

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Professor Dr. med. A. Schnitzler

Beeinträchtigte taktile zeitliche Diskrimination bei Patienten mit
hepatischer Enzephalopathie

Dissertation

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

vorgelegt von
Moritz Alexander Lazar
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Alfons Schnitzler

Zweitgutachter: Prof. Dr. Rüdiger Seitz

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lazar M, Butz M, Baumgarten TJ, Füllenbach ND, Jördens MS, Häussinger D, Schnitzler A, Lange J (2018): *Impaired Tactile Temporal Discrimination in Patients With Hepatic Encephalopathy*. Front Psychol. 2018 Oct 30;9:2059.

Zusammenfassung (deutsch)

Das sensorische System erhält und verarbeitet kontinuierlich Stimuli aus der Umwelt. Um zwei einzelne Stimuli als zeitlich getrennte Ereignisse unterscheiden zu können, muss die zeitliche Distanz, d. h. die Asynchronität der Stimuli (*stimulus onset asynchrony*, SOA) eine bestimmte Dauer überschreiten. Wenn zwei Stimuli diese zeitliche Reizschwelle unterschreiten, werden sie als ein einzelnes, gemeinsames Ereignis interpretiert. Für Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (HE) wurden in der Vergangenheit bereits verschiedene Einschränkungen sensorischer Qualitäten beschrieben wie z. B. eine verlangsamte visuelle zeitliche Diskrimination mittels der sogenannten kritischen Flimmerfrequenz (*critical flicker frequency*, CFF). Die vorliegende Arbeit untersuchte nun die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit von Patienten mit HE unter der Annahme, dass diese Patientengruppe längere SOAs benötigt, um zwei Stimuli als zeitlich getrennte Ereignisse wahrnehmen zu können.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der HE sowie altersentsprechende, gesunde Probanden einem taktilen zeitlichen Diskriminationstest unterzogen. Alle Teilnehmer erhielten mehrfach zwei taktile Stimuli mit unterschiedlichen SOAs, die über Ringlektroden am linken Zeigefinger appliziert wurden. Nach jeder Stimulation sollten die Probanden berichten, ob sie 1 oder 2 Stimuli wahrgenommen hatten.

Es zeigte sich, dass HE Patienten einen signifikant längeren SOA (Median: 154,4 ms, erstes Quartil: 103,5 ms, drittes Quartil: 169,3 ms) benötigten, um zwei Stimuli als getrennte Ereignisse wahrnehmen zu können als gesunde Probanden gleichen Alters (Median: 96,8 ms, erstes Quartil: 31,4 ms, drittes Quartil: 124,1 ms, $p < 0,01$). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit zur zeitlichen, taktilen Diskrimination negativ mit der Fähigkeit zur zeitlichen visuellen Diskrimination korrelierte ($r = -0,37$, $p = 0,033$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die taktile zeitliche Diskrimination bei Patienten mit HE beeinträchtigt ist. Darüber hinaus deuten sie darauf hin, dass taktile und visuelle Einschränkungen HE Patienten in ähnlicher Weise betreffen. Dies könnte für einen gemeinsamen zugrundeliegenden, pathophysiologischen Schlüssel-Mechanismus sprechen. Ein solcher Mechanismus könnte die postulierte, globale Verlangsamung neuronaler Oszillationen bei HE Patienten sein.

Zusammenfassung (englisch)

The sensory system continuously receives and processes stimuli from the external world. To discriminate two stimuli as two temporally separated events the temporal distance between those stimuli or the stimulus onset asynchrony (SOA) needs to exceed a certain threshold. If the SOA is shorter than the specific threshold, two stimuli will be perceived as one single event. It is known that patients with hepatic encephalopathy (HE) present a broad variety of neuropsychiatric symptoms, e.g. impairments of the sensory modality. The deterioration of the visual temporal discrimination ability can be measured by the critical flicker frequency (CFF). In the present work, the tactile temporal discrimination of patients with HE is analyzed, assuming that longer SOAs are needed to perceive two stimuli as temporally separated events.

To test this hypothesis patients with varying grades of HE and age-matched healthy controls performed a tactile temporal discrimination task. All participants received multiple pairs of tactile stimuli with varying SOAs, applied by ringelectrodes to the left index finger. After each stimulation participants reported whether they perceived the simulation as 1 or 2 separate stimuli.

HE patients needed a significantly longer SOA (median: 154.4 ms, first quartile: 103.5 ms, third quartile: 169.3 ms) to discriminate between two stimuli in comparison to healthy individuals (median: 96.8 ms, first quartile: 31.4 ms, third quartile: 124.1 ms, $p < 0.01$). In addition, it was shown that the tactile temporal discrimination ability correlates negatively with the visual temporal discrimination ability ($r = -0.37$, $p = 0.033$).

The present results provide evidence that the tactile temporal discrimination is substantially impaired in patients with HE. Furthermore, the findings indicate that both the tactile temporal discrimination ability as well as the visual temporal discrimination ability in HE patients deteriorate in parallel. This outcome argues for a common underlying pathophysiological key mechanism. Such a mechanism can be represented by the known global slowing of neuronal oscillations in patients with HE.

Abkürzungsverzeichnis

CFF	critical flicker frequency, kritische Flimmerfrequenz
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	Gamma-Aminobutyrat
HE	hepatische Enzephalopathie
Hz	Hertz
M1	primärer motorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalogramm
mHE	minimal hepatic encephalopathy, minimale hepatische Enzephalopathie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
S1	primärer somatosensorischer Kortex
SOA	stimulus onset asynchrony, Stimulus-Beginn-Asynchronität
STDT	somatosensory tactile discrimination threshold, somatosensorische taktile Diskriminations-Schwelle
GPBAR1	g-protein-coupled bile acid receptor, G-Protein gekoppelter Gallensalzrezeptor
SEP	somatosensorisch evozierte Potenziale
TMS	transcranial magnetic stimulation, transkranielle Magnetstimulation
WTS	Wiener Testsystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (deutsch)	I
Zusammenfassung (englisch)	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Taktile zeitliche Diskrimination.....	2
1.2 Neuronale Korrelate taktiler zeitlicher Diskrimination	4
1.3 Hepatische Enzephalopathie	7
1.4 Verlangsamte neuronale Oszillationen bei Patienten mit HE	11
1.5 Untersuchung der taktilen zeitlichen Diskrimination	13
1.6 Ethikvotum	15
1.7 Ziele und Hypothesen der Arbeit	15
2. „Impaired Tactile Temporal Discrimination in Patients With Hepatic Encephalopathy“. Lazar M, Butz M, Baumgarten TJ, Füllenbach ND, Jördens MS, Häussinger D, Schnitzler A, Lange J, Front Psychol. 2018 Oct 30;9:2059, (2018)...	17
3. Diskussion	18
3.1 Beeinträchtigte taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit auf Verhaltensebene	18
3.2 Bedeutung neuronaler Oszillationen für veränderte taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit	22
3.3 Limitationen.....	26
3.4 Ausblick.....	29
3.5 Schlussfolgerung	30
4. Literaturverzeichnis	32

1. Einleitung

Das menschliche Gehirn erhält ununterbrochen Reize aus seiner Umwelt. Es bedarf einer präzisen, neuronalen Verarbeitung dieser mit den Sinnesorganen empfangenen Stimulationen, um adäquate Wahrnehmung und Verhalten zu gewährleisten. In allen Sinnesmodalitäten ist eine zeitliche Diskrimination zweier verschiedener Reize essenziell. Dieses zeitliche Auflösungsvermögen ist jedoch begrenzt. Entscheidend für die differenzierte Wahrnehmung zweier Stimuli ist ihr zeitlicher Abstand, d. h. die Asynchronität der Stimuli (*stimulus onset asynchrony*, SOA) (Stroud, 1956, Hirsh and Sherrick, 1961, Kristofferson, 1967). Verringert sich der SOA unterhalb eines bestimmten Schwellenwerts, so werden zwei Reize mit steigender Wahrscheinlichkeit nicht mehr getrennt, sondern als ein einzelnes, gemeinsames Ereignis wahrgenommen. Dieser Schwellenwert ist im Rahmen vieler neurologischer Erkrankungen verändert. Beispielsweise benötigen Patienten mit motorischen Einschränkungen durch Erkrankungen wie Parkinson oder Dystonie längere Zeitintervalle, um zwei taktile Reize erfolgreich voneinander unterscheiden zu können (Lee et al., 2018, Antelmi et al., 2017). Diese Einschränkung wird Veränderungen in den Basalganglien zugesprochen, die einen Einfluss auf zeitliche Wahrnehmung haben (Lacruz et al., 1991, Harrington et al., 1998, Pastor et al., 2004, Conte et al., 2016). Daneben konnte in aktuellen Studien die besondere Rolle des primären somatosensorischen Kortex (S1) in der zeitlichen Wahrnehmung taktiler Stimuli an gesunden Probanden herausgestellt werden. So bewirkte transkranielle Magnetstimulation (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) über S1 eine veränderte Verarbeitung zeitlich taktiler Reize (Hannula et al., 2008, Conte et al., 2012), wobei als Ursache eine Reduktion der Effektivität inhibitorischer Interaktionen durch TMS vermutet wird (Rocchi et al., 2016). Zuletzt konnte auch ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auflösungsvermögen für taktile Reize und Placebo-Effekten belegt werden (Fiorio et al., 2018). Aufgrund vorangegangener bildgebender (Wager et al., 2004), sowie neurophysiologischer Studien (Fiorio et al., 2012) wurde die Vermutung aufgestellt, dass auch präfrontale Hirnregionen wie der vordere cinguläre Kortex und der dorsolaterale präfrontale Kortex einen Einfluss auf taktile Wahrnehmung ausüben könnten.

Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (HE), einer meist durch akutes oder chronisches Leberversagen bedingten Funktionsstörung des Gehirns, zeigen ein breites Spektrum unterschiedlicher neuropsychiatrischer Symptome (Häussinger, 2004). Neben Einschränkungen innerhalb der visuellen und motorischen Domäne konnten bei HE Patienten unter anderem auch Veränderungen der Somatosensorik am Beispiel thermischer Stimuli und Schmerzreize beobachtet werden (Brenner et al., 2015). Daten im Hinblick auf taktile zeitliche Diskrimination fehlen bisher. Im Folgenden soll erklärt werden, von welchen zerebralen Prozessen taktile zeitliche Diskrimination abhängt und in welchem Kontext diese zu den pathophysiologischen Mechanismen der HE stehen.

1.1 Taktile zeitliche Diskrimination

Das somatoviszzerale sensorische System des Menschen lässt sich in das somatosensorische und das viszerosensorische System unterteilen. Während in das viszerosensorische System unbewusst ablaufende Prozesse wie die Tiefensensibilität, beispielsweise die Propriozeption fallen, wird unter dem somatosensorischen System vor allem die bewusst wahrnehmbare Oberflächensensibilität, also der eigentliche Tastsinn verstanden. Die Oberflächensensibilität beinhaltet die Sinnesmodalitäten der mechanischen Sensibilität sowie des Temperatur- und Schmerzempfindens. Die mechanische Sensibilität lässt sich weiter in verschiedene Qualitäten unterteilen: Berührung, Druck, Spannung, Vibration und Kitzelempfindung. Des Weiteren lassen sich für die Oberflächensensibilität Reizschwellen definieren. Zu nennen sind hier die Absolutschwelle, d. h. die Stärke eines Reizes, ab der er bewusst wahrgenommen werden kann, sowie die relative Schwelle, wie zum Beispiel die sogenannte Zweipunkt- oder Raumschwelle. Diese ist ein Maß für die räumliche Diskriminationsfähigkeit und ist definiert als der kleinste Abstand zwischen zwei auf die Haut aufgesetzten Spitzen (z. B. eines Zirkels), der die Sinneswahrnehmung zwei getrennter Spitzen vermittelt (Klinke et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit soll sich mit einer weiteren Schwelle befassen, nämlich mit der Schwelle der zeitlichen taktilen Diskrimination. Diese beschreibt das zeitliche Auflösungsvermögen für taktile Stimuli, d. h. das benötigte zeitliche Intervall zwischen zwei Reizen, um diese als zwei getrennte Reize wahrzunehmen. Die

zeitliche taktile Diskrimination wurde bereits in einer Vielzahl an Arbeiten untersucht (Artieda et al., 1992, Conte et al., 2010, Tinazzi et al., 2013, Baumgarten et al., 2017b, Fiorio et al., 2018). Der Schwellenwert, der hierbei als Messgröße dient wird häufig als *somatosensory tactile discrimination threshold* (STDT) bezeichnet. Eine übliche Methode, um diesen Wert zu ermitteln ist die sogenannte *Stepwise*-Methode. Hierbei werden zwei taktile Reize mit kontinuierlich ansteigenden zeitlichen Abständen präsentiert. Nach jeder Steigerung um 10 ms wird die Wahrnehmung der Probanden überprüft und schließlich bei dreimaliger Wahrnehmung zwei getrennter Stimuli das jeweils kürzeste Intervall als STDT bezeichnet (Conte et al., 2018). Eine alternative Möglichkeit zur Quantifizierung der taktilen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit, die auch in dieser Arbeit zum Einsatz kommt, ist die Ermittlung von Antwortraten anhand unterschiedlicher SOAs (Baumgarten et al., 2017b). Weiterführende Details zu dieser Messmethode sind Kapitel 1.5 und dem Methodenteil der Publikation zu entnehmen. Ein eindeutiger Schwellenwert für gesunde Probanden wird für den STDT in der Regel nicht formuliert. Der Mittelwert liegt je nach Arbeit aber zwischen 50 – 55 ms (Fiorio et al., 2018). Es ist bekannt, dass der STDT in verschiedenen Krankheitsbildern verlängert ist, darunter Parkinson und zervikale Dystonie (Conte et al., 2013, Conte et al., 2018). Ein klarer Grenzwert, der Gesunde beispielsweise von Parkinsonkranken unterscheiden kann, wird jedoch auch hier nicht formuliert. Vielmehr definieren die Autoren zwei Werte als Unter- und Obergrenze. Ein STDT von unter 46 ms schließt eine Parkinsonerkrankung aus, während ein STDT von über 120 ms für eine Parkinsonerkrankung spricht. Zeitliche Reizschwellen wie der STDT können modalitätsübergreifend auch für das visuelle und auditorische System definiert werden. Für alle Modalitäten der Sensorik stellt sich die Frage nach ihrer zeitlichen Verarbeitung. Entgegen unserer subjektiven Wahrnehmung, die uns in der Regel als kontinuierlicher Strom an Sinneseindrücken erscheint, gab es neben länger bestehenden Hinweisen innerhalb der visuellen Domäne (Varela et al., 1981, Chakravarthi and Vanrullen, 2012) zuletzt auch Evidenz dafür, dass taktile Wahrnehmung als diskreter, diskontinuierlicher Prozess verstanden werden kann (Baumgarten et al., 2015, Baumgarten et al., 2017a).

