>-4,2</u>	1,8
27	0	50	<u>-4,2</u>	2,4
37	0	57	-5,5	1,6
38	0			
42	0	61	<u>-3,0</u>	1,8
46	0	63	-6,1	2,1
47	0	64	-4,9	3,5
48	0	64	-5,0	2,4
53	0	67	<u>-4,2</u>	1,9
57	1	39	-4,5	<u>2,1</u>
58	1	40	-10,8	7,9
59	1	40	-4,7	2,4
60	1	42	<u>-4,2</u>	2,1
77	1	63	-5,1	2,3
87	1	74	<u>-3,2</u>	1,6
Mittelwert	Gesamt	51,76	-4,97	2,59
Standardabw.	Gesamt	13,09	1,81	1,48

Tabelle 40: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Pupillometrie

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

Unmittelbar nach der Intervention stiegen die Werte leicht an auf $-5,58$ mm/s (MCV) und $2,84$ mm/s (MRV). Diese Untersuchung war bei folgenden 16 Patienten möglich.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
10	0	32	<u>-3,6</u>	2,3
12	0			
17	0	40	-8,4	7,9
26	0	49	-5,0	2,1
27	0	49	<u>-3,4</u>	1,6
37	0	57	-6,3	3,2
38	0	58	<u>-4,5</u>	1,6
42	0	61	-4,7	1,8
47	0	64	-5,6	2,1
48	0	64	-5,5	2,9
53	0	67	-5,0	1,6
57	1	39	-4,7	<u>2,1</u>
58	1	40	-14,7	6,8
59	1	40	-5,8	2,4
60	1	42	<u>-4,2</u>	1,6
77	1	63	-4,7	1,8
87	1	74	<u>-3,2</u>	3,7
Mittelwert	Gesamt	52,44	-5,58	2,84
Standardabw.	Gesamt	12,59	2,73	1,87

Tabelle 41: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Pupillometrie

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

Mindestens acht Tage post interventionem zeigten die TIPSS-Patienten mit $-4,4$ mm/s (MCV) und $2,3$ mm/s (MRV) deutlich niedrigere Werte, wie in folgender Tabelle dargestellt wird.

Pat.Nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
10	0	32	-4,7	2,4
38	0	58	-4,5	1,8
42	0	61	<u>-3,7</u>	3,2
57	1	39	-4,7	1,8
Mittelwert	Gesamt	47,50	-4,40	2,30
Standardabw.	Gesamt	14,20	0,48	0,66

Tabelle 42: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Pupillometrie

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

Es folgt eine Übersicht über Mittelwerte +/- Standardabweichungen für MCV und MRV in den einzelnen Patientengruppen.

Patientengruppen	MCV (mm/s)	MRV (mm/s)
Hep C	-6,32 +/- 1,65	2,97 +/- 0,88
Child A	-5,95 +/- 2,02	3,09 +/- 2,14
Child B	-6,11 +/- 2,87	2,95 +/- 1,10
Child C	-4,60 +/- 1,46	2,30 +/- 0,78
TIPSS v	-4,97 +/- 1,81	2,59 +/- 1,48
TIPSS n	-5,58 +/- 2,73	2,84 +/- 1,87
TIPSS nn	-4,40 +/- 0,48	2,30 +/- 0,66

Abb. 50: Mittelwerte mit Standardabweichungen

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Die MCV-Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen im grafischen Vergleich:

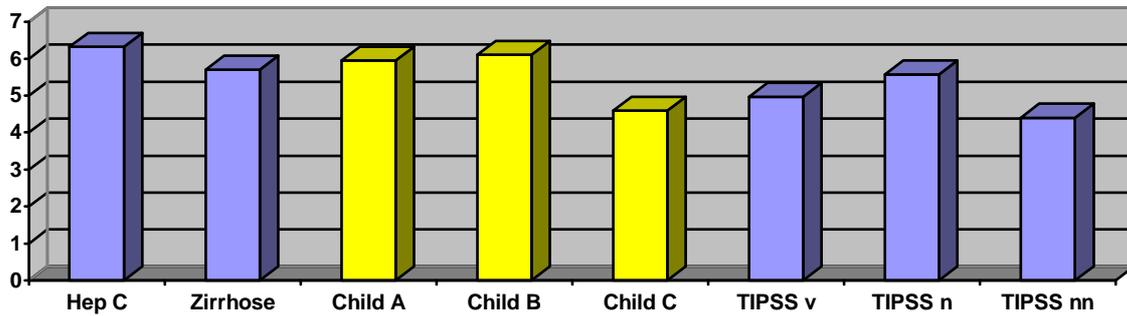


Abb. 51: Mittelwerte für MCV (in mm/s)

MCV (mm/s): Maximum Constriction Velocity in Millimeter pro Sekunde

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Zirrhose-Patienten wiesen niedrigere MCV-Werte auf als Hepatitis-Patienten, nach TIPSS-Anlage stiegen die Werte nicht dauerhaft wieder an.

Die Mittelwerte für die MRV der einzelnen Patientengruppen im grafischen Vergleich:

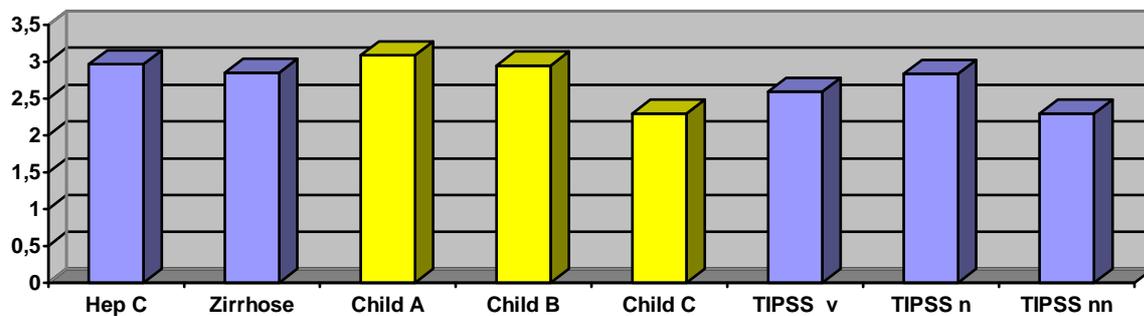


Abb. 52: Mittelwerte für MRV (in mm/s)

MRV (mm/s): Maximum Redilatation Velocity in Millimeter pro Sekunde

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Hier gilt das gleiche wie für die MCV-Mittelwerte.

3.4. Ergebnisse der Herzfrequenzvarianzanalyse und der Pupillometrie im Überblick

In der folgenden Tabelle werden die Anzahl der Patienten mit pathologischen Untertests bei Hepatitis C, Zirrhose Child A, B und C sowie Zirrhose vor (v), unmittelbar nach (n) und mindestens 8 Tage nach TIPSS-Anlage (nn) dargestellt.

Er-krankung	HR	VK	RMSSD	LF	MF	HF	R+-R-	R+/R-	MCR	Val-salva	Ewing	Pup. MCV	Pup. MRV
Hepatitis C (n=31)	0 (0%)	3 (10%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (16%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Zirrhose Child A (n=19)	0 (0%)	8 (42%)	7 (37%)	4 (21%)	8 (42%)	5 (26%)	8 (42%)	8 (42%)	5 (26%)	12 (63%)	4 (21%)	3 (16%)	2 (11%)
Zirrhose Child B (n=24)	0 (0%)	12 (50%)	6 (25%)	7 (29%)	9 (38%)	3 (13%)	4 (17%)	4 (17%)	10 (42%)	13 (54%)	11 (46%)	4 (17%)	0 (0%)
Zirrhose Child C (n=13)	0 (0%)	6 (46%)	4 (31%)	4 (31%)	7 (54%)	3 (23%)	3 (23%)	3 (23%)	4 (31%)	7 (54%)	8 (62%)	4 (31%)	2 (15%)
TIPSS v (n=18)	0 (0%)	8 (44%)	6 (33%)	4 (22%)	8 (44%)	4 (22%)	3 (17%)	4 (22%)	7 (39%)	11 (61%)	10 (56%)	7 (39%)	2 (11%)
TIPSS n (n=17)	0 (0%)	9 (53%)	6 (35%)	1 (6%)	6 (35%)	6 (35%)	4 (24%)	4 (24%)	7 (41%)	10 (59%)	4 (24%)	5 (29%)	1 (6%)
TIPSS nn (n=4)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)

Abb. 53: Anzahl der Patienten mit pathologischem Testergebnis im angegebenen Untertest (Herzfrequenzvarianzanalyse und Pupillometrie)

HR: Ruhe-EKG, Heartrate

VK: Ruhe-EKG, Variationskoeffizient

RMSSD: Ruhe-EKG, Root Mean Square of Successive Differences

LF: Ruhe-EKG, Low Frequency

MF: Ruhe-EKG, Mean Frequency

HF: Ruhe-EKG, High Frequency

R+ - R-: Deep Respiration: Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall

R+ / R-: Deep Respiration: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

MCR: Deep Respiration, Mean Circular Resultant

Valsalva: Valsalva-Manöver, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Ewing: Ewing-Manöver (R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zw. 21. und 45.) und kürzestem (meist zw. 5. und 25.) RR-Intervall)

Pup. MCV: Pupillometrie, Maximum Constriction Velocity

Pup. MRV: Pupillometrie, Maximum Redilatation Velocity

Um die Ergebnisse der Herzfrequenzvarianzanalyse und der Pupillometrie übersichtlicher zu gestalten, werden in der nachfolgenden Tabelle zum einen die Anzahl der Patienten aus jeder Patientengruppe (Hepatitis C, Zirrhose Child A, Child B, Child C, TIPSS v, TIPSS n und

TIPSS nn) bezogen auf die Anzahl der pathologischen Testergebnisse (Ruhe-EKG, respiratorische Sinusarrhythmie, Valsalva-Test, Ewing-Test und Pupillometrie) und zum anderen die durchschnittliche Anzahl pathologischer Testergebnisse (+/- zweifache Standardabweichung) pro Patientengruppe dargestellt.

Erkrankung	kein pathol. Test	ein pathol. Test	zwei pathol. Tests	drei pathol. Tests	vier pathol. Tests	fünf pathol. Tests	durchschnittl. Anzahl pathol. Tests (+/- 2SD)
Hepatitis C (n=31)	21 (68%)	8 (26%)	2 (7%)	0	0	0	0,4 (+/- 0,6)
Zirrhose Child A (n=19)	3 (16%)	5 (26%)	3 (16%)	5 (26%)	2 (11%)	1 (5%)	2,1 (+/- 1,5)
Zirrhose Child B (n=24)	3 (13%)	6 (25%)	5 (21%)	2 (8%)	8 (33%)	0	2,3 (+/- 1,5)
Zirrhose Child C (n=13)	1 (8%)	4 (31%)	1 (8%)	3 (23%)	4 (31%)	0	2,4 (+/- 1,4)
TIPSS v (n=18)	2 (11%)	3 (17%)	3 (17%)	3 (17%)	7 (39%)	0	2,6 (+/- 1,5)
TIPSS n (n=17)	0	4 (24%)	8 (47%)	4 (24%)	0	1 (6%)	2,2 (+/- 1,0)
TIPSS nn (n=4)	2 (50%)	0	2 (50%)	0	0	0	1,0 (+/- 1,2)

Abb. 54: Anzahl pathologischer Tests (Herzfrequenzvarianzanalyse und Pupillometrie)

Während die Hepatitis-Patienten maximal zwei pathologische Testergebnisse aufwiesen, waren bei den Zirrhose-Patienten bis zu vier, in einem Fall sogar fünf pathologische Testergebnisse nachweisbar. Die Zirrhose-Patienten zeigten in mehr als 40% mindestens drei pathologische Untertests (Child A-Patienten 42%, Child B-Patienten 41%, Child C-Patienten 54%). Die durchschnittliche Anzahl pathologischer Testergebnisse/Patient lag bei Hepatitis C-Patienten bei 0,4, bei Child A-Patienten bei 2,1, bei Child B-Patienten bei 2,3 und bei Child C-Patienten bei 2,4.

Die Patienten, die zur Anlage eines TIPSS stationär aufgenommen wurden, zeigen vor dem Eingriff in 56% der Fälle mindestens drei pathologische Testergebnisse bei einer durchschnittlichen Anzahl pathologischer Tests von 2,6. Die Werte unmittelbar nach der TIPSS-Anlage waren 30% bzw. 2,2 und mindestens 8 Tage nach der TIPSS-Anlage 0% bzw. 1,0 bei 4 der nachuntersuchten TIPSS-Patienten.

3.5. statistische Auswertung von Herzfrequenzvarianzanalyse und Pupillometrie

Die gesamten Ergebnisse wurden des Weiteren mittels T-Test statistisch ausgewertet. Hierzu wurden alle Gruppen untereinander verglichen, d.h. Hepatitis-C-Patienten mit Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child A, Hepatitis-C-Patienten mit Child-B- und auch Child-C-Patienten, Child-A-Patienten mit Child-B- und Child-C-Patienten, sowie Child-B- mit Child-C-Patienten.

Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt. Es wird jeweils der Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung aufgeführt, der entsprechende p-Wert wird der Übersicht halber nur bei signifikantem Ergebnis aufgeführt. Alle anderen Unterschiede zwischen den Patientengruppen sind demnach nicht signifikant (n.s.).

3.5.1. Vergleich zwischen Hepatitis-C- und Child-A-Patienten

	Hepatitis C		Child A		signifikant
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.	
Alter	44,87	14,99	52,47	13,45	n.s.
HR	67,94	10,33	76,01	16,74	n.s.
VK	4,49	2,38	3,25	3,64	n.s.
RMSSD	29,70	21,89	24,34	32,04	n.s.
LF	2,20	1,91	1,70	4,16	n.s.
MF	2,12	2,22	3,53	12,83	n.s.
HF	1,74	2,67	1,15	2,15	n.s.
DR Diff	393,07	336,84	225,63	247,51	n.s.
DR Quot	2,27	3,21	1,29	0,32	n.s.
DR MCR	<u>0,06</u>	<u>0,02</u>	<u>0,03</u>	<u>0,02</u>	<u>p=0,002</u>
Val	2,50	4,74	1,23	0,25	n.s.
Ew	1,28	0,16	1,63	1,46	n.s.
Pup MCV	-6,32	1,65	-5,95	2,02	n.s.
Pup MRV	2,97	0,88	3,09	2,14	n.s.
Anzahl pathol. Tests	<u>0,4</u>	<u>0,6</u>	<u>2,1</u>	<u>1,5</u>	<u>p<0,001</u>

Abb. 55: Mittelwert und Standardabweichung (Stabw.) von Hepatitis-C-Patienten und Child-A-Patienten im Vergleich, sowie Aufführung der signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant)

Alter: Alter in Jahren (J)

HR: Ruhe-EKG, Heartrate in Beats per Minute (BpM)

VK: Ruhe-EKG, Variationskoeffizient in Prozent (%)

RMSSD: Ruhe-EKG, Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden (ms)

LF: Ruhe-EKG, Low Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

MF: Ruhe-EKG, Mean Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

HF: Ruhe-EKG, High Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

DR Diff: Deep Respiration, R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

DR Quot: Deep Respiration, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

DR MCR: Deep Respiration, Mean Circular Resultant

Val: Valsalva-Manöver, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Ew: Ewing-Manöver (R21-45 / R5-25): Quotient aus längstem (meist zw. 21. und 45.) und kürzestem (meist zw. 5. und 25.) RR-Intervall

Pup MCV: Pupillometrie, Maximum Constriction Velocity (mm/s)

Pup MRV: Pupillometrie, Maximum Redilatation Velocity (mm/s)

Anzahl pathol. Tests: durchschnittliche Anzahl pathologischer Einzeltests

Im Vergleich zwischen Hepatitis-C-Patienten und Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A findet sich nur in einer Messung ein signifikanter Unterschied der Durchschnittswerte, die Ergebnisse des Mean Circular Resultant bei tiefer Respiration sind signifikant verschieden. Bei allen anderen Messungen finden sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Durchschnittswerte.

Der Vergleich der Patientengruppen bezüglich Anzahl der pathologischen Tests insgesamt zeigt einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen Hepatitis-C-Patienten und Child-A-Patienten.

3.5.2. Vergleich zwischen Hepatitis-C- und Child-B-Patienten

	Hepatitis C		Child B		signifikant
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.	
Alter	<u>44,87</u>	<u>14,99</u>	<u>59,00</u>	<u>7,69</u>	<u>p=0,004</u>
HR	<u>67,94</u>	<u>10,33</u>	<u>78,08</u>	<u>14,17</u>	<u>p=0,004</u>
VK	<u>4,49</u>	<u>2,38</u>	<u>2,28</u>	<u>1,23</u>	<u>p=0,000</u>
RMSSD	<u>29,70</u>	<u>21,89</u>	<u>16,51</u>	<u>13,78</u>	<u>p=0,013</u>
LF	<u>2,20</u>	<u>1,91</u>	<u>0,76</u>	<u>0,82</u>	<u>p=0,001</u>
MF	<u>2,12</u>	<u>2,22</u>	<u>0,31</u>	<u>0,28</u>	<u>p<0,001</u>
HF	<u>1,74</u>	<u>2,67</u>	<u>0,45</u>	<u>0,46</u>	<u>p=0,014</u>
DR Diff	393,07	336,84	325,08	497,52	n.s.
DR Quot	2,27	3,21	1,56	0,88	n.s.
DR MCR	<u>0,06</u>	<u>0,02</u>	<u>0,02</u>	<u>0,01</u>	<u>p<0,001</u>
Val	2,50	4,74	1,50	1,54	n.s.
Ew	1,28	0,16	1,48	1,34	n.s.
Pup MCV	-6,32	1,65	-6,11	2,87	n.s.
Pup MRV	2,97	0,88	2,95	1,10	n.s.
Anzahl pathol. Tests	0,4	0,6	2,3	1,5	<u>p<0,001</u>

Abb. 56: Mittelwert und Standardabweichung (Stabw.) von Hepatitis-C-Patienten und Child-B-Patienten im Vergleich, sowie Aufführung der signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant)

Alter: Alter in Jahren (J)

HR: Ruhe-EKG, Heartrate in Beats per Minute (BpM)

VK: Ruhe-EKG, Variationskoeffizient in Prozent (%)

RMSSD: Ruhe-EKG, Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden (ms)

LF: Ruhe-EKG, Low Frequency in Beats per Minute² (BpM²)

MF: Ruhe-EKG, Mean Frequency in Beats per Minute² (BpM²)

HF: Ruhe-EKG, High Frequency in Beats per Minute² (BpM²)

DR Diff: Deep Respiration, R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

DR Quot: Deep Respiration, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

DR MCR: Deep Respiration, Mean Circular Resultant

Val: Valsalva-Manöver, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Ew: Ewing-Manöver (R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zw. 21. und 45.) und kürzestem (meist zw. 5. und 25.) RR-Intervall)

Pup MCV: Pupillometrie, Maximum Constriction Velocity (mm/s)

Pup MRV: Pupillometrie, Maximum Redilatation Velocity (mm/s)

Anzahl pathol. Tests: durchschnittliche Anzahl pathologischer Einzeltests

Beim Vergleich der Hepatitis-Patienten mit den Child-B-Patienten finden sich wesentlich mehr signifikante Unterschiede, hier sind 7 von 13 Messungen signifikant unterschiedlich. Alle Messungen des Ruhe-EKGs und erneut der MCR bei tiefer Respiration sind signifikant verschieden. Dies spiegelt sich auch im Vergleich der Anzahl pathologischer Tests wieder, auch hier findet sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$.

Aber auch der Altersdurchschnitt der Patienten ist signifikant verschieden.