1.2 Neuronale Korrelate taktiler zeitlicher Diskrimination

Neuronale Oszillationen

Die zeitliche Verarbeitung taktiler Sinneseindrücke erfordert die kontinuierliche Bewältigung immenser Datenmengen. Um dieser komplexen Aufgabe gerecht werden zu können, müssen diverse Hirnareale zuverlässig koordiniert werden. Die Kommunikation innerhalb dieser neuronalen Netzwerken wird über neuronale Oszillationen vermittelt (Schnitzler and Gross, 2005). Neuronale Oszillationen sind rhythmische, periodisch schwankende Änderungen in der Amplitude elektrischer Aktivität von Neuronen bzw. Neuronenverbänden. Zerebrale Oszillationen lassen sich in charakteristische Frequenzbänder unterteilen. Das bekannteste und als erstes definierte oszillatorische Signal ist die sogenannte *alpha*-Aktivität im Frequenzbereich von $\sim 8 - 12$ Hz (Berger, 1929). Typischerweise kann dieses Signal bei geschlossenen Augen über dem parieto-okzipitalen Kortex mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet werden. Weitere Frequenzbänder, die mit spezifischen sensorischen, motorischen und kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht werden sind das *delta*- ($\sim 1 - 3$ Hz), *theta*- ($\sim 3 - 7$ Hz), *beta*- ($\sim 13 - 30$ Hz), und *gamma*-Band ($\sim 30 - 100$ Hz) (Buzsaki and Draguhn, 2004, Buzsaki et al., 2013).

Das Modell der Wahrnehmungs-Zyklen

Ein möglicher Ansatz, um den Zusammenhang zwischen neuronalen Oszillationen und zeitlicher Diskrimination zu erklären, ist das Modell sogenannter *perceptual cycles* (Wahrnehmungs-Zyklen) (VanRullen, 2016). Dieses postuliert, dass Wahrnehmung kein kontinuierlicher Prozess ist, sondern durch neuronale Oszillationen Zeitfenster gebildet werden, in denen Informationen bzw. Stimuli neuronal integriert werden können. Ein klassisches Beispiel zur Veranschaulichung der nicht-kontinuierlichen Wahrnehmung ist der Stroboskop- oder „Wagenrad-Effekt“. Hierbei handelt es sich um ein Phänomen aus der Cineastik, bei dem ein sich einmal pro Sekunde drehendes Rad mit beispielsweise 24 Speichen, das mit einer Einzelbildfrequenz von 24 Hz gezeigt wird, als stillstehend wahrgenommen wird. Bei abnehmender Geschwindigkeit des Rads (oder Änderung der Einzelbildfrequenz des Films) kann sich diese Wahrnehmung

aber spontan ändern und das Rad scheint rückwärts zu laufen, es kommt zur optischen Illusion.

VanRullen et al. (2006) brachten nun diese veränderte Wahrnehmung mit Veränderungen im EEG von gesunden Probanden in Verbindung. In der Frequenzanalyse (genauer im EEG *Power Spectrum*) konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhter Amplitude im Bereich um ~13 Hz vor dem Stimulus und einer wahrscheinlicheren Wahrnehmung des stillstehenden Rades festgestellt werden, während eine Verringerung der ~13 Hz Prä-Stimulus Amplitude gehäuft mit einer Wahrnehmung der Illusion auftrat. Diese Ergebnisse sprechen für eine Phasenabhängigkeit der visuellen Sensorik. Wenn zwei Stimuli in zwei unterschiedliche Phasen oder wie zuvor beschrieben Zeitfenster fallen, werden sie als getrennte Ereignisse wahrgenommen. Folglich können zwei Stimuli, die in dasselbe Zeitfenster fallen nicht getrennt wahrgenommen werden. Diese zeitlichen Integrationsfenster könnten innerhalb der taktilen Domäne durch Oszillationen innerhalb des *beta*-Bands von S1 repräsentiert sein (Baumgarten et al., 2015, Baumgarten et al., 2017a): In der ersten der beiden Arbeiten wurde die Vermutung aufgestellt, dass die Phase neuronaler Oszillationen taktile Wahrnehmung beeinflusst. Bisherige Studien zeigten bis dahin lediglich, dass die Phase bestimmter Oszillationen eine wichtige Rolle für z. B. visuelle Wahrnehmung spielt (Busch et al., 2009, Dugue et al., 2011, Lange et al., 2014). Direkte Evidenz für die Existenz eines diskontinuierlichen Mechanismus innerhalb des somatosensorischen Systems, beispielsweise in Form der *perceptual cycles*, fehlte aber bislang. Vorherige Untersuchungen innerhalb der visuellen Domäne zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen *alpha*-Aktivität und dem Modell der *perceptual cycles* (Jensen et al., 2014, Dugue et al., 2011, Chakravarthi and Vanrullen, 2012). Da taktile Wahrnehmung jedoch auf einer anderen zeitlichen Skala abläuft, wurde vermutet, dass hierfür andere Frequenzbänder maßgeblich sein könnten. Zur Untersuchung führten Baumgarten et al (2015) eine taktile zeitliche Diskriminationstestung durch. Es wurden jeweils 2 elektrische Stimuli mit unterschiedlichen SOAs präsentiert und die Wahrnehmung der Probanden gemessen (Wahrnehmung „1“ vs. „2“ Stimuli). Darüber hinaus wurden MEG Daten der Probanden erhoben. Durch diese zusätzliche Untersuchung konnte nun erstmals der genaue Zusammenhang zwischen zeitlich diskriminierender taktiler

Wahrnehmung und neuronalen Oszillationen beurteilt werden. Für jeden Probanden wurde der sogenannte *intermediateSOA* (ähnlich des in dieser Arbeit vorgestellten *criticalSOAs*, siehe Kapitel 1.5) ermittelt. Für diesen *intermediateSOA*, also den exakt gleichen zeitlichen Abstand zwischen zwei Reizen, der in 50% der Fälle als „1“ und in 50% der Fälle als „2“ Stimuli wahrgenommen wird, wurde in S1 der Phasenwinkel der Oszillationen bestimmt. Die einzelnen Durchläufe wurden dabei entsprechend ihrer zurückgemeldeten Wahrnehmung durch die Probanden in „1 wahrgenommen“ und „2 wahrgenommen“ aufgeteilt. Anschließend wurden diese beiden Konditionen miteinander verglichen, wobei sich ein starker Kontrast, also eine maximale Differenz der Phasen, für die Frequenzbereiche des *alpha*- und unteren *beta*-Bandes zeigten. Dieser Effekt trat etwas betonter innerhalb des unteren *beta*-Bandes auf. Baumgarten et al. schlussfolgerten, dass die somatosensorischen *perceptual cycles* für taktile zeitliche Diskrimination in diesem Frequenzbereich liegen sollten.

Im Rahmen dieser ersten Arbeit wurde also eine Abhängigkeit zeitlicher taktile Wahrnehmung von der Phase neuronaler Oszillationen gezeigt. Diese ersten Belege für das Modell der *perceptual cycles* innerhalb der somatosensorischen Domäne konnten in einer weiteren Arbeit mit kausaler Evidenz untermauert werden (Baumgarten et al., 2017a). Hierbei wurden nun die neuronalen Oszillationen gezielt mithilfe von unterschwelligen taktilen Stimuli moduliert. Diese Stimuli unterhalb der Wahrnehmungsschwelle wurden vor den anschließenden überschwelligen Reizen appliziert und sollen einen Phasen-Reset (Zurücksetzen der Phase) auslösen. Der Beginn eines oszillatorischen Zyklus ist also nicht mehr rein zufällig, sondern auf einen bestimmten Zeitpunkt festgelegt. Der unterschwellige Stimulus moduliert zeitliche taktile Wahrnehmung in rhythmischer Weise innerhalb des Beta-Band Frequenzbereichs (13-17 Hz).

Die neuronalen Oszillationen vor allem im *beta*-band von S1 könnten also folglich die Basis für zeitliche Wahrnehmung innerhalb der somatosensorischen Domäne bilden. Dasselbe Prinzip ist auf die visuelle Domäne sowie audio-visuelle Integration übertragbar, wobei hier die Zyklen des *alpha*-Bands die zeitlichen Integrationsfenster bilden könnten (VanRullen, 2006, Wutz et al., 2014, Cecere et al., 2015). All diesen Modellen entsprechend wird zeitliche Wahrnehmung über die

Zykluslänge neuronaler Oszillationen vermittelt. Als Konsequenz müsste aus veränderter neuronaler Oszillation auch eine veränderte zeitliche Wahrnehmung folgen.

Es ist bekannt, dass Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (HE) global verlangsamte neuronale Aktivität aufweisen (Butz et al., 2013). Sie eignen sich deshalb als ideales Kollektiv, um die Abhängigkeit taktiler zeitlicher Wahrnehmung von neuronaler Oszillation zu untersuchen.

1.3 Hepatische Enzephalopathie

Hepatische Enzephalopathie (HE) beschreibt ein meist mit akutem oder chronischem Leberversagen assoziiertes neuropsychiatrisches Syndrom (Prakash und Mullen, 2010). Entsprechend der Ätiologie können 3 Typen der HE unterschieden werden: Typ A als Teil eines akuten Leberversagens, Typ B als Folge eines portosystemischen Shunts ohne Einschränkung der Leberfunktion und Typ C im Rahmen einer Leberzirrhose (Vilstrup et al., 2014). Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv handelt es sich ausschließlich um Patienten mit Leberzirrhose, d. h. einer HE Typ C. Die Angabe der Prävalenz der HE variiert und kann aufgrund schleichender Übergänge zwischen den Stadien, sowie Untersucher abhängiger, teils uneinheitlicher Diagnosestellung nicht exakt, sondern nur im Intervall zwischen 20% und 80% der Patienten mit Leberzirrhose angegeben werden (Kircheis et al., 2007). Das Auftreten der HE ist somit direkt abhängig von der Prävalenz der Leberzirrhose, die in Deutschland 2008 mit 300.000 – 400.000 Erkrankten angegeben wurde. Von den Betroffenen versterben jährlich etwa 20.000 an den Folgen der Zirrhose (Schölmerich, 2008).