3.5.3. Vergleich zwischen Hepatitis-C- und Child-C-Patienten

	Hepatitis C		Child C		signifikant
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.	
Alter	<u>44,87</u>	<u>14,99</u>	<u>56,23</u>	<u>13,06</u>	<u>p=0,022</u>
HR	67,94	10,33	73,51	19,93	n.s.
VK	4,49	2,38	3,00	2,38	n.s.
RMSSD	29,70	21,89	21,27	19,45	n.s.
LF	<u>2,20</u>	<u>1,91</u>	<u>0,94</u>	<u>0,94</u>	<u>p=0,030</u>
MF	<u>2,12</u>	<u>2,22</u>	<u>0,73</u>	<u>1,40</u>	<u>p=0,019</u>
HF	1,74	2,67	1,82	4,12	n.s.
DR Diff	393,07	336,84	226,69	204,45	n.s.
DR Quot	2,27	3,21	1,32	0,33	n.s.
DR MCR	<u>0,06</u>	<u>0,02</u>	<u>0,03</u>	<u>0,02</u>	<u>p=0,001</u>
Val	2,50	4,74	1,68	2,05	n.s.
Ew	<u>1,28</u>	<u>0,16</u>	<u>1,07</u>	<u>0,06</u>	<u>p<0,001</u>
Pup MCV	<u>-6,32</u>	<u>1,65</u>	<u>-4,60</u>	<u>1,46</u>	<u>0,005</u>
Pup MRV	<u>2,97</u>	<u>0,88</u>	<u>2,30</u>	<u>0,78</u>	<u>0,034</u>
Anzahl pathol. Tests	<u>0,4</u>	<u>0,6</u>	<u>2,4</u>	<u>1,4</u>	<u>p<0,001</u>

Abb. 57: Mittelwert und Standardabweichung (Stabw.) von Hepatitis-C-Patienten und Child-C-Patienten im Vergleich, sowie Aufführung der signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant)

Alter: Alter in Jahren (J)

HR: Ruhe-EKG, Heartrate in Beats per Minute (BpM)

VK: Ruhe-EKG, Variationskoeffizient in Prozent (%)

RMSSD: Ruhe-EKG, Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden (ms)

LF: Ruhe-EKG, Low Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

MF: Ruhe-EKG, Mean Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

HF: Ruhe-EKG, High Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

DR Diff: Deep Respiration, R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

DR Quot: Deep Respiration, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

DR MCR: Deep Respiration, Mean Circular Resultant

Val: Valsalva-Manöver, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Ew: Ewing-Manöver (R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zw. 21. und 45.) und kürzestem (meist zw. 5. und 25.) RR-Intervall)

Pup MCV: Pupillometrie, Maximum Constriction Velocity (mm/s)

Pup MRV: Pupillometrie, Maximum Redilatation Velocity (mm/s)

Anzahl pathol. Tests: durchschnittliche Anzahl pathologischer Einzeltests

Der Vergleich der Hepatitis-C-Patienten mit Child-C-Zirrhose-Patienten zeigt eine vergleichbare Anzahl an signifikanten Unterschieden wie der Vergleich der Hepatitis-C-Patienten mit Child-B-Zirrhose-Patienten. Die signifikanten Testunterschiede sind aber unterschiedlich verteilt, so finden sich keine signifikanten Unterschiede im Ruhe-EKG, aber im Vergleich signifikante Unterschiede im Ewing-Manöver und der Pupillometrie. Vergleichbar zur Child-B-Zirrhose ist die Anzahl der pathologischen Tests gegenüber der Hepatitis-C-Gruppe signifikant erhöht.

Auch hier weicht der Altersdurchschnitt der Gruppen signifikant voneinander ab.

3.5.4. Vergleich der Zirrhosepatienten untereinander

Sowohl beim Vergleich zwischen Child-A- und Child-B-Patienten, als auch im Vergleich zwischen Child-B- und Child-C-Patienten, als auch im Vergleich zwischen Child-A- und Child-C-Patienten finden sich keine signifikanten Unterschiede. Dies gilt sowohl für die Durchschnittswerte der Messungen, als auch für die Anzahl der pathologischen Tests, als auch für das Durchschnittsalter der Patienten.

Aus diesem Grunde sind die Tabellen nicht jeweils noch einmal aufgeführt.

3.5.5. Vergleich der TIPSS-Patienten vor und unmittelbar nach der TIPSS-Anlage

	v		n		signifikant
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.	
HR	72,60	16,88	74,79	11,21	n.s.
VK	2,54	1,59	2,31	1,27	n.s.
RMSSD	17,91	16,67	17,29	16,04	n.s.
LF	0,62	0,70	0,74	0,76	n.s.
MF	0,36	0,50	0,40	0,51	n.s.
HF	0,37	0,42	0,64	0,83	n.s.
DR Diff	339,24	566,04	282,53	315,91	n.s.
DR Quot	1,52	0,95	1,98	2,58	n.s.
DR MCR	0,26	0,16	0,02	0,02	n.s.
Val	2,06	2,44	1,20	0,13	n.s.
Ew	1,56	1,33	1,45	1,33	n.s.
Pup MCV	<u>-4,79</u>	<u>1,85</u>	<u>-5,65</u>	<u>2,81</u>	<u>0,016</u>
Pup MRV	2,61	1,57	2,93	1,91	n.s.

Abb. 58: Mittelwert und Standardabweichung (Stabw.) von TIPSS-Patienten vor (v) und unmittelbar nach (n) TIPSS-Anlage im Vergleich, sowie Aufführung der signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$ = signifikant, n.s. = nicht signifikant)

HR: Ruhe-EKG, Heartrate in Beats per Minute (BpM)

VK: Ruhe-EKG, Variationskoeffizient in Prozent (%)

RMSSD: Ruhe-EKG, Root Mean Square of Successive Differences in Millisekunden (ms)

LF: Ruhe-EKG, Low Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

MF: Ruhe-EKG, Mean Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

HF: Ruhe-EKG, High Frequency in Beats per Minute ² (BpM²)

DR Diff: Deep Respiration, R+ - R- (ms): Differenz aus längstem und kürzestem RR-Intervall in Millisekunden

DR Quot: Deep Respiration, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

DR MCR: Deep Respiration, Mean Circular Resultant

Val: Valsalva-Manöver, R+ / R-: Quotient aus längstem und kürzestem RR-Intervall

Ew: Ewing-Manöver (R21-45 / R5-25: Quotient aus längstem (meist zw. 21. und 45.) und kürzestem (meist zw. 5. und 25.) RR-Intervall)

Pup MCV: Pupillometrie, Maximum Constriction Velocity (mm/s)

Pup MRV: Pupillometrie, Maximum Redilatation Velocity (mm/s)

In dem kurzen Zeitraum zwischen diesen beiden Messungen (zum Großteil wurde die erste Untersuchung am Tag vor dem Eingriff und die zweite Untersuchung am Tag nach dem Eingriff durchgeführt) ergeben sich kaum signifikante Unterschiede. Lediglich die MCV der Pupillometrie ist bei der zweiten Messung signifikant schneller.

3.5.6. Vergleich der TIPSS-Patienten jeweils mit den Messungen mind. 8 Tage nach TIPSS-Anlage

Mindestens 8 Tage nach der TIPSS-Anlage konnten aus organisatorischen Gründen nur noch 4 der Patienten, die einen TIPSS erhalten hatten, nachuntersucht werden. Vergleicht man die Werte mindestens 8 Tage nach dem Eingriff dieser Patienten mit den jeweiligen Vorwerten, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

3.6. Grunderkrankungen und Medikation der Patienten

Um die Zahl möglicher zusätzlicher Einflussfaktoren auf die autonome Neuropathie zu minimieren, werden in der folgenden Tabelle die zusätzlich zu der Lebererkrankung vorhandenen Grunderkrankungen der Patienten sowie die zum Untersuchungszeitpunkt genommenen Medikamente dargestellt.

Außerdem wird pro Patient die Anzahl der pathologischen Tests dargestellt.

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
2	0	(keine Angaben)	(keine Angaben)
3	0	-	-
4	0	-	-
5	0	Schizophrenie	Bromperidol
6	1	-	-
7	0	-	-
8	0	(keine Angaben)	(keine Angaben)
9	0	-	Koffeintabletten
11	0	-	-
13	0	-	-
14	0	(keine Angaben)	(keine Angaben)
16	0	-	-
18	1	-	-
20	1	-	-
22	0	Cholezystolithiasis	-
30	2	(keine Angaben)	(keine Angaben)
32	2	(keine Angaben)	(keine Angaben)
50	0	-	-
55	0	Z.n. Wilms-Tumor	Ribaverin Interferon
61	1	(keine Angaben)	(keine Angaben)
63	0	-	-
64	0	Uterus myomatosus	-
66	0	(keine Angaben)	(keine Angaben)
70	1	(keine Angaben)	(keine Angaben)
72	0	-	-
74	0	-	-

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
76	1	Art. Hypertonie Rheum. Arthritis	Sotahexal Marcumar
78	1	-	-
80	0	(keine Angaben)	(keine Angaben)
81	1	-	-
85	0	Art. Hypertonie Rheum. Arthritis	-

Tabelle 43: Hepatitis C – Patienten, Grunderkrankungen und Medikamente

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
1	0	(keine Angaben)	(keine Angaben)
15	2	(keine Angaben)	(keine Angaben)
25	3	(keine Angaben)	(keine Angaben)
26	2	(keine Angaben)	(keine Angaben)
28	3	(keine Angaben)	(keine Angaben)
29	1	-	Intron Ribavirin Aquaphor Aldactone
31	2	(keine Angaben)	Atenolol Kalinor Aquaphor Astonin Hydrocortison
35	5	Polyneuropathie	L-Thyroxin Aldactone
37	3	(α 1-Antitrypsin-Mangel) art. Hypertonus Diabetes mellitus II Niereninsuffizienz	Aquaphor Flakar Bifiteral
41	3	COPD	Pepdul Fluimucil Aldactone
45	3	KHK Art. Hypertonus	Tyklid Acerbon Isoket
49	1	-	Ibuprofen
53	1	Komb. Aortenvitium Hyperurikämie Psoriasis	Dociton Allopurinol Diclofenac Fe-Brause

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
56	4	-	Aldactone Aquaphor Antra Bifiteral
57	1	-	Spirolacton Antra Dociton
58	0	-	Aldactone Aquaphor Ciprobay Lactulose
68	4	Asthma bronchiale	Berodual Euphyllin Antra Aldactone Ferrosanol
84	0	Diabetes mellitus II	Dociton Bifiteral Antra Amaryl
86	1	chron. Typ-C-Gastritis	Ranitidin Bifiteral

Tabelle 44: Child A – Patienten, Grunderkrankungen und Medikamente

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
12	4	(keine Angaben)	(keine Angaben)
19	4	-	Laif Tramadol
21	1	-	Dociton Antra Laktulose
23	3	(keine Angaben)	(keine Angaben)
24	1	-	Spirolacton Antra Dociton Aquaphor
33	2	COPD Diabetes mellitus II Cholezystolithiasis	Pantozol Fluimucil Aldactone Revasc Afonilum

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
34	0	COPD Myasthenia gravis	Mestinon Restinon Rifun Decortin Ferrosanol Broncho Pulmicort Bronchospray Bifiteral
36	2	Diabetes mellitus Coxarthrose bds. Hämorrhoiden II	Bifiteral Aldactone Aquaphor Hepa-Merz Actraphane
38	0	-	Dociton Agopton Ferrosanol Bifiteral Aldactone Aquaphor
39	4	Diabetes mellitus Art. Hypertonie	Bifiteral
42	3	Z.n. Pankreatitis	Spirolacton +Furosemid Furosemid
46	4	COPD chron. venöse Insuffizienz Coxarthrose intermittierendes Vorhofflimmern	Spirolacton Furosemid Laktulose Cisaprid Amphotericin B Omeprazol
47	2	MDS Periphere Polyneuropathie bei Kryoglobulinämie und Diabetes mellitus II	Spirolacton Furosemid
48	4	KHK Cholezystolithiasis	Aldactone Dociton Isoket Bifiteral Hepa Merz Zinkamin
52	4	Soorösophagitis Polyneuropathie	Aldactone Aquaphor Pantozol Dociton Bifiteral Diflucan Betabion