Die Pathogenese der HE ist bis heute nicht vollumfänglich verstanden. Als Modell der sich abspielenden pathophysiologischen Prozesse dient das Vorhandensein eines mild ausgeprägten, zerebralen Ödems (Häussinger und Sies, 2013). Erste Hinweise auf die Entstehung eines zerebralen Ödems bei Patienten mit HE lieferten *in vivo* Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchungen, wobei ein Zusammenhang zwischen der Schwere der HE und der Wasserzunahme festgestellt werden konnte (Häussinger et al., 1994). Verschiedene Ursachen kommen für die Entstehung des Ödems in Betracht: Leberversagen führt aufgrund einer verringerten Entgiftungsfunktion und verstärkten portocavalen *Shuntings*

(Umgehung des intrahepatischen Blutflusses) zur Akkumulation von hohen Plasmaspiegeln an Ammoniak. Dieses entsteht größtenteils im Darm, hauptsächlich durch bakteriellen Abbau von Harnstoff im Kolon, sowie im Glutaminstoffwechsel der Mukosa (Olde Damink et al., 2002). Über den systemischen Blutfluss und nach Übertreten der Blut-Hirn-Schranke erreicht Ammoniak das zentrale Nervensystem (ZNS). Gliazellen des ZNS, genauer Astrozyten, dienen der Entgiftung dieses für die HE vordergründig ursächlichen Neurotoxins (Häussinger, 2004). Neben Ammoniak spielt auch der Abbau von Phenolen, Indolen, Merkaptanen, kurzkettigen Fettsäuren und aromatischen Aminosäuren eine wesentliche Rolle. Ausgelöst durch die hohe Ammoniakkonzentration kommt es im Rahmen der enzymatischen Katalyse durch die Glutaminsynthetase zu einer erhöhten intrazellulären Ansammlung von Glutamin, was wiederum zur osmotischen Schwellung der Astrozyten führt (Olde Damink et al., 2002, Häussinger and Sies, 2013). Als zweite wesentliche Ursache wird die zelluläre Reaktion der Astrozyten auf das Auftreten von oxidativem und nitrosativem Stress angeführt (Lachmann et al., 2013). Als Folgen von oxidativem/nitrosativem Stress wurden in kortikalen Hirnschnitten von HE Patienten signifikant erhöhte Spiegel von Protein-Tyrosin-nitrierten Proteinen, vermehrte Marker der RNA-Oxidation (u.a. „*heat shock protein-27*“, „8-Hydroxyguanosine“), gestiegene Zinkmobilisation, sowie Veränderungen der Genexpression beobachtet (Görg et al., 2010, Görg et al., 2013). Astrozytenschwellung und oxidativer/nitrosativer Stress stehen zueinander in einem sich gegenseitig verstärkenden Verhältnis (Görg et al., 2013). Sowohl die Astrozytenschwellung als auch oxidativer/nitrosativer Stress können durch entzündliche Prozesse mit der Ausschüttung von Zytokinen, aber auch durch die Einnahme von Benzodiazepinen und dem Auftreten hypoosmolarer Zustände (wie z. B. Hyponatriämie) verursacht oder verstärkt werden und können damit als gemeinsame Endstrecke für die diversen auslösenden Faktoren einer akuten HE Episode verstanden werden (Häussinger und Sies, 2013). Eine ebenfalls entscheidende Bedeutung wird dem membranständigen Gallensalzrezeptor GPBAR1 (*g-protein-coupled bile acid receptor*) beigemessen. Dieser üblicherweise im Gastrointestinaltrakt vorkommende Rezeptor dient im Zentralnervensystem als Neurosteroidrezeptor und zeigte im zerebralen Kortex

zirrhotischer Patienten eine deutliche verringerte Expression (Keitel et al., 2010). Letztendlich führen all diese Prozesse zu einer Beeinträchtigung der Astrozytenfunktion, der glioneuronalen Kommunikation und der synaptischen Plastizität mit der Folge einer Störung zerebraler Neurotransmission und Veränderung oszillatorischer Netzwerke (Kircheis und Haussinger, 2012).

Die mit HE einhergehenden Symptome sind vielseitig und umfassen psychomotorische und sensorische Einschränkungen, kognitive, emotionale, sowie Persönlichkeits- und Bewusstseinsstörungen bis hin zum hepatischen Koma, das häufig letal verläuft (Weissenborn, 2019). Auch veränderte Tag-Nacht-Rhythmen, Schlafprobleme sowie Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit können auftreten (Häussinger, 2004, Mandiga et al., 2020). Wurde bislang von einer potenziellen Reversibilität der verschiedenen Einschränkungen durch HE ausgegangen, so deuten aktuellere Studien darauf hin, dass durchgemachte Episoden manifester HE zumindest partiell persistierende Einschränkungen nach sich ziehen, beispielsweise im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, der Antwort-Inhibierung und des Lernens (Bajaj et al., 2010).

Die HE kann auf unterschiedliche Arten eingeteilt werden. Üblich ist eine Einteilung in sichtbare und verdeckte (*overt* und *covert*) HE, wobei unter verdeckter HE die beiden Stadien HE Grad 0 (Zirrhotiker mit normalen kognitive Funktionen) und minimale HE (*minimal HE*, mHE) zusammengefasst werden (Bajaj et al., 2009). Unter mHE wird eine kognitive Einschränkung ohne klinische Anzeichen einer HE verstanden (Ortiz et al., 2005). Sobald klinische Symptome auftreten, ist eine Einteilung anhand dieser mit Hilfe der *West-Haven* Kriterien in 4 Stadien (HE I, HE II, HE III, HE IV, siehe Tabelle 1) üblich (Weissenborn, 2019). In der klinischen Praxis wird zwecks Vereinfachung häufig von *low-grade* (mHE, HE I, HE II) und *high-grade* HE (HE III, HE IV) gesprochen (Häussinger und Sies, 2013). Zur Detektion einer verdeckten HE, aber auch zur Graduierung sichtbarer Stadien kommen psychometrische Testung, u.a. *Paper-Pencil* und computerbasierte Tests wie das Wiener Testsystem (WTS), sowie die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (*critical flicker frequency*, CFF) zum Einsatz (Bajaj et al., 2009, Kircheis et al., 2007).

Die CFF beschreibt die Frequenz, ab der ein flimmernder Lichtreiz, der mit einer stetig reduzierten Frequenz präsentiert wird, als diskontinuierlich wahrgenommen

wird. Bei Gesunden liegt diese Frequenz in etwa bei 42 Hz, während sie bei HE Patienten niedriger ausfällt und parallel zur Schwere der HE sinkt. Als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten mit einer gesicherten HE dient in dieser Arbeit eine Frequenz von 39 Hz (Kircheis et al., 2002, Kircheis et al., 2014, Sharma et al., 2007). Andere Autoren schlagen hingegen einen Grenzwert von 38 Hz vor (Romero-Gomez et al., 2007). In aktuellen Meta-Analysen zeigte sich, dass die Erhebung der CFF in der Diagnostik der mHE eine hohe Spezifität und eine moderate Sensitivität aufweist. Ihre Nutzung wird aufgrund fehlender sprachlicher Barrieren und ihrer Einfachheit in Durchführung und Interpretation zusätzlich zur Psychometrie empfohlen (Torlot et al., 2013). Ein weiterer Vorteil der CFF ist die Möglichkeit zur feinstufigen und kontinuierlichen Messung, die der HE als sogenanntes Symptomenkontinuum gerechter wird als eine starre Einteilung in Schweregrade (Häussinger, 2004, Bajaj et al., 2009). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine verringerte CFF mit verlangsamten neuronalen Oszillationen insbesondere im visuellen Kortex korreliert (Götz et al., 2013, Butz et al., 2013, Baumgarten et al., 2018).

<i>Stadium</i>	<i>Bewusstsein</i>	<i>Intellekt / Verhalten</i>	<i>Neurologische Befunde</i>
<i>0</i>	Normal	Normal	Normale Untersuchungsbefunde, falls Beeinträchtigungen in psychometrischer Testung: <i>minimal HE</i> (mHE) möglich
<i>I</i>	Mildes Aufmerksamkeitsdefizit	Verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Beeinträchtigung von Additions- und Subtraktionsrechenleistung	Milde <i>Asterixis</i> oder Tremor
<i>II</i>	Lethargie	Desorientierung, unangebrachtes Verhalten	Offensichtliche <i>Asterixis</i> , verwaschene Sprache
<i>III</i>	Somnolenz, erweckbar	Ausgeprägte Desorientierung, bizarres Verhalten	Rigor, Myoklonus, Hyperreflexie
<i>IV</i>	Koma	Koma	Dezerebrationsstarre

Tabelle 1: **West-Haven Kriterien zur klinischen Graduierung der hepatischen Enzephalopathie** (nach Amer et al., 2013).

1.4 Verlangsamte neuronale Oszillationen bei Patienten mit HE

Die pathophysiologischen Prozesse der HE führen zu einer veränderten zerebralen oszillatorischen Aktivität (Kircheis und Haussinger, 2012). Es kommt zu einer Verlangsamung der neuronalen Oszillationen in verschiedenen Domänen (Butz et al., 2013), darunter die visuellen und motorischen Systeme (Timmermann et al., 2008, Kahlbrock et al., 2012, Götz et al., 2013), sowie innerhalb des somatosensorischen Kortex von HE Patienten (May et al., 2014). Aufgrund der globalen Verbreitung dieses Effekts über Frequenzbänder und kortikale Subsysteme hinaus, ist es denkbar, dass es sich bei der Verlangsamung neuronaler Oszillationen um den Schlüsselmechanismus handeln könnte, der die große Vielfalt neuropsychiatrischer Symptome und Verhaltensveränderungen bei Patienten mit HE verursacht (Timmermann et al., 2008, Butz et al., 2013).

Ausgehend von dem in Kapitel 1.3. geschilderten aktuellen pathogenetischen Konzept der HE, kommt es zu einer Störung oszillatorischer Hirnaktivität, die dem Auftreten von neuropsychiatrischen Symptomen vorausgeht (Haussinger und Sies, 2013). Bisher bleibt jedoch unverstanden, wie genau die pathophysiologischen Prozesse auf zellulärer Ebene in Verbindung mit veränderten neuronalen Oszillationen stehen. Eine Beteiligung veränderter Neurotransmission ist plausibel. So wurden für die HE Veränderungen verschiedener Neurotransmitter-Systeme beschrieben, darunter Abnormitäten des Gamma-Aminobutyrat (GABA), sowie des glutamatergen, dopaminergen und serotonergen Systems (Baumgarten et al., 2018, Ochoa-Sanchez and Rose, 2018, Butterworth, 2019). Zuvor konnte bereits bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Parkinson (Brown, 2003, Hammond et al., 2007, Weinberger and Dostrovsky, 2011) oder Schizophrenie (Uhlhaas and Singer, 2006, Gonzalez-Burgos et al., 2010) der enge Zusammenhang zwischen Veränderungen der Neurotransmitter Systeme und oszillatorischer Aktivität gezeigt werden. Besonders Störungen der durch GABA vermittelten neuronalen Inhibition wurden als Faktor in der Pathogenese der HE in Betracht gezogen (Jones et al., 1984, Cauli et al., 2009, Ahboucha, 2011). Anzumerken ist, dass der zugrundeliegende Mechanismus hierbei nicht vollständig verstanden ist (Sergeeva, 2013) und die Veränderungen kontrovers diskutiert werden, wie am Beispiel der unterschiedlichen Inhibition durch GABA in verschiedenen Hirnarealen

ersichtlich wird (Groiss et al., 2019, Hassan et al., 2019). Ein starker Zusammenhang scheint jedoch zwischen dem Einfluss und der Konzentration von GABA im visuellen und motorischen Kortex und der Generierung von *alpha*- und *gamma*-Aktivität zu bestehen (Lorincz et al., 2009, Muthukumaraswamy et al., 2009, Gaetz et al., 2011). Ein Einfluss des GABA-Systems auf die Verlangsamung von Stimulus induzierter *gamma*-Band Aktivität im visuellen Kortex von HE Patienten (Kahlbrock et al., 2012) ist dementsprechend denkbar.

Die Verlangsamung zerebraler Oszillationen wurde für die HE bereits multimodal untersucht, sowohl anhand von evozierten Potenzialen als auch anhand von spontaner Hirnaktivität im Ruhezustand. Bei letzterer ist eine Verlangsamung und Desorganisation des *alpha*-Bands feststellbar, während die Aktivität im niedrigen *theta*-Band Bereich steigt und mit zunehmender Schwere der HE in für metabolische Enzephalopathien typische triphasische Wellen übergeht (Bickford and Butt, 1955, Davies et al., 1990a, Davies et al., 1991, Senzolo et al., 2005). Schreitet die Erkrankung weiter fort dominieren noch langsamere Oszillationen im *delta*-Bereich bis es schließlich zur isoelektrischen Aktivität kommt (Davies et al., 1991, Guerit et al., 2009).

Die HE präsentiert sich auch in Form motorischer Symptome. Neben Koordinationsstörungen kommt es zum Auftreten zweier charakteristischer negativer Myoklonien, dem sogenannten grobschlägigen *flapping tremor* oder *Asterixis*, sowie der feinschlägigen *Mini-Asterixis* (D. Häussinger, 2007, Butz et al., 2014, Agarwal and Baid, 2016). Resultate einer vorherigen MEG Studie deuten darauf hin, dass *Mini-Asterixis* aufgrund eines verlangsamten muskulären Antriebs durch den primären motorischen Kortex (M1) entsteht (Timmermann et al., 2002). Die Koppelung zwischen ZNS und Hand-Muskulatur wurde durch die sogenannte kortiko-muskuläre Kohärenz gemessen. Die stärkste Koppelung konnte im kontralateralen M1 der untersuchten Hand gemessen werden und trat hierbei in der individuellen Frequenz der *Mini-Asterixis* auf, also im Bereich 5 – 12 Hz. Diese abnorm verlangsamte Frequenz trat ausschließlich bei Leberzirrhotikern mit *Mini-Asterixis* auf, während Zirrhotiker ohne dieses Symptom kortiko-muskuläre Kohärenz im *beta*-Frequenzband zwischen 13 – 30 Hz und damit im gleichen Bereich wie gesunde Probanden aufwiesen. Neben der veränderten neuro-muskulären Koppelung bei HE Patienten konnte in einer weiteren Studie auch

eine verlangsamte Koppelung zwischen Thalamus und Motorkortex relativ zu Gesunden gezeigt werden, die sich ebenfalls im Frequenzbereich der *Mini-Asterixis* abspielt und in der Zusammenschau für die Betroffenheit eines gesamten neuronalen Netzwerks mit oszillatorischer Beteiligung spricht (Timmermann et al., 2003).