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
59	4	(keine Angaben)	(keine Angaben)
60	4	Niereninsuffizienz Hypermenorrhoe	Lasix Rocaltrol Rifun Spedi comp Lactucur Kalinor
67	0	alkoholtoxische Polyneuropathie	Aquaphor Aldactone Bifiteral
69	1	(keine Angaben)	(keine Angaben)
75	1	Pankreas-CA Pfortaderthrombose	Spirolacton Furosemid Lactulose Ornithinaspartat
77	1	Diabetes mellitus	Pantozol Spirolacton Aquaphor Innohep
79	2	-	Ferro Aldactone Lasix Bifiteral
82	1	-	Lasix Antra Dociton
83	2	(keine Angaben)	(keine Angaben)

Tabelle 45: Child B – Patienten, Grunderkrankungen und Medikamente

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
10	2	Niereninsuffizienz (hepatorenales S.)	Furosemid Kalinor Ciprobay Humanalbumin Laktulose
17	3	Psoriasis Sarkoidose	Bifiteral
27	4	Niereninsuffizienz (V.a. hepatorenales S.) Hypokaliämie	Aquaphor Bifiteral Konaktion Kalinor
40	3	KHK	Aldactone Aquaphor Isoptin ASS

Pat.nr.	Anzahl pathol. Tests	Grunderkrankungen	Medikamente
43	1	Diabetes mellitus IIb	Dociton Aldactone Aquaphor Bifiteral Konaktion Antra
44	1	COPD Chron. Pankreatitis	Lipobay Pulmicort
51	4	Diabetes mellitus IIb asympt. Cholezystolithiasis	Aldactone Furosemid Lactulose Insulin
54	3	Diabetes mellitus II	Antra Dociton Insulin Actraphane
62	4	latente Hyperthyreose	Aminoplasmal Hepa Spironolacton +Furosemid Furosemid i.v. Pantoprazol Lipofundin Humanalbumin Lactulose
65	1	(Autoimmunhepatitis I) H.p.-positive Gastritis Hyperlipoproteinämie	Decortin Lipocol Rifun Ursofalk Dociton Lasix Cholstyr
71	1	Uterus myomatosus	Aldactone Dociton Antra Ferrosanol Bifiteral Iconazid
73	0	Oraler Lichen ruber Varikosis	Aquaphor Omeprazol Dociton Spironolacton
87	4	Diabetes mellitus I Niereninsuffizienz Art. Hypertonie kombiniertes Mitralvitium	Pantozol Fluimucil Bifiteral Aldactone Aquaphor

Tabelle 46: Child C – Patienten, Grunderkrankungen und Medikamente

Es ist weder ein Zusammenhang zwischen zusätzlichen Erkrankungen und Anzahl pathologischer Tests noch zwischen den zum Untersuchungszeitraum genommenen Medikamenten und Anzahl pathologischer Tests bei den einzelnen Patienten erkennbar. Die mit Abstand am häufigsten verordneten Medikamente, die eventuell Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben könnten, sind Diuretika und Betablocker. Die häufigsten Erkrankungen, die Einfluss auf die Funktion des autonomen Nervensystems bzw. auf die Herzfrequenzvarianz haben könnten, waren bei den Patienten dieser Studie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Daher werden in den folgenden Tabellen jeweils Anzahl und Prozentsatz der Patienten dargestellt, die zum Untersuchungszeitpunkt Diuretika bzw. Betablocker genommen haben und die neben der Lebererkrankung einen Diabetes mellitus bzw. eine arterielle Hypertonie hatten. Des Weiteren wird die durchschnittliche Anzahl pathologischer Tests eben dieser Patientengruppen angegeben.

Erkrankung	Diuretika	durchschnittliche Anzahl pathol. Tests der Patienten mit Diuretika	Betablocker	durchschnittliche Anzahl pathol. Tests der Patienten mit Betablocker
Hepatitis C (n=31)	0	0	1 (3%)	1
Zirrhose Child A (n=19)	9 (47%)	2,6	4 (21%)	1
Zirrhose Child B (n=24)	15 (63%)	2,1	6 (25%)	1,8
Zirrhose Child C (n=13)	10 (77%)	2,4	5 (38%)	1,2

Abb. 59: Anzahl der Patienten mit Diuretika-/Betablocker-Einnahme in den einzelnen Patientengruppen und jeweilige durchschnittliche Anzahl pathologischer Tests

Die Patienten, die Diuretika genommen haben, sind bezüglich der durchschnittlichen Anzahl pathologischer Tests vergleichbar mit der Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe. Bei den Patienten, die Betablocker genommen haben, finden sich insgesamt etwas niedrigere Zahlen.

Erkrankung	Diabetes mellitus	durchschnittliche Anzahl pathol. Tests der Patienten mit Diabetes	Arterielle Hypertonie	durchschnittliche Anzahl pathol. Tests der Patienten mit Hypertonus
Hepatitis C (n=31)	0	0	2 (6%)	0,5
Zirrhose Child A (n=19)	2 (11%)	1,5	2 (11%)	3
Zirrhose Child B (n=24)	5 (21%)	2,2	1 (4%)	4
Zirrhose Child C (n=13)	4 (31%)	3	1 (8%)	4

Abb. 60: Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus / Arterieller Hypertonie in den einzelnen Patientengruppen und jeweilige durchschnittliche Anzahl pathologischer Tests

Unter den Zirrhose-Patienten finden sich 11 Patienten, die gleichzeitig einen Diabetes mellitus haben. Die durchschnittliche Anzahl pathologischer Tests nimmt bei den 11 Patienten mit dem Zirrhose-Stadium zu. Bei den sechs Patienten, die gleichzeitig eine arterielle Hypertonie haben, findet sich bei Zirrhose-Patienten eine höhere Durchschnittsanzahl pathologischer Tests als bei Hepatitis-Patienten.

3.7. Statistische Auswertung des Einflusses von Grunderkrankungen, Medikation sowie Lebererkrankungsursache

Die Frage nach dem Einfluss von Grunderkrankungen (wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie) und von Medikamenten (wie β -Blocker und Diuretika) auf unsere Ergebnisse kann wie folgt statistisch bewertet werden. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson werden die Patientengruppen statistisch miteinander verglichen, hierbei ergibt sich eine asymptotische Signifikanz von $p=0,374$ für Grunderkrankungen und von $p=0,657$ für die Medikamente. Dies wiederum bedeutet, dass keine der Gruppen sich signifikant von einer anderen unterscheidet.

Demnach scheinen Grunderkrankungen und Medikamente, die sicher Einfluss auf die Funktion des autonomen Nervensystems nehmen, unsere Untersuchungsergebnisse nicht wesentlich zu beeinflussen, da sich in den Gruppen eine jeweils gleichmäßige Verteilung findet.

Auch die Häufigkeit der verschiedenen Ursachen der Lebererkrankung (Alkohol, Hepatitis, kryptogen, Sonstige) in den einzelnen Patientengruppen wird statistisch mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Hierbei ergibt sich eine asymptotische Signifikanz von $p=0,705$ und dies bedeutet, dass die Häufigkeitsverteilung in den verschiedenen Patientengruppen sich nicht signifikant voneinander unterscheidet.

3.8. Ergebnisse der psychometrischen Testung

Die psychometrischen Tests wurden nur bei den Patienten durchgeführt, die zur Implantation eines TIPSS stationär aufgenommen wurden, um den Einfluss des TIPSS auf das Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie zu untersuchen. Hierzu wurden die Patienten kurz vor dem Eingriff (TIPSS v) und unmittelbar postinterventionell (TIPSS n), d.h. meist am Folgetag, psychometrisch getestet. Bei einigen Patienten war eine dritte Untersuchung nach einem längeren Zeitintervall möglich, um den Langzeiteffekt des TIPSS zu verdeutlichen (TIPSS nn).

Fettmarkiert und unterstrichen wurden die Werte, die nach Weissenborn et al. (s. Methodik) außerhalb des Normbereichs liegen.

Außerdem werden von jeder Messung die Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen tabellarisch dargestellt.

Pat.nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	ZVT-A (s)	ZVT-B (s)	PKT (s)
42	0	62	48	84	122
17	0	41	70	110	45
48	0	63	34	96	46
38	0	60	42	160	55
27	0	52	<u>96</u>	<u>307</u>	70
12	0	36	30	52	59
58	1	41	27	64	57
60	1	43	31	76	52
87	1	74	<u>175</u>		89
59	1	42	58	<u>172</u>	56
57	1	41	25	95	40
Mittelwert	gesamt	50,45	57,82	121,60	62,82
Standardabw.	gesamt	12,42	44,47	75,68	23,74

Tabelle 47: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Psychometrische Testung

ZVT-A (s): Zahlenverbindungstest A in Sekunden

ZVT-B (s): Zahlenverbindungstest B in Sekunden

PKT (s): Test „Kreise punktieren“ in Sekunden

Pat.nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	ZVT-A (s)	ZVT-B (s)	PKT (s)
42	0	62	45	71	85
48	0	63	42	77	37
38	0	60	66	95	48
27	0	52	80	102	64
12	0	36	45	59	50
58	1	41	21	76	45
60	1	43	49	149	62
87	1	74	136		76
59	1	42	47	108	59
57	1	41	24	47	39
Mittelwert	gesamt	51,40	55,50	87,11	56,50
Standardabw.	gesamt	12,67	33,15	30,49	15,70

Tabelle 48: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Psychometrische Testung

ZVT-A (s): Zahlenverbindungstest A in Sekunden

ZVT-B (s): Zahlenverbindungstest B in Sekunden

PKT (s): Test „Kreise punktieren“ in Sekunden

Pat.nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	ZVT-A (s)	ZVT-B (s)	PKT (s)
42	0	62	41	54	77
38	0	60	88	77	50
57	1	41	27	120	39
Mittelwert	gesamt	54,33	52,00	83,67	55,33
Standardabw.	gesamt	11,59	31,95	33,50	19,55

Tabelle 49: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Psychometrische Testung