Auch das sensorische System von HE Patienten, darunter die Domänen des auditorischen, visuellen und somatosensorischen Systems, wurde in einer Vielzahl an Studien eingehend untersucht (Amodio and Gatta, 2005, Montagnese et al., 2004). Ziel dieser Arbeiten war häufig die Entwicklung neuer diagnostischer Hilfsmittel. Beispielsweise wurde somatosensorische Verarbeitung bei Patienten mit HE bereits häufig durch die Messung somatosensorisch evozierter Potenziale (SEP) untersucht. Nach elektrischer Stimulation des *Nervus medianus* trat eine verlängerte Latenz bis zur Spitzenantwort des SEP, sowie Latenzen zwischen einzelnen SEPs in Kombination mit Deformationen bis zum kompletten Verlust einzelner SEP Komponenten auf (Yang et al., 1985, Blauenfeldt et al., 2010). Während diese Studien auf Veränderungen im Verarbeitungsprozess einfacher sensorischer Stimuli hinweisen, wurde die oszillatorische Aktivität dieser Systeme bisher unzureichend untersucht. Kahlbrock et al. (2012) konnten eine verlangsamte oszillatorische Aktivität im *gamma*-Frequenzspektrum bei HE-Patienten beobachten, die durch visuelle Stimuli ausgelöst wurde. May et al. (2014) zeigten eine verlangsamte Spitzenfrequenz im *alpha*-Band innerhalb des primären somatosensorischen Kortex. Untersuchungen im somatosensorischen System speziell im Hinblick auf taktile zeitliche Diskrimination bei Patienten mit HE fehlen allerdings bislang.

1.5 Untersuchung der taktilen zeitlichen Diskrimination

Das in dieser Arbeit verwendete experimentelle Paradigma basiert auf bereits zuvor verwendeten Versionen aus der somatosensorischen Untersuchung gesunder Probanden (Baumgarten et al., 2015, Baumgarten et al., 2016, Baumgarten et al., 2017a, Baumgarten et al., 2017b). Es handelt sich um eine diskontinuierliche taktile Stimulation mit elektrischen Reizen am linken Zeigefinger der Probanden. Zwei dieser Reize werden mit unterschiedlichen zeitlichen Zwischenintervallen, genannt SOAs (*stimulus onset asynchrony*), präsentiert. Diese variieren zwischen 0 ms (entspricht einem einzigen Stimulus) und 400 ms

mit 12 Zwischenschritten. Im Anschluss an jede Stimulation berichteten die Probanden, ob sie den dargebotenen Reiz als eine einzige oder zwei zeitlich getrennte Stimulationen wahrgenommen hatten. Im Gegensatz zu anderen Versuchsparadigmen, die die zeitlichen Intervalle zwischen den Stimuli monoton steigerten (Fiorio et al., 2018) wurde die SOAs in dieser Arbeit vollständig randomisiert präsentiert. Neben der zeitlichen taktilen Wahrnehmung wurde auch die zeitliche visuelle Diskriminationsfähigkeit untersucht. Hierfür wurde für jeden Probanden die individuelle *critical flicker frequency* (CFF) erhoben. Die Untersuchung des zeitlichen visuellen Auflösungsvermögens erfolgte im Vorfeld der somatosensorischen Testung und nicht in einem kombinierten Verfahren wie beispielsweise bei (Bradley et al., 2012).

Bei der Untersuchung der Somatosensorik von HE Patienten kommen einige Störfaktoren in Frage. Häufig treten bei Leberzirrhotikern asymptotische Neuropathien auf (Chaudhry et al., 1999, Hockerstedt et al., 1992). Ein Ausschluss peripherer Nervenschäden ist deswegen durch Verfahren wie sensible Neurographien zu gewährleisten oder durch eine Anpassung des Experiments, wie in dieser Arbeit durch die Bestimmung der individuellen Wahrnehmungsschwelle, auszugleichen. Um einen quantifizierbaren Vergleichswert zu erhalten, der die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit abbildet, wurde in der vorliegenden Arbeit der sogenannte *criticalSOA* etabliert. Dieser für jeden Probanden individuell bestimmte Wert, beschreibt denjenigen SOA, der vom Probanden in 50% der Fälle als eine einzige Stimulation und in den anderen 50% der Fälle als zwei getrennte Stimuli wahrgenommen wurde. Details zum Versuchsparadigma, zur Erhebung der CFF und dem *criticalSOA* sind der aus dieser Arbeit entstandenen Publikation in Kapitel 2 zu entnehmen (Lazar et al., 2018). Neben der reinen Erhebung von Verhaltensdaten wurden während des gesamten Experiments auch MEG Daten der Probanden aufgenommen. Diese Aufzeichnungen ermöglichen eine Analyse der somatosensorischen Prozesse auf zerebraler Ebene und somit die Untersuchung der Verbindung modifizierten Verhaltens mit möglicherweise veränderter oszillatorischer Aktivität.

1.6 Ethikvotum

Die Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (Generalversammlung des Weltärztebundes, 2013) konzipiert und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität im Vorfeld der Datenerhebung genehmigt (Studiennummer 5779R).

1.7 Ziele und Hypothesen der Arbeit

Für Patienten mit HE sind Störungen unterschiedlicher neurologischer Domänen bekannt und ausgiebig untersucht worden. Im Gegensatz zu den Einschränkungen der visuellen und motorischen Modalitäten fehlten bislang systematische wissenschaftliche Untersuchungen möglicher Beeinträchtigungen der taktilen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit.

Unter der Annahme, dass für die diversen neuropsychiatrischen Symptome mit der Verlangsamung zerebraler Oszillationen ein gemeinsamer Schlüsselmechanismus verantwortlich sein könnte und eine solche Verlangsamung auch innerhalb des somatosensorischen Systems nachgewiesen werden konnte, ist auch eine Beeinträchtigung mit der Folge veränderten Verhaltens wahrscheinlich. Als grundsätzliche Überlegung dient hierbei das Modell sogenannter *perceptual cycles*, demzufolge neuronale Oszillationen periodische Wahrnehmungsfenster bilden könnten. Innerhalb des somatosensorischen Systems könnten diese innerhalb des *beta*-Frequenzbands repräsentiert sein (Baumgarten et al., 2015; 2017a). Ziel dieser Arbeit war es, die Beeinträchtigung der taktilen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit auf Verhaltensebene zu untersuchen.

Auf Basis der vorherigen Überlegungen wurden die folgenden drei Hypothesen formuliert und überprüft:

1. *Patienten mit HE weisen eine beeinträchtigte taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit auf und benötigen längere SOAs als gesunde Kontrollprobanden um zwei Stimuli getrennt wahrnehmen zu können.*
2. *Eine zunehmende Beeinträchtigung der somatosensorischen Domäne geht mit einer zunehmenden Beeinträchtigung der visuellen Domäne einher.*
3. *Die Stärke der Beeinträchtigung nimmt mit der Schwere der HE zu.*

Im Rahmen dieser Arbeit soll also die Somatosensorik bei HE Patienten im Hinblick auf taktile zeitliche Diskrimination untersucht werden. Mögliche Veränderungen sollen hierbei im Kontext der Schwere der Erkrankung und der gleichzeitigen Ausprägung visueller Beeinträchtigungen betrachtet werden. Die erhobenen Daten und Resultate auf Verhaltensebene sollen schließlich den Grundstein für weiterführende Untersuchungen auf zerebraler Ebene bilden. Einerseits um die Beeinträchtigungen der HE in der somatosensorischen Domäne genauer zu erfassen, andererseits um generell menschliche Sensorik im Sinne des Modells der *perceptual cycles* zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden während des gesamten Versuchsablauf MEG Daten der Probanden aufgezeichnet. Mit Einsatz des *critical/SOA* soll außerdem ein weiterer Parameter zur Quantifizierung und Graduierung der HE getestet werden, der möglicherweise in Zukunft ähnlich der CFF auch bei der klinischen Diagnostik der HE Verwendung finden könnte.



Impaired Tactile Temporal Discrimination in Patients With Hepatic Encephalopathy

Moritz Lazar¹, Markus Butz¹, Thomas J. Baumgarten^{1,2}, Nur-Deniz Füllenbach³, Markus S. Jördens³, Dieter Häussinger³, Alfons Schnitzler¹ and Joachim Lange^{1*}

¹ Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ² Neuroscience Institute, Langone Medical Center, New York University, New York, NY, United States, ³ Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Gregor Thut,
University of Glasgow,
United Kingdom

Reviewed by:

Julian Keil,
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,
Germany
Andi Wutz,
University of Salzburg, Austria

*Correspondence:

Joachim Lange
joachim.lange@med.uni-
duesseldorf.de

Specialty section:

This article was submitted to
Perception Science,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 03 August 2018

Accepted: 05 October 2018

Published: 30 October 2018

Citation:

Lazar M, Butz M, Baumgarten TJ,
Füllenbach N-D, Jördens MS,
Häussinger D, Schnitzler A and
Lange J (2018) Impaired Tactile
Temporal Discrimination in Patients
With Hepatic Encephalopathy.
Front. Psychol. 9:2059.
doi: 10.3389/fpsyg.2018.02059

The sensory system constantly receives stimuli from the external world. To discriminate two stimuli correctly as two temporally distinct events, the temporal distance or stimulus onset asynchrony (SOA) between the two stimuli has to exceed a specific threshold. If the SOA between two stimuli is shorter than this specific threshold, the two stimuli will be perceptually fused and perceived as one single stimulus. Patients with hepatic encephalopathy (HE) are known to show manifold perceptual impairments, including slowed visual temporal discrimination abilities as measured by the critical flicker frequency (CFF). Here, we hypothesized that HE patients are also impaired in their tactile temporal discrimination abilities and, thus, require a longer SOA between two tactile stimuli to perceive the stimuli as two temporally distinct events. To test this hypothesis, patients with varying grades of HE and age-matched healthy individuals performed a tactile temporal discrimination task. All participants received two tactile stimuli with varying SOA applied to their left index finger and reported how many distinct stimuli they perceived (“1” vs. “2”). HE patients needed a significantly longer SOA (138.0 ± 11.3 ms) between two tactile stimuli to perceive the stimuli as two temporally distinct events than healthy controls (78.6 ± 13.1 ms; $p < 0.01$). In addition, we found that the temporal discrimination ability in the tactile modality correlated positively with the temporal discrimination ability in the visual domain across all participants (i.e., negative correlation between tactile SOA and visual CFF: $r = -0.37$, $p = 0.033$). Our findings provide evidence that temporal tactile perception is substantially impaired in HE patients. In addition, the results suggest that tactile and visual discrimination abilities are affected in HE in parallel. This finding might argue for a common underlying pathophysiological mechanism. We argue that the known global slowing of neuronal oscillations in HE might represent such a common mechanism.

Keywords: behavioral, perception, somatosensory, liver cirrhosis, integration window

INTRODUCTION

The human brain constantly receives multiple signals from external sources through the senses. Precise neuronal processing of these signals and their temporal relationships is crucial for perception and behavior. If two signals arrive with sufficiently long temporal interval between both stimuli (stimulus onset asynchrony, SOA), they are readily perceived as two temporally separate

events. However, the temporal resolution necessary to discriminate the two stimuli is limited and with decreasing SOA, subjects will perceive two stimuli only as one single stimulus with increasing probability. The threshold for which two stimuli can be successfully discriminated is altered in several diseases. For example, patients with motor impairments, such as Parkinson's disease or dystonia, need longer time intervals to perceive two tactile stimuli as two separate events (Antelmi et al., 2017; Lee et al., 2018). This alteration has been assigned to impairments in the basal ganglia, which are believed to play a role in temporal perception (Lacruz et al., 1991; Pastor et al., 2004; Conte et al., 2016). Recent studies in healthy individuals additionally highlighted the role of primary somatosensory cortex (S1) for temporal perception of tactile stimuli (Hannula et al., 2008; Conte et al., 2012; Rocchi et al., 2016). In addition, Baumgarten et al. (2015, 2016) recently showed that neuronal oscillations in S1 correlate with temporal perception of tactile stimuli. Neuronal oscillations in the beta-band (~15–20 Hz) predicted whether subjects perceived one or two stimuli. These studies suggested that neuronal oscillations in the beta-band of S1 form the basis of temporal perception in the tactile domain (Baumgarten et al., 2015, 2017a). In more detail, this model for temporal perception proposes that cycles of neuronal oscillations form temporal windows for neuronal integration of incoming information (see VanRullen, 2016 for a review). If these two stimuli fall into different cycles, they are processed separately and hence perceived as two separate stimuli. Previous studies suggest that in the somatosensory domain these integration windows are reflected in cycles of neuronal oscillations in the beta-band in S1 (Baumgarten et al., 2015, 2017a). Similarly, studies have proposed that such integration windows also exist in the visual modality and for audio-visual integration with cycles of the alpha rhythm (~8–12 Hz) forming the temporal integration windows (e.g., VanRullen et al., 2006; Wutz et al., 2014; Cecere et al., 2015; VanRullen, 2016). These models of temporal perception state that temporal perception is mediated by the length of the cycles of neuronal oscillations. Consequently, if subjects show altered neuronal oscillations, these models would predict altered temporal perception.