ZVT-A (s): Zahlenverbindungstest A in Sekunden

ZVT-B (s): Zahlenverbindungstest B in Sekunden

PKT (s): Test „Kreise punktieren“ in Sekunden

Patienten- gruppen	Anzahl (Männer/ Frauen)	Alter	ZVT-A (s)	ZVT-B (s)	PKT (s)
TIPSS v	11 (6/5)	50,45 +/- 12,42	57,82 +/- 44,47	121,60 +/- 75,68	62,82 +/- 2,74
TIPSS n	10 (5/5)	51,40 +/- 12,67	55,50 +/- 33,15	87,11 +/- 30,49	56,50 +/- 15,70
TIPSS nn	3 (2/1)	54,33 +/- 11,59	52,00 +/- 31,95	83,67 +/- 33,50	55,33 +/- 19,55

Abb. 61: Mittelwerte mit Standardabweichungen

ZVT-A (s): Zahlenverbindungstest A in Sekunden

ZVT-B (s): Zahlenverbindungstest B in Sekunden

PKT (s): Test „Kreise punktieren“ in Sekunden

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

Pat.nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	ZST (Zuordn.)	LNT (s)	LNT (f)
42	0	62	34	144	6
17	0	41	37	75	63
48	0	63	34	68	54
38	0	60	31	60	52
27	0	52	<u>11</u>	<u>224</u>	37
12	0	36	33	84	28
58	1	41	53	76	18
60	1	43	34	86	33
87	1	74	11	132	37
59	1	42	41	129	10
57	1	41	43	72	10
Mittelwert	gesamt	50,45	32,91	104,55	31,64
Standardabw.	gesamt	12,42	12,47	49,00	19,37

Tabelle 50: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage, Psychometrische Testung

ZST (Zuordn.): Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

LNT (s): Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden

LNT (f): Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

Pat.nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	ZST (Zuordn.)	LNT (s)	LNT (f)
42	0	62	42	159	9
48	0	63	36	53	71
38	0	60	41	66	29
27	0	52	15	137	18
12	0	36	33	112	51
58	1	41	73	71	33
60	1	43	45	78	18
87	1	74	13	75	83
59	1	42	43	140	7
57	1	41	49	61	15
Mittelwert	gesamt	51,40	39,00	95,20	33,40
Standardabw.	gesamt	12,67	17,06	38,30	26,48

Tabelle 51: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage, Psychometrische Testung

ZST (Zuordn.): Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

LNT (s): Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden

LNT (f): Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

Pat.nr.	Geschlecht (0=männl., 1=weibl.)	Alter (Jahre)	ZST (Zuordn.)	LNT (s)	LNT (f)
42	0	62	40	122	12
38	0	60	37	76	34
57	1	41	54	61	20
Mittelwert	gesamt	54,33	43,67	86,33	22,00
Standardabw.	gesamt	11,59	9,07	31,79	11,14

Tabelle 52: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage, Psychometrische Testung

ZST (Zuordn.): Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

LNT (s): Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden

LNT (f): Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

Patienten- gruppen	Anzahl (Männer/ Frauen)	Alter	ZST (Zuord- nungen)	LNT-t (s)	LNT-f (Fehler)
TIPSS v	11 (6/5)	50,45 +/- 12,42	32,91 +/- 12,47	104,55 +/- 49,00	31,64 +/- 19,37
TIPSS n	10 (5/5)	51,40 +/- 12,67	39,00 +/- 17,06	95,20 +/- 38,30	33,40 +/- 26,48
TIPSS nn	3 (2/1)	54,33 +/- 11,59	43,67 +/-9,07	86,33 +/-31,79	22,00 +/-11,14

Abb. 62: Mittelwerte mit Standardabweichungen

ZST (Zuordn.): Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

LNT (s): Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden

LNT (f): Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

TIPSS v: Patienten unmittelbar vor TIPSS-Anlage

TIPSS n: Patienten unmittelbar nach TIPSS-Anlage

TIPSS nn: Patienten mindestens acht Tage nach TIPSS-Anlage

3.9. Statistische Auswertung der psychometrischen Testung

3.9.1. Vergleich vor und unmittelbar nach der TIPSS-Anlage

	v		n		signifikant
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.	
Alter	50,45	12,42	51,40	12,67	n.s.
ZVT-A	56,60	46,68	55,50	33,15	n.s.
ZVT-B	22,89	80,15	87,11	30,49	n.s.
Punkte	64,60	24,23	56,50	15,70	n.s.
LNT-t	107,50	50,61	95,20	38,30	n.s.
LNT-f	28,50	17,22	33,40	26,48	n.s.
ZST	32,50	13,07	39,00	17,06	0,008

Abb. 63: Mittelwert und Standardabweichung von Patienten unmittelbar vor(v) und unmittelbar nach (n) TIPSS-Anlage im Vergleich, sowie Aufführung signifikanter Unterschiede

Alter: Alter in Jahren (J)

ZVT-A: Zahlenverbindungstest A in Sekunden (s)

ZVT-B: Zahlenverbindungstest B in Sekunden (s)

Punkte: Test „Kreise punktieren“ in Sekunden (s)

LNT-t: Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden (s)

LNT-f: Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

ZST: Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

Nur in der Durchführung des Zahlensymboltests findet sich in diesem Vergleich eine signifikante Verbesserung der Patienten nach der TIPSS-Anlage. Alle anderen Unterschiede sind nicht signifikant.

3.9.2. Vergleich vor und mindestens 8 Tage nach der TIPSS-Anlage

	v		nn		signifikant
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.	
Alter	50,45	12,42	54,33	11,59	n.s.
ZVT-A	56,60	46,68	52,00	31,95	n.s.
ZVT-B	22,89	80,15	83,67	33,50	n.s.
Punkte	64,60	24,23	55,33	19,55	n.s.
LNT-t	107,50	50,61	86,33	31,79	n.s.
LNT-f	28,50	17,22	22,00	11,14	n.s.
ZST	<u>32,50</u>	<u>13,07</u>	<u>43,67</u>	<u>9,07</u>	<u>0,044</u>

Abb. 64: Mittelwert und Standardabweichung von Patienten unmittelbar vor(v) und mindestens eine Woche nach (nn) TIPSS-Anlage im Vergleich, sowie Aufführung signifikanter Unterschiede

Alter: Alter in Jahren (J)

ZVT-A: Zahlenverbindungstest A in Sekunden (s)

ZVT-B: Zahlenverbindungstest B in Sekunden (s)

Punkte: Test „Kreise punktieren“ in Sekunden (s)

LNT-t: Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden (s)

LNT-f: Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

ZST: Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

Auch hier findet sich entsprechend der Vorgruppe eine signifikante Verbesserung in der Durchführung des Zahlensymboltests. In diesen Vergleich sind allerdings ähnlich wie auch in die statistische Auswertung der autonomen Funktionsdiagnostik nur die 3 Patienten mit eingeflossen, die ein drittes Mal untersucht werden konnten.

3.9.3. Vergleich unmittelbar und mindestens eine Woche nach der TIPSS-Anlage

	n		nn		signifikant
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.	
Alter	51,40	12,67	54,33	11,59	n.s.
ZVT-A	55,50	33,15	52,00	31,95	n.s.
ZVT-B	87,11	30,49	83,67	33,50	n.s.
Punkte	56,50	15,70	55,33	19,55	n.s.
LNT-t	95,20	38,30	86,33	31,79	n.s.
LNT-f	33,40	26,48	22,00	11,14	n.s.
ZST	<u>39,00</u>	<u>17,06</u>	<u>43,67</u>	<u>9,07</u>	<u>0,033</u>

Abb. 65: Mittelwert und Standardabweichung von Patienten unmittelbar nach (n) und mindestens eine Woche nach (nn) TIPSS-Anlage im Vergleich, sowie Aufführung signifikanter Unterschiede

Alter: Alter in Jahren (J)

ZVT-A: Zahlenverbindungstest A in Sekunden (s)

ZVT-B: Zahlenverbindungstest B in Sekunden (s)

Punkte: Test „Kreise punktieren“ in Sekunden (s)

LNT-t: Liniennachfahrttest, Dauer in Sekunden (s)

LNT-f: Liniennachfahrttest, Anzahl der Fehler

ZST: Zahlensymboltest, Anzahl der Zuordnungen

Vergleicht man die Ergebnisse der psychometrischen Tests unmittelbar nach und mindestens eine Woche nach TIPSS-Anlage, findet man ebenfalls eine signifikante Verbesserung in der Durchführung des Zahlensymboltests. Auch hier war allerdings nur der Vergleich der besagten drei Patienten möglich.

4. DISKUSSION

Chronische Lebererkrankungen sind gehäuft mit einer autonomen kardialen Neuropathie assoziiert.^{12,13} Hierbei ist anzunehmen, dass die autonome kardiale Neuropathie einen wesentlichen Risikofaktor darstellt, der die Prognose der Patienten verschlechtert.¹¹ Das Vorhandensein bzw. das Ausmaß der autonomen Dysfunktion ist im wesentlichen unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose, da in der Literatur eine vergleichbare Prävalenz der autonomen Dysfunktion bei alkohol- und nicht-alkoholbezogenen Lebererkrankungen beschrieben wird.^{11,13,44,45}

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde daher das Vorhandensein einer autonomen Neuropathie bei 87 Patienten mit chronischer Hepatitis C und Leberzirrhose im Child-Stadium A, B und C anhand von 13 standardisierten Funktionstests untersucht (Ruhe-EKG-Powerspektrum, Respiratorische Sinusarrhythmie, Valsalva-Manöver, Ewing-Test, Pupillometrie). Die Ergebnisse wurden mit den in der Literatur angegebenen Daten großer Normalkollektive verglichen, wobei pathologische Werte der Studie als Abweichung außerhalb der angegebenen zweifachen Standardabweichung gewertet wurden.⁴⁰ Die Patienten waren hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen, ihrer Medikamenteneinnahme und der Ursache der Lebererkrankung (Hepatitis, Alkohol, kryptogen) vergleichbar, wobei die Hepatitis-C-Patienten im Vergleich zu den Zirrhose-B- und C-Patienten signifikant jünger waren.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die mittlere Anzahl der pathologischen Testergebnisse pro Patient (s. Abb. 54) bezüglich einer autonomen Neuropathie bereits signifikant zwischen den Hepatitis-C-Patienten und den Patienten mit einer Zirrhose im Stadium Child A unterschieden. So waren bei Hepatitis-C-Patienten im Mittel 0,4 Tests pro Patient, bei Zirrhose-Child-A-Patienten 2,1 Tests pro Patient pathologisch, so dass eine signifikant häufigere autonome Dysregulation bereits im frühen Stadium einer Leberzirrhose vermutet werden kann. Diese Ergebnisse sind insofern von Relevanz, da die Hepatitis-C-Patienten bezüglich weiterer potentieller Neuropathie-induzierender Faktoren (Alter, Ursache der Lebererkrankung, Begleiterkrankungen, Medikamente) mit den Child-A-Patienten vergleichbar waren.