In the present study, we studied tactile temporal perception in patients with hepatic encephalopathy (HE). HE patients are known to have slowed oscillatory activity (e.g., Butz et al., 2013) and thus are an ideal model to test the hypothesis that temporal tactile perception is mediated by discrete perceptual cycles in the beta-band. HE is a common complication in patients with liver cirrhosis and can serve as a model for slowed cortical oscillatory activity (Butz et al., 2013). In this patient population, the presence of liver cirrhosis restricts the detoxification function of the liver, which then leads to increased ammonia levels in the blood. The rise in ammonia levels are thought to lead to a low-grade cerebral edema, causing alterations in signal transduction, neurotransmission, and synaptic plasticity (Häussinger and Schliess, 2008; Prakash and Mullen, 2010; Felipo, 2013). Moreover, a slowing of oscillatory activity in visual and motor systems was observed (Timmermann et al., 2008; Kahlbrock et al., 2012; Butz et al., 2013; Götz et al., 2013). Likewise, slowed oscillatory activity was also reported for the

somatosensory cortex of patients with HE (May et al., 2014). In the light of this works, it has been suggested that a global slowing of oscillatory activity spanning across the different cortical subsystems and across the different frequency bands forms a key mechanism underlying altered behavior and neuropsychiatric symptoms occurring in HE patients (Timmermann et al., 2008; Butz et al., 2013). Consequently, HE comprises a great variety of neuropsychiatric symptoms, including cognitive, vigilance, and motor impairments (Häussinger and Sies, 2013). Also the visual temporal perception is impaired in patients with HE, which is represented in a decreased critical flicker frequency (CFF; Kircheis et al., 2002). The CFF is defined as the specific frequency at which a flickering light that is presented with a decreasing frequency is first perceived as a discrete flicker. The CFF serves as an objective clinical parameter to detect and monitor HE. Moreover, decreases in CFF correlated with slowing of neuronal oscillations in the visual cortex (Götz et al., 2013; Baumgarten et al., 2018).

In summary, patients with HE show slowed oscillatory activity and impaired visual temporal perception. Based on the findings that demonstrated slowed oscillatory activity also in somatosensory cortex, we hypothesized in the present study that HE patients should also show impaired tactile temporal perception. We used an established paradigm to test temporal perception of tactile stimuli (Baumgarten et al., 2015, 2016, 2017a,b). Related to the slowed CFF in the visual system, we proposed that HE patients demonstrate slowed temporal perception in the tactile system and thus, need longer SOAs compared to healthy subjects to detect two separate stimuli.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Fifteen healthy controls (CON) and 16 patients (PAT) diagnosed with varying grades of HE due to liver cirrhosis participated in the experiment. Two PAT were excluded from analyses due to exclusively "1" reports regardless of SOA (see below for details). Three additional PAT were excluded from analyses due to unreliable fits of the behavioral data (see below for details). For details on the remaining 11 (14, respectively) PAT and 15 CON see **Table 1**.

Patients were diagnosed with HE by means of clinical assessment in combination with the CFF (see below) and computer psychometry (Vienna test system, Dr. Schuhfried GmbH, Mödling, Austria). Computer psychometry tested for an age corrected skill set of cognitive, motoric, reaction time, and attention competencies.

Patients were categorized in two groups: (1) Minimal HE (labeled mHE), i.e., patients without overt clinical symptoms but lowered CFF and/or deficits in psychometric testing (Kircheis et al., 2002). (2) Manifest HE (labeled HE), i.e., patients with clinically visible symptoms of HE (e.g., tiredness, reduced attention, or flapping tremor), graded as HE1 ($n = 7$) or HE2 ($n = 2$) according to the *West-Haven-Criteria*, which are commonly used to classify patients with overt symptoms into four stages (Ferenzi et al., 2002).

TABLE 1 | Characteristics of patient and control groups.

	Controls	mHE	HE
N (f/m)	15 (5/10)	5 (2/3)	6 (1/5) [9 (2/7)]
Age (y; median (first, third quartile))	65.0 (52.0, 69.8)	57.0 (46.0, 71.3)	64.5 (58.0, 75.0) [66.0 (60.8, 76)]
CFF (Hz; median (first, third quartile))	42.6 (40.5, 43.3)	39.5 (37.6, 40.3)	36.7 (34.7, 37.9) [37.1 (34.7, 37.9)]
Stimulation amplitude (mA, median (first, third quartile))	3.2 (3.0, 4.2)	2.3 (2.0, 3.3)	3.4 (2.8, 3.8) [3.3 (2.7, 3.9)]
Etiology of cirrhosis	–	4 ALC, 1 overlap	4 ALC, 1NASH, 1 HCV, 1 CRYP, 1 NT, 1 AI

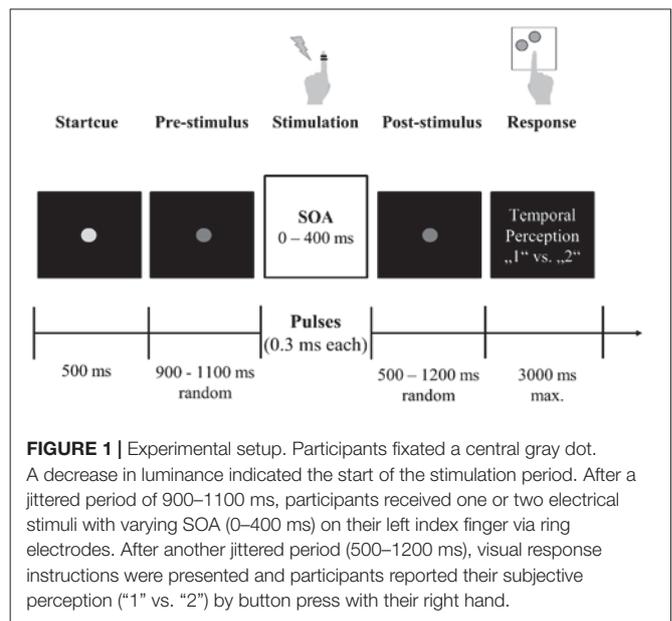
Data are presented for those participants that entered the main analyses (see **Figures 2, 3**) because their behavioral data could be successfully fitted (see **Supplementary Figure S2**). The column HE shows additionally (in square brackets []) the data for all patients that successfully completed the task, e.g., including three patients that did not enter the main analyses due to non-successful fits (see **Supplementary Figures S1, S2C**). mHE, minimal hepatic encephalopathy; HE, manifest hepatic encephalopathy; CFF, critical flicker frequency; ALC, alcoholic; Overlap, overlap syndrome; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; HCV, hepatitis C virus; CRYP, cryptogenic, NT, nutritive toxic; AI, autoimmune hepatitis.

The CFF is typically used to detect patients with HE with a cutoff frequency of 39.0 Hz (Kircheis et al., 2002). In our study, three mHE patients showed a CFF > 39.0 Hz (39.5; 39.6; 42.2 Hz). Despite a CFF > 39.0 Hz, mHE was diagnosed in these patients by their deficits in the psychometric testing (Kircheis et al., 2002). Liver cirrhosis in all patients was confirmed by biopsy or Fibroscan/ARFI.

Exclusion criteria were psychiatric or neurological diseases apart from HE or abuse of alcohol or psychoactive drugs within the last 4 weeks. Also, patients with HE grade 3 or 4 were excluded from the study. All participants reported normal or corrected-to-normal vision and no tactile impairments. All patients were recruited from the Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases of the University Hospital Düsseldorf. All participants gave their written informed consent prior to the experiments. Healthy controls were financially reimbursed, patients received no financial reimbursement. The study was approved by the ethics committee of the University Hospital Düsseldorf (study no. 5779).

Experimental Design and Paradigm

We adapted an established experimental task, which was designed to study tactile temporal perceptual discrimination in healthy humans (Baumgarten et al., 2015, 2016, 2017a,b). Participants were comfortably seated in a dimmed and sound-attenuated room. The start of every trial was signaled by a bright central fixation dot, serving as start cue (duration 500 ms; **Figure 1**). The following prestimulus period (duration randomized between 900 and 1100 ms) was indicated by a decreasing luminance of the cue. Next, the participants received either 1 or 2 short (0.3 ms) electrical pulses, applied by two ring electrodes placed at the distal phalanx of the left index finger. Electrical current was generated by a Stimulus Current Generator (DeMeTec GmbH, Langgöns, Germany). The amplitude of the pulses was adjusted individually to 150% of the subjective individual perception threshold. Subjective reports confirmed that stimulation at this level was clearly felt but below pain thresholds. The electrical pulses were applied with different SOAs ranging from 0 ms (i.e., only one stimulus was applied) to 400 ms with 12 steps in-between (15, 25, 35, 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, and 300 ms). Next, the poststimulus period (duration randomized between 500 and 1200 ms) followed, during which only the fixation dot was visible. Durations of pre- and poststimulus epoch



were randomized in every trial to reduce temporal expectation effects in the prestimulus period and motor preparation effects in the poststimulus period. The poststimulus period was followed by a written instruction, which marked the start of the response window (duration max. 3000 ms). Then, participants reported whether they perceived the stimulation either as 1 single or 2 temporally separated sensations, giving feedback by button-presses with their index or middle finger of the right hand. Button configurations were randomized between participants but kept constant within each individual. If no answer was given after 3000 ms or if participants responded before the instruction text was presented, a warning text appeared and the respective trial was discarded from analysis and repeated at the end of the block. After button press, the next trial started. The experiment was subdivided in blocks. Each block consisted of 50 trials. Between blocks participants had the chance to take a self-paced break of up to 2 min. All 14 SOAs were presented in a pseudo-randomized order. This pseudo-randomized order changed after each presentation of all 14 SOAs. Total duration of the experiment was limited to 30 min. Due to differences in reaction times and length of self-paced breaks this resulted in

a varying total number of 350–450 trials (i.e., 7–9 blocks) per participant. Five patients ended the experiment earlier due to fatigue (duration of recorded data: ~10–25 min, resulting in 100–300 trials). All controls finished the entire 30 min period.

Stimulus presentation was controlled using Presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, NY, United States). Each participant received instructions of the task but remained naïve to the purpose of the experiment and the different SOAs used. Standardized instructions on the task were given prior to the start of the experiment in form of an information sheet and verbal instructions, as well as in form of written instructions presented on screen. After instructions were given and before recording, every participant underwent a training phase of ~5 min containing all possible SOAs to familiarize participants with the paradigm. Except the aforementioned warning text no further feedback was given during the actual test. Instructions and visual stimuli were presented via a projector on the backside of a translucent screen with a 60 Hz refresh rate positioned 60 cm in front of the participants.

Simultaneously to the behavioral study, we recorded neuronal activity with magnetoencephalography (MEG). The MEG data will be analyzed in future studies, in the present study we solely focus on the analysis of the behavioral data.

Psychometric Fitting Function

As a measure for evaluating the individual tactile temporal discrimination abilities of each participant, we calculated the criticalSOA. The criticalSOA defines the specific SOA for which participants theoretically should exhibit a balanced response distribution (i.e., an equal amount of responses indicating a perception of one single stimulus and responses indicating two separate stimuli; Cecere et al., 2015; Baumgarten et al., 2017b). To account for potential lapse rates and response biases, we defined the criticalSOA as the SOA for which response rates reached the individual mean between the minimum and maximum mean response (**Supplementary Figure S2**).

To determine the criticalSOA of each participant, we fitted a sigmoid function to the individual raw behavioral data (Baumgarten et al., 2017b). Fitting procedure was conducted using the Palamedes toolbox for Matlab (Prins and Kingdom, 2009). As the independent variable we chose the SOAs (0, 15, 25, 35, 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, and 400 ms), whereas the average stimulus perception (averaged across trials, ranging from 1 to 2) at each SOA was chosen as the dependent variable. The fitting algorithm estimated four parameters of the logistic function: threshold, slope, guess rate, and lapse rate. We estimated the goodness of fit by computing the deviance and corresponding *p*-values. Only *p*-values >0.05 were estimated as a reliable fit of the experimental data and therefore included in further analysis (**Supplementary Figure S2**; Baumgarten et al., 2017b). For three PAT no reliable fit could be determined (**Supplementary Figure S2C**).

Critical Flicker Frequency

The CFF is defined as the specific frequency at which a flickering light that is presented with a decreasing frequency is first perceived as a discrete flicker as opposed to a continuous light

(Kircheis et al., 2002). The CFF was shown to be decreased in patients even with mild forms of HE, with a critical cut-off frequency of 39 Hz separating patients with HE from healthy controls (Kircheis et al., 2014; Barone et al., 2018).

Critical flicker frequency was assessed by an experienced psychologist (NDF) using the HEPAtorm™-Analyzer (NEVObab, Maierhöfen, Germany) on the day of the tactile temporal perceptual discrimination task before experimental testing took place. The CFF was determined by presenting a flickering small red dot foveally with a starting frequency of 60 Hz. At this frequency, the flickering dot is always perceived as a constant light. Next, the frequency was decreased and subjects responded by button press as soon as they perceived the light as flickering. After standardized verbal instruction and a short training period, the CFF value was determined eight times per participant and the average value was taken as the individual CFF (see also Kircheis et al., 2002, 2014).

Correlation Analysis, Effect Sizes, and Statistics

To test for significant differences in CFF, age, and electrical stimulation amplitudes between the three groups (controls, mHE, HE), we applied non-parametric Kruskal–Wallis tests. For *post hoc* pairwise comparisons and to test whether the criticalSOA differed across groups (CON and PAT; mHE, and HE), non-parametric Mann–Whitney *U*-tests were applied. From the resulting *z*-values effect sizes (*r*) were calculated:

$$r = \text{abs}\left(\frac{z}{\sqrt{N}}\right)$$

with *N* denoting the sample size (Fritz et al., 2012).