Die Analyse der Einzeltests (s. Abb. 53) ergab, dass die Hepatitis-C-Patienten bereits in 3% bis 16% der Einzeltests im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Normalkollektive⁴⁰ pathologische Untertests aufwiesen (R+-R- 3%, RMSSD 3%, MF 7%, Ewing 7%, VK 10%, Valsalva 16%). Ein Anstieg der pathologischen Werte zu Zirrhose-A-Patienten bestand hierbei für alle Einzeltests, wobei der Anstieg der pathologischen Einzeltests für VK (10% vs. 42%), MF (7% vs. 42%) bzw. R+/R- bei der respiratorischen Sinusarrhythmie bzw. Valsalva-Testung (0% vs. 42% bzw. 16% vs. 63%) am höchsten war. Dies lässt vermuten, dass bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen bereits im frühen Stadium eine Störung des parasympathischen Nervensystems mit konsekutiver Frequenzstarre vorliegt.

Im Gegensatz hierzu stieg die Anzahl der pathologischen Tests pro Patient bei fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose nicht weiter an (Child-B-Zirrhose 2,3 Tests pro Patient, Child-C-Zirrhose 2,4 Tests pro Patient im Durchschnitt). Ewing und Clarke¹¹ definierten eine beginnende autonome Neuropathie bei Vorhandensein von einem pathologischen Untertest der Herzfrequenzvarianzanalyse und eine manifeste autonome Neuropathie ab zwei pathologischen Untertests. Bewertet man unsere Ergebnisse nach diesen Kriterien, so zeigen in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bereits 32% der Hepatitis-C-Patienten eine autonome Dysregulation (beginnende autonome Neuropathie 26%, manifeste autonome Neuropathie 6%). Die Höhe der beginnenden autonomen Neuropathie war hierbei mit den Zirrhose A-, B- und C-Patienten vergleichbar (21%, 29%, 23%). Im Gegensatz hierzu stieg der Anteil der manifesten autonomen Neuropathie bei den Zirrhose-Patienten an (53%, 58%, 54%), wobei sich auch hier die einzelnen Zirrhosestadien nicht unterschieden. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Daten von Fleckenstein¹¹, der eine zunehmende Häufung einer kardialen autonomen Neuropathie mit zunehmenden Child-Stadien beschreibt.

Die Daten dieser Studie werden mit der Studie von Fleckenstein¹¹ in dem folgenden Diagramm verglichen:

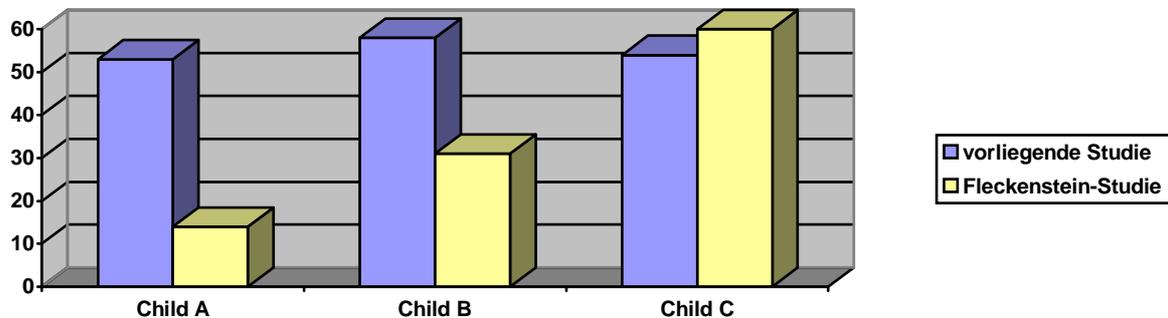


Abb. 66: Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen der Fleckenstein-Studie¹¹ (manifeste autonome Neuropathie in % der genannten Patientengruppen)

In der vorliegenden Studie konnten demnach die Ergebnisse der Fleckenstein-Studie nicht bestätigt werden, da kein Zusammenhang zwischen Schwere der Leberzirrhose und Ausmaß der autonomen Neuropathie erhoben wurde. Diese Ergebnisse entsprechen den Studien von Rosmanawati und Trevisani.^{16,46}

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Batterie von insgesamt 13 Einzeltests zur Untersuchung einer autonomen Dysregulation eingesetzt. Neben der kardialen autonomen Funktionstestung wurde auch die Pupillometrie verwendet. Die Pupillometrie gilt als sensitives Verfahren zur Detektion einer autonomen Neuropathie und wird häufig bei der Untersuchung von Patienten mit Diabetes mellitus genutzt.^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} In unserem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich, dass kein Hepatitis-C-Patient einen im Vergleich zum Normalkollektiv pathologischen Einzeltest (MCV, MRV) aufwies. Demgegenüber stieg die Zahl der Patienten mit pathologischen Tests im Rahmen der Pupillometrie bei Zirrhose-Child-A-Patienten auf 26% (5/19), bei Zirrhose-Child-B-Patienten auf 17% (4/24) und bei Zirrhose-Child-C-Patienten auf 39% (5/13). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine gestörte Pupillomotorik im Rahmen einer autonomen Neuropathie überwiegend in fortgeschritteneren Stadien einer Leberzirrhose vorkommt und dass die Störung der kardialen autonomen Regulation im Vordergrund steht.

4.1. Einfluss von Grunderkrankungen und Medikation auf die autonome Neuropathie

Grundsätzlich ist auch von einer möglichen Einflussnahme durch andere Grunderkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus) und durch eingenommene Medikamente (insbesondere herzwirksame Medikamente) auf die Funktion des autonomen Nervensystems auszugehen.^{47,48}

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den zum Untersuchungszeitraum eingenommenen Medikamenten und der Anzahl pathologischer Funktionstests erhoben werden. Die am häufigsten verordneten Medikamente, die eventuell Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben könnten, waren Diuretika und Betablocker. Einzig auffällig war, dass bei den Patienten mit regelmäßiger Betablocker-Einnahme eine insgesamt leicht verminderte Anzahl pathologischer Testergebnisse vorlag. Dies spricht für einen Einfluss von Betablockern auf die Funktion des autonomen Nervensystems. Da diese Patienten aber gleichmäßig auf die verschiedenen Patientengruppen verteilt waren, war dieser Einfluss bei der Auswertung der Daten ohne Relevanz.

Die häufigsten Erkrankungen, die Einfluss auf die Funktion des autonomen Nervensystems bzw. auf die Herzfrequenzvarianz haben könnten, waren in unserem untersuchten Patientenkollektiv der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie. Auch hier war kein gruppenspezifischer Einfluss (bei jeweils niedriger Patientenzahl) auf die Ergebnisse der autonomen Funktionstests zu erkennen.

4.2. Einfluss der TIPSS-Anlage auf die autonome Funktion bei Lebererkrankungen

Bei der Untersuchung eines Einflusses der TIPSS-Anlage auf die autonomen Funktionen durch Analyse der 13 Untertests zeigte sich ein uneinheitliches Bild, was am ehesten auf die kleine Fallzahl zurückzuführen ist. So war die Anzahl der Patienten mit pathologischen Tests unmittelbar post-TIPSS in 6 Untertests erhöht und mindestens acht Tage nach der Intervention in 12 Untertests vermindert. So war z.B. im Valsalva-Test die Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten vor und kurz nach TIPSS-Anlage vergleichbar, während die Zahl der Patienten eine Woche nach TIPSS-Anlage vermindert war. Auch im Ewing-Test zeigten weniger Patienten nach TIPSS-Anlage pathologische Werte. Diese Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Fallzahl vorsichtig zu interpretieren, die Anlage eines TIPSS im Untersuchungszeitraum scheint aber keinen eindeutigen Einfluss auf die autonome Funktion

zu haben. So fand sich bei der statistischen Auswertung der Unterschiede (mit einer Ausnahme bei der MCV der Pupillometrie) kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Untertests vor und nach TIPSS-Anlage. Anhand dieser Ergebnisse kann allerdings ein potentieller positiver Einfluss der TIPSS-Anlage auf die autonome Funktion nicht ausgeschlossen werden. Diese Veränderungen finden dann aber wahrscheinlich über einen längeren Zeitraum statt. Interessant wären also Kontrolluntersuchungen nach mehreren Monaten.

4.3. Einfluss der TIPSS-Anlage auf die hepatische Enzephalopathie bei Lebererkrankungen

Die sechs psychometrischen Tests wurden bei den Patienten, die zur Anlage eines TIPSS stationär aufgenommen wurden, vor der TIPSS-Anlage, unmittelbar danach und mindestens eine Woche post interventionem durchgeführt. Hierbei wiesen fast zwei Drittel der TIPSS-Patienten bereits vor der TIPSS-Anlage auffällige Testergebnisse auf. In nur einem der Tests (Anzahl der Fehler im Liniennachfahrtstest) zeigte sich bei der ersten Untersuchung eine Woche nach TIPSS-Anlage eine Verschlechterung der durchschnittlichen psychometrischen Leistung, während die Patienten eine Woche nach TIPSS-Anlage eine bessere Leistung aufwiesen. Bei den übrigen fünf Tests fand sich eine stetige Verbesserung der durchschnittlichen Testergebnisse nach der TIPSS-Anlage. Diese beschriebene Verbesserung war aber nur in einem Fall (ZST) signifikant. Interessant ist, dass in unserem untersuchten Patientenkollektiv keine Zunahme der hepatischen Enzephalopathie durch die Anlage eines TIPSS zu beobachten war. Diese Ergebnisse weisen auf die sorgfältige Indikationsstellung zur TIPSS-Anlage durch die behandelnden Ärzte hin.

Diese Ergebnisse sind mit den Ergebnissen weiterer Untersuchungen vergleichbar, die an unserer Klinik seit 1995 bei allen Patienten mit TIPSS-Anlage untersucht wurden (Lüthen et al., persönliche Mitteilung). Der Grad der hepatischen Enzephalopathie verschlechterte sich bei diesem Gesamtkollektiv nach TIPSS-Anlage in lediglich 17% der Fälle (eine gegenüber anderen Zentren geringere Inzidenz^{49,50,51}) und war in allen Fällen unter konservativer Therapie reversibel. Als weiteren Einfluss auf die günstigen Ergebnisse der psychometrischen Tests nach TIPSS-Anlage ist ein Lerneffekt der Patienten zu diskutieren, der durch die Testwiederholungen während der zweiten und dritten Untersuchung bedingt sein mag.