To analyze a potential correlation between the criticalSOA and the CFF, we computed the one-sided Pearson partial correlation coefficient between criticalSOA and CFF, controlling for age as a covariant, since the CFF is known to correlate with age (Kircheis et al., 2014). Additionally, we computed Pearson correlation coefficients within each group (controls and patients). 95% confidence intervals were estimated using bootstrapping approach (1000 repetitions). Correlation analysis was conducted in SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY, United States).

All other statistical analyses were conducted in Matlab (Mathworks, Natick, MA, United States).

RESULTS

The following statistical tests are performed on only those 15 controls and 11 patients (5 mHE and 6 HE) that finally were included in the analyses (see section “Materials and Methods” and below for details on exclusion criteria).

A Kruskal–Wallis test revealed highly significant differences between groups (controls, mHE, HE, see **Table 1**) for the CFF [$\chi^2(2) = 14.83$, $p = 0.0006$]. *Post hoc* Mann–Whitney *U*-tests showed that the CFF significantly differed between controls and mHE ($z = 2.36$, $p = 0.009$; effect size $r = 0.53$), between controls and HE ($z = 3.31$, $p = 0.0005$; $r = 0.51$), and between mHE and HE ($z = 1.83$, $p = 0.03$; $r = 0.55$).

No significant differences between groups were found for age [$\chi^2(2) = 1.14$, $p = 0.57$; pairwise comparisons: all $p > 0.37$, $r \leq 0.25$] and amplitude of the electrical stimulation [$\chi^2(2) = 2.94$, $p = 0.23$; pairwise comparisons: all $p > 0.08$, $r \leq 0.40$].

Behavioral Results and Fitting Procedure

Participants received one or two short electrical pulses with varying stimulus onset asynchronies (SOAs) to their left index finger (Figure 1). In a two-alternative forced choice tactile temporal discrimination task, they reported their subjective perception of the stimulation (“1” vs. “2” stimuli).

On average, for both groups (PAT and CON) mean perception rates increased with increasing SOA (Figure 2A). To quantify the individual temporal discrimination abilities, we fitted a sigmoid function to the individual behavioral data and estimated from this curve the criticalSOA (see section “Materials and Methods” and Supplementary Figures S2A,B for details). Three patients (2 HE1 and 1 HE2) had to be excluded from further analysis due to unreliable fits (Supplementary Figure S2C). Supplementary Figure S1 illustrates the corresponding behavioral data with these three individuals excluded. Notably, these three patients exhibited low overall perception rates not reaching mean perception of 1.5 even for largest SOAs. In addition, two additional patients had been excluded from all analyses because they always responded “1,” regardless of SOA. Of these five patients, four belonged to the HE-group and only one belonged to the mHE-group.

Averaged across individuals, the median criticalSOA was 96.8 ms (first quartile; 31.4 ms, third quartile: 124.1 ms) for the CON group and 154.4 ms (first quartile; 103.5 ms, third quartile: 169.3 ms) for the PAT group (Figure 2B). Statistical analysis revealed a highly significant difference between both groups ($z = 2.60$, $p = 0.005$, $r = 0.51$). Additionally, we split the PAT group into mHE and HE patients and tested whether criticalSOAs differed between these groups. No significant difference was found between these groups ($z = 0.46$, $p = 0.68$, $r = 0.14$).

Correlation of CriticalSOA and CFF

Correlation analysis revealed a significant negative linear relationship between CFF and criticalSOA, corrected for age ($r = -0.37$, 95% confidence intervals: $[-0.69, -0.05]$, $N = 26$, $p = 0.033$, Figure 3). That is, decreasing CFF is associated with increasing criticalSOA. This result indicates a positive correlation between visual and tactile temporal discrimination abilities.

Additionally, we computed correlation coefficients between CFF and criticalSOA, corrected for age, within each group (controls and patients). We did not find significant correlations for the group controls ($r = 0.15$, 95% CI: $[-0.47, 0.64]$, $N = 15$, $p = 0.62$) nor for the group patients ($r = -0.08$, CI: $[-0.75, 0.66]$, $N = 11$, $p = 0.83$).

DISCUSSION

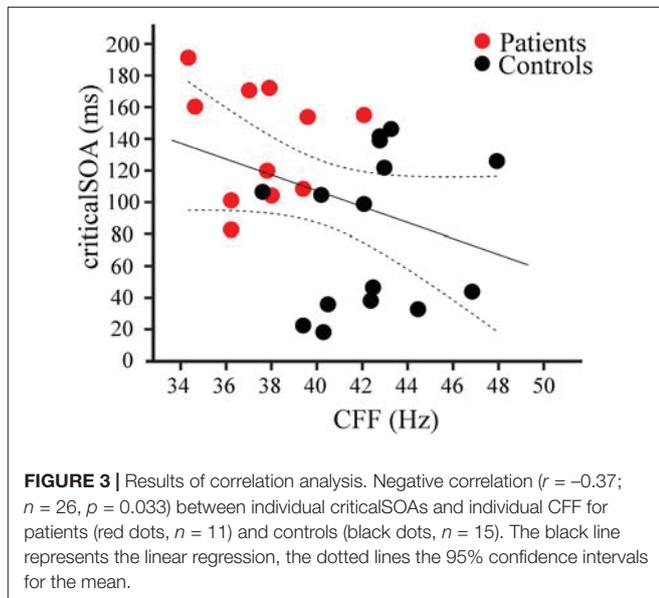
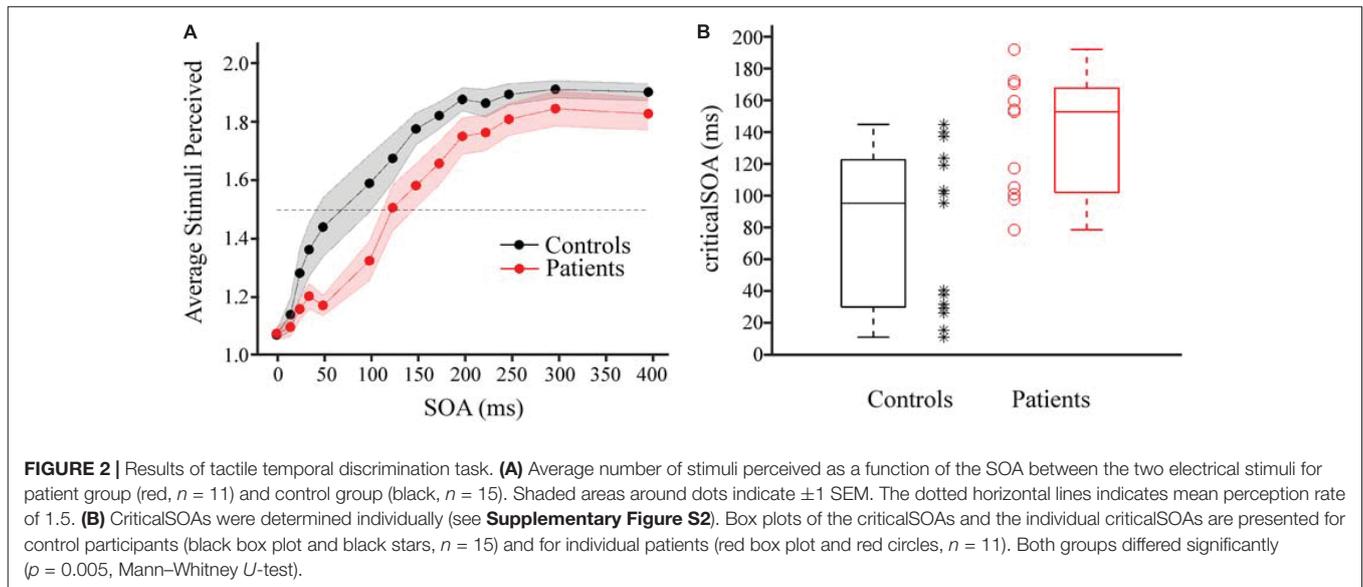
In this study, we investigated the hypothesis that tactile temporal discrimination is impaired in patients with HE. To this end, HE

patients and healthy controls received two subsequent electrical stimuli to their index finger with varying SOAs and had to report their subjective perception (“1” vs. “2” stimuli). We found that the SOA for which participants perceived the two stimuli as “2” in 50% of all trials and as “1” in the remaining 50% of all trials (denoted “criticalSOA”) was significantly prolonged in HE patients compared to healthy controls. The effect size of $r = 0.51$ indicates a strong effect (Fritz et al., 2012). In addition, we found that across all participants the criticalSOA correlated negatively with the CFF.

Patients with HE are known to reveal impairments in their visual temporal discrimination abilities. In particular, the CFF is slowed in HE patients compared to healthy participants and the CFF decreases with increasing severity of HE (Romero-Gómez et al., 2007; Torlot et al., 2013; Kircheis et al., 2014). Our results demonstrate that this disease-related impairment does also span the somatosensory modality, and particularly the temporal discrimination of tactile stimuli. This finding tallies with early work showing both sensory impairments on the behavioral level in HE (Brenner et al., 2015) and slowing of cortical oscillatory activity within the somatosensory system in this patient population (May et al., 2014). Moreover, the correlation of CFF and criticalSOA implies that the severity of the impairment of tactile temporal perception parallels the impairments of visual temporal perception. This implies a progression according to the clinical severity of HE.

We did not find a significant difference between the mHE group and the HE group. It should be noted, however, that five patients had to be excluded from analyses: either due to exclusive “1” reports or due to unreliable fits (with average perception < 1.5 for the highest SOA, see Supplementary Figure S2C). Of these five patients, four belonged to the HE-group and only one belonged to the mHE-group. Thus, the non-significant result might partially be due to exclusion of the most severely impaired participants. In addition, both patients with the most severe HE (graded as HE2) were also strongly impaired in their tactile temporal perception so that they just reached an average perception of 1.0 (patient excluded from analysis) and 1.3 for the highest SOA. Despite the non-significant difference of the criticalSOA between mHE and HE groups, these results argue in favor of increased impairments in tactile temporal discrimination with increasing disease severity. Moreover, these results may reflect that the pathological mechanism underlying impaired tactile temporal perception already occurs in initial mild forms of HE. Other studies reported that mHE and HE groups significantly differ in terms of CFF (e.g., Kircheis et al., 2002; Oeltzschner et al., 2015). The most likely reason for the lack of difference might be the comparably small sample size especially in the HE2 group. For future studies in addition to increasing the number of severely impaired patients, we might also refine the parameters to differentiate between patient groups, e.g., by increasing duration of the SOAs further, so that also the most strongly impaired patients might be included.

One possible concern might be that our paradigm cannot differentiate whether the prolonged SOAs are caused by impairments on the sensory, decisional, or cognitive level. That is, patients’ prolonged SOAs might be due to impaired perceptual



abilities, due to altered processes in the decision process (e.g., shifted decision criterions; see, e.g., Iemi et al., 2016; Limbach and Corballis, 2016) or cognitive impairments (patients simply did not understand the task). Notably, this concern would equally hold for the CFF. For example, the result that some patients predominantly reported “1” even for the largest SOA might be due to the fact that their criticalSOA was larger than 400 ms, or they had a strong bias toward reporting “1” or they did not understand the task and simply always pressed the “1” button. If patients did not understand the task, however, they might with equal probability have pressed always the “2” button, especially as the response buttons were counterbalanced across participants. A response pattern of always “2,” however, was never reported, speaking against impairment on a purely cognitive level. Also,

some patients verbally reported after the experiment that they indeed simply always felt “1,” which might argue for a process on sensory rather than decisional level. Future studies are needed both in the visual and tactile modality to further elucidate the level of the impairments.

The correlation between impairments in visual (CFF) and tactile temporal discrimination (criticalSOA) suggests a common underlying mechanism across modalities. Recent studies proposed that temporal perception relies on discrete “perceptual cycles” mediated by cycles of neuronal oscillations (Baumgarten et al., 2015, 2017a; Cecere et al., 2015; VanRullen, 2016). These models postulate a cycle of a neuronal oscillation as the basic unit of temporal stimulus processing and perception. Two stimuli can only be perceptually distinguished if they fall into two separate cycles of a neuronal oscillation, while they will be perceptually fused to a single sensation if both stimuli fall within one cycle. Several studies have demonstrated that HE patients show slowed oscillatory activity in sensorimotor, visual, and somatosensory areas (Kullmann et al., 2001; Olesen et al., 2011; Butz et al., 2013; Götz et al., 2013; May et al., 2014; Baumgarten et al., 2018). According to the model of perceptual cycles, for slower oscillations, two stimuli are more likely to fall into one cycle. Thus, these patients should need longer SOAs to successfully discriminate two stimuli. Our results confirm this prediction on a behavioral level. In addition, studies found a correlation between parieto-occipital alpha oscillations and visual discrimination abilities (Götz et al., 2013; Baumgarten et al., 2018). To date, the direct mechanistic link between slowed somatosensory neuronal oscillations and impaired tactile temporal discrimination, however, is missing. Thus, it remains unclear whether similar pathophysiological processes underlie impaired visual and tactile discrimination. We did not find, however, significant correlations between CFF and criticalSOA within groups (patients and controls). This might be due to the low number of subjects entering the separate groups. On the other hand, for both groups, the

correlation coefficient was close to zero, indicating that the correlation across all participants is mainly mediated by the groups. Similarly, Baumgarten et al. (2018) reported a significant correlation between CFF and alpha frequencies in visual cortex. This correlation was significant only across groups (HE patients and controls), but not within groups. These results indicate that correlations do not primarily rely on individual differences in CFF and criticalSOA. The individual measures might be too noisy or variable and reliable correlations can be detected only when taking larger intervals of the CFF and criticalSOA into account, i.e., by pooling controls and patients. Future analysis of the MEG data might provide further insights whether slowed neuronal oscillations represent the pathophysiological mechanisms underlying impaired tactile temporal discrimination in HE and linking it to visual impairments.

In addition to differences in prestimulus ongoing neuronal oscillations, also peri- or poststimulus effects might account for our results. For example, peri- or poststimulus phase resets might reset temporal integration windows (Wutz et al., 2014; Baumgarten et al., 2017a). In this view, stronger phase resets in controls compared to patients might lead to more consistent resets of integration windows and thus higher precision for temporal perception of subsequent stimuli. Again, future analysis of the MEG data might provide further insights in the neuronal mechanisms.

An alternative explanation for the impaired tactile temporal discrimination abilities might be found in the power of somatosensory alpha oscillations. Previous studies in healthy individuals reported that tactile temporal discrimination abilities correlate with prestimulus power of alpha oscillation (~8–12 Hz) in somatosensory cortex, with higher alpha power leading to more “1” reports (Jones et al., 2010; Lange et al., 2012; Baumgarten et al., 2016; Craddock et al., 2017). Other studies suggested that alpha power modulates the decision criterion, with high alpha power biasing decisions to “missing” stimuli (Iemi et al., 2016; Limbach and Corballis, 2016). Increased power of alpha oscillations in HE patients might thus lead to more “1” reports. Indeed, some studies reported increased alpha power in HE patients, either in resting state activity in visual cortex (Götz et al., 2013) or in poststimulus activity in somatosensory cortex (May et al., 2014). However, none of the studies has linked somatosensory alpha power to tactile temporal perception in HE patients so far. Again, future analysis of the MEG data might help to disentangle the underlying pathophysiological mechanisms which might consist of one of the previous or a combination of both explanations.

Finally, it has been shown in numerous studies that attention influences perception. It seems therefore likely that attention also influences temporal perception. In fact, attention has been shown to rhythmically modulate perception and behavior (Landau and Fries, 2012; Song et al., 2014). In line with the abovementioned connection between temporal perception and oscillatory activity, several studies suggest that attention modulates neuronal oscillations (e.g., Calderone et al., 2014; Landau et al., 2015). However, in our present study, we did not explicitly modulate attention. In addition, HE patients seem to be specifically impaired in their visual and tactile temporal

perception. Other perceptual abilities that are also affected by attention modulations seem less affected by HE. In sum, while we cannot exclude an influence of attention on our results, it seems unlikely to us that the impaired tactile temporal perception can be explained by attention alone.

In summary, we found that HE patients are significantly impaired in their tactile temporal discrimination abilities compared to a healthy control group. HE patients required a longer SOA between two tactile stimuli to veridically perceive them as two temporally separate events. To the best of our knowledge, this is the first study to extend findings of impairments of temporal perception in HE patients to the somatosensory domain. These behavioral results are in line with a model of discrete tactile temporal perception (Baumgarten et al., 2015, 2017a). Furthermore, we found that tactile temporal perception correlated with visual temporal perception, arguing for a global impairment in HE affecting the different sub-systems in parallel. While the behavioral results confirm predictions from previous models, further neuroscientific studies are needed to unravel the pathophysiological mechanisms underlying the impaired tactile temporal perception in patients with HE.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MB, TB, AS, and JL conceived the study. MB, TB, and JL designed the study. ML, TB, and JL collected the data. ML and JL analyzed the data and drafted the manuscript. N-DF and MJ recruited, tested, and categorized the patients. All authors critically revised the draft and approved the final version.

FUNDING

This work was supported by the German Research Foundation (DFG, SFB 974, Project B07). ML was supported by a scholarship of the Integrated Research Training Group (iGK) of the SFB 974. TB has received funding from the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement number 795998 (MSCA-IF-GF).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2018.02059/full#supplementary-material>

FIGURE S1 | Same as **Figure 2A**, but including the patients for which the data could not be fitted (see **Supplementary Figure S2C**; controls: $n = 15$; patients: $n = 14$).

FIGURE S2 | Results of the fitting procedure. **(A)** Psychometric functions were fitted to the individual mean responses as a function of SOA for the control group. Black horizontal lines indicate the criticalSOA, black vertical lines the corresponding SOA. **(B)** Same as panel **(A)**, but now for the patient group. **(C)** Individual mean responses for three individual patients for which the data could not be reliably fitted. These subjects were excluded from analyses and **Figures 2, 3**, but included in **Supplementary Figure S1**.

REFERENCES

- Antelmi, E., Erro, R., Rocchi, L., Liguori, R., Tinazzi, M., Di Stasio, F., et al. (2017). Neurophysiological correlates of abnormal somatosensory temporal discrimination in dystonia. *Mov. Disord.* 32, 141–148. doi: 10.1002/mds.26804
- Barone, M., Shahini, E., Iannone, A., Viggiani, M. T., Corvace, V., Principi, M., et al. (2018). Critical flicker frequency test predicts overt hepatic encephalopathy and survival in patients with liver cirrhosis. *Dig. Liver Dis.* 50, 496–500. doi: 10.1016/j.dld.2018.01.133
- Baumgarten, T. J., Königs, S., Schnitzler, A., and Lange, J. (2017a). Subliminal stimuli modulate somatosensory perception rhythmically and provide evidence for discrete perception. *Sci. Rep.* 7:43937. doi: 10.1038/srep43937
- Baumgarten, T. J., Schnitzler, A., and Lange, J. (2017b). Beyond the peak–tactile temporal discrimination does not correlate with individual peak frequencies in somatosensory cortex. *Front. Psychol.* 8:421. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00421
- Baumgarten, T. J., Neugebauer, J., Oeltzschner, G., Füllenbach, N.-D., Kircheis, G., Häussinger, D., et al. (2018). Connecting occipital alpha band peak frequency, visual temporal resolution, and occipital GABA levels in healthy participants and hepatic encephalopathy Patients. *Neuroimage Clin.* 20, 347–356. doi: 10.1016/j.nicl.2018.08.013
- Baumgarten, T. J., Schnitzler, A., and Lange, J. (2015). Beta oscillations define discrete perceptual cycles in the somatosensory domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 12187–12192. doi: 10.1073/pnas.1501438112
- Baumgarten, T. J., Schnitzler, A., and Lange, J. (2016). Prestimulus alpha power influences tactile temporal perceptual discrimination and confidence in decisions. *Cereb. Cortex* 26, 891–903. doi: 10.1093/cercor/bhu247
- Brenner, M., Butz, M., May, E. S., Kahlbrock, N., Kircheis, G., Häussinger, D., et al. (2015). Patients with manifest hepatic encephalopathy can reveal impaired thermal perception. *Acta Neurol. Scand.* 132, 156–163. doi: 10.1111/ane.12376
- Butz, M., May, E. S., Häussinger, D., and Schnitzler, A. (2013). The slowed brain: cortical oscillatory activity in hepatic encephalopathy. *Arch. Biochem. Biophys.* 536, 197–203. doi: 10.1016/j.abb.2013.04.004
- Calderone, D. J., Lakatos, P., Butler, P. D., and Castellanos, F. X. (2014). Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention. *Trends Cogn. Sci.* 18, 300–309. doi: 10.1016/j.tics.2014.02.005
- Cecere, R., Rees, G., and Romei, V. (2015). Individual differences in alpha frequency drive crossmodal illusory perception. *Curr. Biol.* 25, 231–235. doi: 10.1016/j.cub.2014.11.034
- Conte, A., Leodori, G., Ferrazzano, G., De Bartolo, M. I., Manzo, N., Fabbrini, G., et al. (2016). Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity and duration. *Clin. Neurophysiol.* 127, 2985–2989. doi: 10.1016/j.clinph.2016.06.026
- Conte, A., Rocchi, L., Nardella, A., Dispenza, S., Scontrini, A., Khan, N., et al. (2012). Theta-burst stimulation-induced plasticity over primary somatosensory cortex changes somatosensory temporal discrimination in healthy humans. *PLoS One* 7:e32979. doi: 10.1371/journal.pone.0032979
- Craddock, M., Poliakoff, E., El-dereby, W., Klepousniotou, E., and Lloyd, D. M. (2017). Pre-stimulus alpha oscillations over somatosensory cortex predict tactile misperceptions. *Neuropsychologia* 96, 9–18. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.12.030
- Felipo, V. (2013). Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. *Nat. Rev. Neurosci.* 14:851. doi: 10.1038/nrn3587
- Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., and Blei, A. T. (2002). Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology. Vienna, 1998. *Hepatology* 35, 716–721. doi: 10.1053/jhep.2002.31250
- Fritz, C. O., Morris, P. E., and Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J. Exp. Psychol.* 141:2. doi: 10.1037/a0024338
- Götz, T., Huonker, R., Kranczioch, C., Reuken, P., Witte, O. W., Günther, A., et al. (2013). Impaired evoked and resting-state brain oscillations in patients with liver cirrhosis as revealed by magnetoencephalography. *NeuroImage* 2, 873–882. doi: 10.1016/j.nicl.2013.06.003
- Hannula, H., Neuvonen, T., Savolainen, P., Tukiainen, T., Salonen, O., Carlson, S., et al. (2008). Navigated transcranial magnetic stimulation of the primary somatosensory cortex impairs perceptual processing of tactile temporal discrimination. *Neurosci. Lett.* 437, 144–147. doi: 10.1016/j.neulet.2008.03.093
- Häussinger, D., and Schliess, F. (2008). Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 57, 1156–1165. doi: 10.1136/gut.2007.122176
- Häussinger, D., and Sies, H. (2013). Hepatic encephalopathy: clinical aspects and pathogenetic concept. *Arch. Biochem. Biophys.* 536, 97–100. doi: 10.1016/j.abb.2013.04.013
- Iemi, L., Chaumon, M., Crouzet, S. M., and Busch, N. A. (2016). Spontaneous neural oscillations bias perception by modulating baseline excitability. *J. Neurosci.* 37, 807–819. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1432-16.2016
- Jones, S. R., Kerr, C. E., Wan, Q., Pritchett, D. L., Hämäläinen, M., and Moore, C. I. (2010). Cued spatial attention drives functionally relevant modulation of the Mu rhythm in primary somatosensory cortex. *J. Neurosci.* 30, 13760–13765. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2969-10.2010
- Kahlbrock, N., Butz, M., May, E. S., Brenner, M., Kircheis, G., Häussinger, D., et al. (2012). Lowered frequency and impaired modulation of gamma band oscillations in a bimodal attention task are associated with reduced critical flicker frequency. *NeuroImage* 61, 216–227. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.063
- Kircheis, G., Hilger, N., and Häussinger, D. (2014). Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 146, 961–969. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.026
- Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., and Häussinger, D. (2002). Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 35, 357–366. doi: 10.1053/jhep.2002.30957
- Kullmann, F., Hollerbach, S., Lock, G., Holstege, A., Dierks, T., and Schölmerich, J. (2001). Brain electrical activity mapping of EEG for the diagnosis of (sub) clinical hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 513–522. doi: 10.1097/00042737-200105000-00009
- Lacruz, F., Artieda, J., Pastor, M. A., and Obeso, J. A. (1991). The anatomical basis of somesthetic temporal discrimination in humans. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54, 1077–1081. doi: 10.1136/jnnp.54.12.1077
- Landau, A. N., and Fries, P. (2012). Attention samples stimuli rhythmically. *Curr. Biol.* 22, 1000–1004. doi: 10.1016/j.cub.2012.03.054
- Landau, A. N., Schreyer, H. M., van Pelt, S., and Fries, P. (2015). Distributed attention is implemented through theta-rhythmic gamma modulation. *Curr. Biol.* 25, 2332–2337. doi: 10.1016/j.cub.2015.07.048
- Lange, J., Halacz, J., van Dijk, H., Kahlbrock, N., and Schnitzler, A. (2012). Fluctuations of prestimulus oscillatory power predict subjective perception of tactile simultaneity. *Cereb. Cortex* 22, 2564–2574. doi: 10.1093/cercor/bhr329
- Lee, M. S., Lee, M. J., Conte, A., and Berardelli, A. (2018). Abnormal somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease: pathophysiological correlates and role in motor control deficits. *Clin. Neurophysiol.* 129, 442–447. doi: 10.1016/j.clinph.2017.11.022
- Limbach, K., and Corballis, P. M. (2016). Prestimulus alpha power influences response criterion in a detection task. *Psychophysiology* 53, 1154–1164. doi: 10.1111/psyp.12666
- May, E. S., Butz, M., Kahlbrock, N., Brenner, M., Hoogenboom, N., Kircheis, G., et al. (2014). Hepatic encephalopathy is associated with slowed and delayed stimulus-associated somatosensory alpha activity. *Clin. Neurophysiol.* 125, 2427–2435. doi: 10.1016/j.clinph.2014.03.018
- Oeltzschner, G., Butz, M., Baumgarten, T. J., Hoogenboom, N., Wittsack, H.-J., and Schnitzler, A. (2015). Low visual cortex GABA levels in hepatic encephalopathy: links to blood ammonia, critical flicker frequency, and brain osmolytes. *Metab. Brain Dis.* 30, 1429–1438. doi: 10.1007/s11011-015-9729-2
- Olesen, S. S., Graversen, C., Hansen, T. M., Blauenfeldt, R. A., Hansen, J. B., Steimle, K., et al. (2011). Spectral and dynamic electroencephalogram abnormalities are correlated to psychometric test performance in hepatic encephalopathy. *Scand. J. Gastroenterol.* 46, 988–996. doi: 10.3109/00365521.2011.579160
- Pastor, M. A., Day, B. L., Macaluso, E., Friston, K. J., and Frackowiak, R. S. J. (2004). The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J. Neurosci.* 24, 2585–2591. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4210-03.2004
- Prakash, R., and Mullen, K. D. (2010). Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 515–525. doi: 10.1038/nrgastro.2010.116
- Prins, N., and Kingdom, F. A. A. (2009). *Palamedes: Matlab Routines for Analyzing Psychophysical Data*. Available at: <http://www.palamedestoolbox.org>