Auch in der Literatur schwanken die Angaben über die Häufigkeit einer Enzephalopathie nach portosystemischem Shunt erheblich. Hierbei wird diskutiert, ob die hepatische Enzephalopathie mehr durch die hepatische Insuffizienz als durch den Shunt selbst ausgelöst wird. So zeigten Jentschura et al. 1996, dass Zirrhose-Patienten mit und ohne portosystemischen Shunt ähnliche Ergebnisse bezüglich der psychometrischen Leistungen (Zahlenverbindungstest u.a.) aufweisen.⁴⁹ Auch Baron et al. veröffentlichten 1998 die Ergebnisse, wonach ein, drei und sechs Monate post TIPSS keine signifikante Verschlechterung der hepatozellulären Demethylierungskapazität zu verzeichnen war.⁵² Nolte et al. sprechen dagegen von einer höheren Enzephalopathie-Rate nach Anlage eines TIPS-Shunts in einem Drittel ihres Patientenkollektivs. Das Risiko war nach ihren Untersuchungen in den ersten drei bis sechs Monaten nach dem Eingriff am höchsten.⁵⁰ Ergänzend fanden Mullen et al., dass niedriges Albumin und die gestörte Leberfunktion die HE-Rate erhöhen. Die hepatische Enzephalopathie ließe sich jedoch durch Erhaltung einer hepatischen sinusoidalen Perfusion reduzieren.⁵¹ Eine weitere Arbeit weist auf den großen Einfluss des Alters der Patienten hin.²¹ Während bei jungen Patienten die Leberfunktion wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie ist, scheint bei den über 60jährigen die vorbestehende zerebrale Funktion ausschlaggebend zu sein.

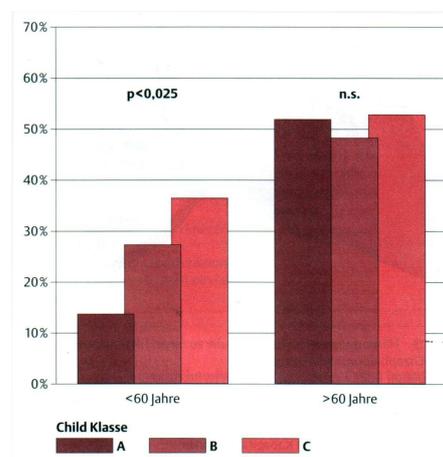


Abb. 67: Hepatische Enzephalopathie in Abhängigkeit von Alter und Child-Klassifikation²¹

In unserem untersuchten Kollektiv waren die Patientengruppen (Hepatitis C, Zirrhose Child A, B, C) bezüglich ihres mittleren Alters vergleichbar. Lediglich die Hepatitis-C-Patienten waren im Vergleich zu den Zirrhose-B- und C-Patienten signifikant jünger. Ein signifikanter Alterseinfluss auf die Untersuchungsergebnisse ist also unwahrscheinlich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 87 Patienten mit Hepatitis-C ohne fortgeschrittenen Leberparenchyumbau und Patienten mit Leberzirrhose im Child-Stadium A, B und C hinsichtlich ihrer autonomen Nervenfunktion untersucht. Hierbei gingen folgende Untersuchungen ein: Ruhe-EKG-Powerspektrum, Respiratorische Sinusarrhythmie, Valsalva-Manöver, Ewing-Test und die Pupillometrie.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen die erhöhte Prävalenz autonomer Funktionsstörungen bereits bei Patienten im frühen Stadium einer chronischen Lebererkrankung ohne fortgeschrittenen Leberparenchyumbau. Bei diesen Hepatitis-C-Patienten zeigten sich im Mittel 0,4 pathologische Tests pro Patient. Die Patienten mit einer Leberzirrhose Child A zeigten mit durchschnittlich 2,1 pathologischen Tests pro Patient eine deutlich größere Zahl. Während demnach die autonome Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich häufiger auftrat, konnte keine signifikante Abhängigkeit der autonomen Dysfunktion von der Schwere der Leberzirrhose nachgewiesen werden (Child-B-Zirrhose 2,3 und Child-C-Zirrhose 2,4 Tests pro Patient im Durchschnitt).

Von den 56 Zirrhosepatienten erhielten 18 Patienten eine TIPSS-Anlage. Hierbei hatte die Anlage des TIPSS im Untersuchungszeitraum keinen eindeutigen Einfluss auf die autonome Funktion dieser Patienten. So war die durchschnittliche Anzahl pathologischer Tests pro Patient unmittelbar post-TIPSS bei 17 der 18 Patienten mit 2,2 vergleichbar geblieben, dann jedoch mindestens acht Tage nach der Intervention auf 1,0 pathologische Tests pro Patient (bei nur 4 der 18 Patienten) gesunken.

Diese Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Fallzahl und aufgrund des engen Zeitfensters vorsichtig zu interpretieren, interessant wären Kontrolluntersuchungen nach mehreren Monaten.

Neben der autonomen Funktionsdiagnostik wurden bei den TIPSS-Patienten zusätzlich psychometrische Tests zur Evaluation der hepatischen Enzephalopathie durchgeführt: ZVT-A (Zahlenverbindungstest A), ZVT-B (Zahlenverbindungstest B), PKT (Kreise punktieren), ZST (Zahlensymboltest) sowie der LNT (Liniennachfahrtstest).

Auch hier zeigte sich keine Verschlechterung der Testergebnisse durch die TIPSS-Anlage unmittelbar nach sowie mindestens 8 Tage nach der Intervention. Während sich vor der Intervention insgesamt 6 pathologische Einzeltests bei 11 Patienten fanden, fanden sich unmittelbar nach TIPSS-Anlage 2 bei 10 und mindestens 8 Tage später 0 bei 3 Patienten. Da es sich hier ebenfalls um eine kleine Fallzahl und um ein kleines Zeitfenster handelt, sind Untersuchungen nach längerem Zeitintervall bei einer größeren Patientenzahl notwendig, um eine sichere Aussage treffen zu können.

Fazit

Die Arbeit zeigt einen signifikanten Einfluss des Vorhandenseins einer Leberzirrhose auf die Funktion des autonomen Nervensystems, während das Ausmaß der autonomen Dysfunktion sich nicht proportional zum Stadium der Leberzirrhose nach Child ändert.

Anhang 1: ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AS	Aminosäuren
EKG	Elektrokardiogramm
ENS	Enterisches Nervensystem
et al.	et alii
FDM	Finaler Durchmesser
HE	Hepatische Enzephalopathie
HF	High Frequency
HR	Heartrate
IDM	Initialer Durchmesser
LF	Low Frequency
LNT	Liniennachfahrttest
MCR	Mean Circular Resultant
MCV	Maximum Constriction Velocity
MDM	Maximaler Durchmesser
MF	Mean Frequency
MRV	Maximum Redilatation Velocity
PKT	Test Kreise punktieren
PSE	Portosystemische Enzephalopathie
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
TIPSS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Stent-Shunt
TIPSS n	unmittelbar nach TIPSS-Anlage
TIPSS nn	mindestens 8 Tage nach TIPSS-Anlage
TIPSS v	unmittelbar vor TIPSS-Anlage
TTM	Time to Minimum
VK	Variationskoeffizient
ZNS	Zentralnervensystem
ZST	Zahlensymboltest
ZVT-A	Zahlenverbindungstest A
ZVT-B	Zahlenverbindungstest B

Anhang 2: LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ **Maier, K-P:** Hepatitis - Hepatitisfolgen. Thieme Verlag, 2000
- ² **Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R:** Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices. Brit. J. Surg. Vol. 60, No. 8: 646-649, 1973
- ³ **Huber M, Schwarz W, Vogl T, Zeuzem S:** Klinik der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen sowie diagnostische Fragestellungen. Radiologe, 41: 840-851, 2001
- ⁴ **Plamann A, Meier V, Schwörer H, Saile B, Lorf T, Ramadori G:** Zur Erfassung der Veränderung des Schweregrades der Leberzirrhose: Vergleich Child-Pugh vs. MELD-Score. Gastroenterologie, 43, 10, 2005
- ⁵ **Zwiener U, Hoyer D, Wicher C, Hardraht H:** Autonome Funktionen beim Gesunden. Internist, 43: 1041-1054, 2002
- ⁶ **Reiners / Auer:** Diabetische Neuropathien
- ⁷ **Schmidt H, Müller-Werdan U:** Die autonome Dysfunktion kritisch kranker Patienten. Internist, 43: 1099-1104, 2002
- ⁸ Handbuch Programm Proscicard, Firma Medisyst (Medical research & Diagnostic systems GmbH, Leiden, Deutschland): 2-4, 2000
- ⁹ Summary Of Common Autonomic Function Tests. Mayo Clin Proc, 65: 844-846, 1990
- ¹⁰ **Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H:** Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology, 34: 768-773, 2001
- ¹¹ **Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PJ:** Presents of Autonomic Neuropathy Is a Poor Prognostic Indicator in Patients With Advanced Liver Disease. Hepatology Vol. 23, No. 3: 471-475, 1996
- ¹² **Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR:** Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. The Lancet Vol. 339: 1462-1464, 1992
- ¹³ **Kempler P, Váradi A, Szalay F, Oravec L, Kádár E, Kiss E:** Autonome Neuropathie bei chronischen Leberkrankheiten. Gastroenterol. J. 50: 187-189, 1990
- ¹⁴ **Laffi G, Lagi A, Cipriani M, Barletta G, Bernardi L, Fattorini L, Melani L, Riccardi D, Bandinelli G, Mannelli M, La Villa G, Gentilini P:** Impaired Cardiovascular Autonomic Response to Passive Tilting in Cirrhosis With Ascites. Hepatology Vol. 24, No. 5: 1063-1067, 1996

- ¹⁵ **Henriksen JH, Møller S, Ring-Larsen H, Christensen NJ:** The sympathetic nervous system in liver disease. *Journal of Hepatology*; 29: 328-341, 1998
- ¹⁶ **Trevisani F, Sica G, Mainquá P, Santese G, de Notariis S, Caraceni P, Domenicali M, Zacá F, Grazi G, Mazziotti A, Cavallari A, Bernardi M:** Autonomic Dysfunction and Hyperdynamic Circulation in Cirrhosis With Ascites. *Hepatology* Vol. 30, No. 6: 1387-1392, 1999
- ¹⁷ **Kircheis G, Hemker J, Häussinger D:** Hepatische Enzephalopathie - Neue Diagnostik und Standards der Therapie. *Klinikerzt*, 32 (8): 277-283, 2003
- ¹⁸ **Wenning, M:** Autonome Neuropathie bei chronischen Lebererkrankungen. 1998
- ¹⁹ **Jalan R, Hayes PC:** Hepatic encephalopathy and ascites. *The Lancet*, 350: 1309-1315, 1997
- ²⁰ **Blei AT:** Hepatic Encephalopathy in the Age of TIPS. *Hepatology*, 20: 249-252, 1994
- ²¹ **Häussinger D, Maier K-P (Hrsg.):** Hepatische Enzephalopathie. Thieme Verlag, 1996
- ²² **Wettstein M, Häussinger D:** Hepatische Enzephalopathie, Diagnostik und Therapie. *Medizinische Klinik*, 91: 447-448, 1996
- ²³ **Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W:** Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS) – Eine neue nichtoperative perkutane Methode. *Radiologe*, 29: 406-411, 1989
- ²⁴ **Grandt D, Sauerbruch T, Fleig W, Rössle M:** Therapie der portalen Hypertension. *Dtsch Ärztebl* 2004; 101:A 416-428
- ²⁵ **Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J:** Therapy for Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology* Vol. 115, No. 2: 503-504, 1998
- ²⁶ **Häussinger D:** Nierenfunktionsstörungen als Folge von Lebererkrankungen. aus *Hepatology (U&S)*: 751-760
- ²⁷ **Biecker E, Breusing K-A, Perz J, Woitas R, Sauerbruch T:** Therapie des hepatorenen Syndroms bei Leberzirrhose. *Dtsch. med. Wschr.*, 124: 1039-1024, 1999
- ²⁸ **Boyer TD:** Is Transjugular Intrahepatic Portasystemic Shunt a Panacea for the Complications of Portal Hypertension?. *American Association for the Study of Liver Diseases*: 590-591, 1998
- ²⁹ **Breusing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Schauerbruch I:** Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *The Lancet*, 349: 697, 1997
- ³⁰ **Ochs A:** TIPS bei Ascites, hepatorenalem Syndrom und Hydrothorax

- ³¹ **Allgaier H-P, Haag K:** Das hepatopulmonale Syndrom
- ³² **Stanley AJ, Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Hayes PC:** Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients. *Gut*, 39: 479-485, 1996
- ³³ **Conn HO:** Transjugular Intrahepatic Portal-systemic Shunts: The State of the Art. *Hepatology* Vol. 17, No. 1: 148-157, 1993
- ³⁴ **Bleymüller J, Gehlert G, Gülicher H:** Statistik für Wirtschaftswissenschaftler, Verlag Franz Vahlen: 22, 1994
- ³⁵ **Rotterdam S:** Autonome neurokardiale Regulation bei depressiven Patienten - Effekte der Therapie mit dem Antidepressivum Nefazodon, Dissertation Universität Bochum 2002
- ³⁶ **Weise F, Heydenreich F:** Age-related changes of heart rate power spectra in a diabetic man during orthostasis. *Diabetes Research and clinical Practice*, 11: 23-32, 1991
- ³⁷ **Kiesewalter B:** Funktionsdiagnostische Untersuchungen des autonomen Nervensystems bei Patienten mit nicht kardialen Thoraxschmerzen und gesunden Kontrollpersonen. Dissertation Universität Düsseldorf 1998
- ³⁸ **Weinberg CR, Pfeifer MA:** An Improved Method for Measuring Heart-Rate Variability – Assessment of Cardiac Autonomic Function. *Biometrics*, 40 (3): 855-861, 1984
- ³⁹ **Tuluvath PJ, Triger DR:** Autonomic Neuropathy and Chronic Liver Disease. *Quarterly Journal of Medicine, New Series* 72, No. 268, pp. 737-747, August 1989
- ⁴⁰ **Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA:** Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses. *Diabetic Medicine*, 9: 166-175, 1992
- ⁴¹ **Smith SA, Dewhirst RR:** A Simple Diagnostic Test for Pupillary Abnormality in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetic Medicine*, 3: 38-41, 1986
- ⁴² **Kuhlbusch R, Enck P, Häussinger D:** Hepatische Enzephalopathie: neuropsychologische und neurophysiologische Diagnostik. *Z Gastroenterol*, 36: 1075-1083, 1998
- ⁴³ Instruktionsmappe „Hepa-Merz[®]“, PSE-Syndromtest, Merz + Co. GmbH + Co., o.J.
- ⁴⁴ **MacGilchrist AJ, Reid JL:** Impairment of Autonomic Reflexes in Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology* Vol. 58, No. 3: 288-292, 1990
- ⁴⁵ **Hendrickse MT, Triger DR:** Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function. *Journal of Hepatology*, 16: 177-183, 1992

- ⁴⁶ **Rosmawati M, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM:** Effect of Liver Transplantation on QT Interval Prolongation and Autonomic Dysfunction in End-Stage Liver Disease. *Hepatology* Vol. 23, No. 5: 1128-1134, 1996
- ⁴⁷ **Hennersdorf MG, Strauer BE:** Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. *Internist*, 43: 1065-1075, 2002
- ⁴⁸ **Schmidt H, Müller-Werdan U:** Die autonome Dysfunktion kritisch kranker Patienten. *Internist*, 43: 1099-1104, 2002
- ⁴⁹ **Jentschura D, Storz LW, Rumstadt B, Winkler M:** Hepatische Enzephalopathie nach porto-systemischem Shunt. *Langenbecks Arch Chir*: 283-288, 1996
- ⁵⁰ **Nolte W, Ramadori G:** Diagnostik der hepatischen Enzephalopathien. *Dtsch. med. Wschr.*, 121: 665-669, 1996
- ⁵¹ **Hayes PC, Redhead DN, Finlayson NDC:** Hepatic Encephalopathy After Portosystemic Shunts: Any Clues From TIPS?. *The American Journal of Gastroenterology* Vol. 90, No. 4: 531-535, 1995
- ⁵² **Baron A, Gulberg V, Sauter G, Wagershauser T, Reiser M, Gerbes AL:** Effects of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) on Quantitative Liver Function Tests. *Hepato-Gastroenterology*, 45: 2315-2321, 1998

Abstrakt

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 87 Patienten mit Hepatitis C ohne fortgeschrittenen Leberparenchyumbau und Patienten mit Leberzirrhose im Child-Stadium A, B und C hinsichtlich ihrer autonomen Nervenfunktion untersucht. Hierbei gingen folgende Untersuchungen ein: Ruhe-EKG-Powerspektrum, Respiratorische Sinusarrhythmie, Valsalva-Manöver, Ewing-Test und die Pupillometrie.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen die erhöhte Prävalenz autonomer Funktionsstörungen bereits bei Patienten im frühen Stadium einer chronischen Lebererkrankung ohne fortgeschrittenen Leberparenchyumbau. Bei diesen Hepatitis-C-Patienten zeigten sich im Mittel 0,4 pathologische Tests pro Patient. Die Patienten mit einer Leberzirrhose Child A zeigten mit durchschnittlich 2,1 pathologischen Tests pro Patient eine deutlich größere Zahl. Während demnach die autonome Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich häufiger auftrat, konnte keine signifikante Abhängigkeit der autonomen Dysfunktion von der Schwere der Leberzirrhose nachgewiesen werden (Child-B-Zirrhose 2,3 und Child-C-Zirrhose 2,4 Tests pro Patient im Durchschnitt).

Von den 56 Zirrhosepatienten erhielten 18 Patienten eine TIPSS-Anlage. Hierbei hatte die Anlage des TIPSS im Untersuchungszeitraum keinen eindeutigen Einfluss auf die autonome Funktion dieser Patienten. So war die durchschnittliche Anzahl pathologischer Tests pro Patient unmittelbar post-TIPSS bei 17 der 18 Patienten mit 2,2 vergleichbar geblieben, dann jedoch mindestens acht Tage nach der Intervention auf 1,0 pathologische Tests pro Patient (bei nur 4 der 18 Patienten) gesunken.

Diese Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Fallzahl und aufgrund des engen Zeitfensters vorsichtig zu interpretieren, interessant wären Kontrolluntersuchungen nach mehreren Monaten.

Neben der autonomen Funktionsdiagnostik wurden bei den TIPSS-Patienten zusätzlich psychometrische Tests zur Evaluation der hepatischen Enzephalopathie durchgeführt: ZVT-A (Zahlenverbindungstest A), ZVT-B (Zahlenverbindungstest B), PKT (Kreise punktieren), ZST (Zahlensymboltest) sowie der LNT (Liniennachfahrtstest).

Auch hier zeigte sich keine Verschlechterung der Testergebnisse durch die TIPSS-Anlage unmittelbar nach sowie mindestens 8 Tage nach der Intervention. Während sich vor der Intervention insgesamt 6 pathologische Einzeltests bei 11 Patienten fanden, fanden sich unmittelbar nach TIPSS-Anlage 2 bei 10 und mindestens 8 Tage später 0 bei 3 Patienten. Da es sich hier ebenfalls um eine kleine Fallzahl und um ein kleines Zeitfenster handelt, sind Untersuchungen nach längerem Zeitintervall bei einer größeren Patientenzahl notwendig, um eine sichere Aussage treffen zu können.

Fazit

Die Arbeit zeigt einen signifikanten Einfluss des Vorhandenseins einer Leberzirrhose auf die Funktion des autonomen Nervensystems, während das Ausmaß der autonomen Dysfunktion sich nicht proportional zum Stadium der Leberzirrhose nach Child ändert.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Martina Wessel, geb. Fißan
Anschrift Wehrhahnweg 8
47807 Krefeld
02151 / 316737
Geburtsdatum 16. Juli 1976
Geburtsort Krefeld
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet
Ehemann Sebastian Wessel, Polizeivollzugsbeamter
Eltern Prof. Dr.-Ing. Heinz Fißan, Universitätsprofessor
Rita Fißan, Hausfrau

Schulbildung

1983 – 1987 Grundschule Aldekerk
1987 – 1996 Liebfrauenschule Mülhausen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

1996 – 1998 Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
1998 – 2003 Studium der Humanmedizin an der HHU Düsseldorf
1998 Ärztliche Vorprüfung (Note 3,0)
1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 3,0)
2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
Gesamtnote 2,16

Praktisches Jahr

2002 – 2003 Klinikum Krefeld, Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Düsseldorf
Wahlfach: Pädiatrie

Berufliche Tätigkeit

2003 – 2005 zunächst Ärztin im Praktikum (16.06.03 – 30.09.04)
daran anschließend Assistenzärztin (01.10.04 – 31.03.05)
im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Krefeld
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schulte-Wissermann

seit 2005 Assistenzärztin (01.04.05 – heute)
in der Kinderklinik, St. Johannes-Hospital Duisburg
Direktor: Dr. med. P. Seiffert

Krefeld, 12.07.2006