- Rocchi, L., Casula, E., Tocco, P., Berardelli, A., and Rothwell, J. (2016). Somatosensory temporal discrimination threshold involves inhibitory mechanisms in the primary somatosensory area. *J. Neurosci.* 36, 325–335. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2008-15.2016
- Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., Del Olmo, J. A., Ramírez, M., Rey, R., et al. (2007). Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 45, 879–885. doi: 10.1002/hep.21586
- Song, K., Meng, M., Chen, L., Zhou, K., and Luo, H. (2014). Behavioral oscillations in attention: rhythmic α pulses mediated through θ band. *J. Neurosci.* 34, 4837–4844. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4856-13.2014
- Timmermann, L., Butz, M., Gross, J., Ploner, M., Südmeyer, M., Kircheis, G., et al. (2008). Impaired cerebral oscillatory processing in hepatic encephalopathy. *Clin. Neurophysiol.* 119, 265–272. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.138
- Torlot, F. J., McPhail, M. J. W., and Taylor-Robinson, S. D. (2013). Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 37, 527–536. doi: 10.1111/apt.12199
- VanRullen, R. (2016). Perceptual cycles. *Trends Cogn. Sci.* 20, 723–735. doi: 10.1016/j.tics.2016.07.006
- VanRullen, R., Reddy, L., and Koch, C. (2006). The continuous wagon wheel illusion is associated with changes in electroencephalogram power at approximately 13 Hz. *J. Neurosci.* 26, 502–507. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4654-05.2006
- Wutz, A., Weisz, N., Braun, C., and Melcher, D. (2014). Temporal windows in visual processing: “prestimulus brain state” and “poststimulus phase reset” segregate visual transients on different temporal scales. *J. Neurosci.* 34, 1554–1565. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3187-13.2014

Conflict of Interest Statement: DH belongs to a group of patent holders for the HEPAtorm™-Analyzer (device determining the critical flicker frequency).

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Lazar, Butz, Baumgarten, Füllenbach, Jördens, Häussinger, Schnitzler and Lange. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

3. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit von Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (HE) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Unter der Kenntnis, dass die zeitliche Diskriminationsfähigkeit im visuellen System von HE Patienten beeinträchtigt ist, wurde ein ähnlicher Effekt im somatosensorischen System erwartet. Es konnte eine verminderte taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit bei HE Patienten gezeigt werden, wobei der mediane *criticalSOA* bei Patienten mit 154,4 ms (erstes Quartil: 103,5 ms, drittes Quartil: 169,3 ms) im Vergleich zu dem gesunden Probanden mit 96,8 ms (erstes Quartil: 31,4 ms, drittes Quartil: 124,1 ms) signifikant verlängert ist ($z = 2,60$, $p = 0,005$, $r = 0,51$ Effektstärke nach Cohen). Darüber hinaus besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen *criticalSOA* und *critical flicker frequency* (CFF) in der Gesamtauswertung aller Probanden ($r = -0,37$, $p < 0,033$). Eine Verlängerung des *criticalSOA* geht also mit einer verringerten CFF einher. Diese Ergebnisse zeigen erstmals eine Beeinträchtigung taktile zeitlicher Diskriminationsfähigkeit bei HE Patienten, die außerdem mit der Schwere der Beeinträchtigung des visuellen Systems korreliert.

3.1 Beeinträchtigte taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit auf Verhaltensebene

Zur Untersuchung der ersten Hypothese der Arbeit wurde die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit untersucht. Als Maß für die Beeinträchtigung wurde in dieser Arbeit der sogenannte *criticalSOA* ermittelt. Gemeint ist hiermit ein physikalisch identischer Reiz, in diesem Fall der konstante zeitliche Abstand zwischen zwei taktilen Reizen, der in 50% der Versuchsdurchläufe als eine einzelne Stimulation und in den anderen 50% als zwei getrennte Stimulationen wahrgenommen wird. Dieser Wert entspricht der theoretischen Antwortrate von 1,5 – also dem arithmetischen Mittelwert der beiden Antwortmöglichkeiten „1“ und „2“. Um dem möglichen Auftreten eines individuellen Antwortbias entgegen zu wirken, wurde in dieser Arbeit der *criticalSOA* als jeweiliger Mittelwert zwischen minimaler und maximaler Antwortrate der einzelnen Probanden definiert. Details sind dem Methodenteil der zu dieser Arbeit gehörenden Publikation zu entnehmen (Lazar et al., 2018). Es konnte gezeigt werden, dass der mediane *criticalSOA* bei

Patienten mit HE gegenüber Gesunden signifikant verlängert ist und somit die erste Hypothese bestätigt werden. Die hierbei aus dem durchgeführten Mann-Whitney-U Test ermittelte Effektgröße beläuft sich auf $r = 0,51$ und deutet somit auf einen starken Effekt hin (Cohen, 1988, Fritz et al., 2012).

Darüber hinaus konnte eine negative Korrelation von *critical*/SOA und CFF festgestellt werden, also eine Verlängerung des *critical*/SOA bei Verlangsamung der CFF. Die CFF kann als Maß für das zeitliche Auflösungsvermögen innerhalb des visuellen Systems analog zum *critical*/SOA im somatosensorischen System verstanden werden. Es ist bekannt, dass HE Patienten Beeinträchtigungen ihrer visuellen zeitlichen Diskriminationsvermögen aufweisen. Im Speziellen ist die CFF von HE Patienten verlangsamt, wobei das Ausmaß der Verlangsamung mit der Schwere der HE zunimmt und zur Graduierung der Schwere der Erkrankung genutzt werden kann (Kircheis et al., 2002, Kircheis et al., 2014, Romero-Gomez et al., 2007, Sharma et al., 2007, Torlot et al., 2013). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen nun, dass sich die krankheitsbezogenen Beeinträchtigungen auch auf das somatosensorische System, genauer auf die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit erstrecken. Dies steht im Einklang mit früheren Arbeiten, in denen bereits somatosensorische Einschränkungen bei HE Patienten auf Verhaltensniveau gezeigt wurden (Brenner et al., 2015). Genauer konnte für Patienten mit einem HE II Grad im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden, dass sie Kälte erst bei niedrigeren Temperaturen wahrnehmen und eine größere Temperatur Differenz benötigt wird, um zwischen warmen und kalten Sinneseindrücken unterscheiden zu können. Die Absolutschwellen für mechanische Reize und Schmerzwahrnehmung waren hingegen nicht verändert, es handelt sich also um eine Beeinträchtigung spezifischer Anteile des somatosensorischen Systems. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein Unterschied zwischen HE Patienten und Gesunden hinsichtlich der benötigten Absolutschwelle für taktile Wahrnehmung eines elektrischen Stimulus festgestellt werden. Beide Gruppen benötigten ähnliche Stromstärken, um einen Stimulus erstmals wahrzunehmen. Die Untersuchung des zeitlichen Auflösungsvermögens innerhalb des somatosensorischen Systems von HE Patienten erweitert nun die bisherigen Untersuchungsergebnisse.

Der gefundene negative Zusammenhang zwischen *critical*SOA und CFF deutet auf eine parallel ablaufende Progression der Beeinträchtigung sowohl der taktilen zeitlichen als auch der visuellen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit hin und spricht somit für die Korrektheit der zweiten Hypothese dieser Arbeit. Signifikant nachweisbar war diese Korrelation in der Auswertung aller Probanden, also in einer Gesamtanalyse für Patienten und Kontrollen. Eine separate Auswertung für die einzelnen Gruppen ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Diese Ergebnisse auf Verhaltensebene decken sich mit den Auswertungen einer Studie von Baumgarten et al. (2018), in der die signifikante Korrelation zwischen CFF und okzipitalen *alpha*-Frequenzen an HE Patienten und Gesunden untersucht wurde und ebenfalls nur in der Auswertung aller Gruppen, aber nicht innerhalb der einzelnen Gruppen nachgewiesen werden konnte. Beide Studienergebnisse zeigen, dass Korrelationen nicht auf individuellen Unterschieden der untersuchten Parameter basieren. Möglicherweise liefern die Messmethoden zu verrauschte bzw. variable Ergebnisse und mögliche Korrelationen können erst bei der Auswertung größerer Gruppen entdeckt werden, wie in beiden Fällen durch gemeinsame Auswertung von Patienten und Kontrollgruppen geschehen.

Da bekannt ist, dass die Verlangsamung der CFF bei HE mit dem Schweregrad der Erkrankung fortschreitet, stellt sich die Frage, ob ein ähnlicher Effekt auch im taktilen System vorliegt. Zu diesem Zweck muss eine genauere Graduierung des Patientenkollektivs vorgenommen werden. Bei dem Design der Studie und der primären Auswertung der Resultate wurden die Probanden in 3 Gruppen unterteilt: Kontrollgruppe (CON), minimale HE (mHE) und manifeste HE (HE), wobei mHE und HE Gruppen wiederum teilweise in der statistischen Analyse zu einer gemeinsamen Patientengruppe (PAT) zusammengefasst wurden. Bezüglich ihres *critical*SOA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen mHE Gruppe und HE Gruppe festgestellt werden und die dritte Hypothese somit vorerst nicht bestätigt werden. Dies steht im Widerspruch zu den Untersuchungsergebnissen innerhalb der visuellen Domäne, für die in dieser und vorherigen Arbeiten ein Unterschied in Form einer veränderten CFF zwischen mHE und HE gefunden werden konnte (Kircheis et al., 2002, Oeltzschner et al., 2015). Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass 5 Probanden von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Diese hatten ihre taktile

Wahrnehmung entweder ausschließlich mit der Antwort „1“ angegeben oder es konnte keine eindeutige Auswertung der Probandenantwort erfolgen. In diesen Fällen konnte aufgrund der Daten keine passende Sigmoidfunktion zur verlässlichen Ermittlung des *critical*SOAs berechnet werden. Die durchschnittliche Antwortrate der Probanden lag auch bei längsten SOAs (400 ms) unter 1,5. Vier dieser Probanden gehörten zur HE Gruppe und nur einer zur mHE Gruppe. Es ist also denkbar, dass das Ausbleiben eines signifikanten Unterschieds zwischen minimaler und manifester HE Gruppe durch Exklusion der am schwersten betroffenen Probanden zustande gekommen ist. Betrachtet man außerdem die beiden von ihrer HE am schwersten betroffenen Probanden (beide als HE II eingestuft), fällt bei beiden eine starke Beeinträchtigung taktiler zeitlicher Wahrnehmung auf. Die beiden Probanden erreichten auch bei längsten SOAs (400 ms) lediglich eine durchschnittliche Wahrnehmung von 1,0 (Proband wurde von der Analyse ausgeschlossen) und 1,3. Auch wenn kein signifikanter Unterschied zwischen mHE und HE Gruppe festgestellt werden konnte, so sprechen diese Ergebnisse dennoch dafür, dass die Zunahme des HE Grades mit einer Zunahme der Beeinträchtigung des taktilen zeitlichen Auflösungsvermögens einhergeht. Ausgehend von den vorliegenden Daten lässt sich darauf schließen, dass die pathologischen Mechanismen, die zu dieser Beeinträchtigung führen dabei bereits in frühen, d. h. milden Formen der HE stattfinden. Ein weiterer Grund der das Ausbleiben eines Unterschieds zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrer taktilen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit erklären könnte, ist in den verhältnismäßig kleinen Gruppengrößen zu vermuten. In zukünftigen Untersuchungen sollte vor allem der Anteil an stärker betroffenen Patienten (HE II) erhöht werden, deren Anteil innerhalb der HE Gruppe bereits vor der statischen Auswertung verhältnismäßig gering war und durch Exklusion während der Analyse der Daten weiter geschmälert wurde (siehe Kapitel 3.3). Darüber hinaus erscheint eine Anpassung der Untersuchungsparameter sinnvoll. Es ist möglich, dass die längsten SOAs von 400 ms noch nicht ausreichen, um das zeitliche Diskriminationsvermögen höherer Stadien der HE abzubilden. Das heißt, dass diese Probanden zwei taktile Reize eventuell erst ab noch größeren zeitlichen Zwischenintervallen erfolgreich voneinander unterscheiden können. Durch die Hinzunahme noch längerer SOAs könnte die Inklusion auch fortgeschrittener HE

Stadien erreicht werden, was wiederum zur einer deutlicheren Unterscheidbarkeit der verschiedenen Gruppen führen könnte.

3.2 Bedeutung neuronaler Oszillationen für veränderte taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen auf Verhaltensebene eine deutlich eingeschränkte taktile zeitliche Wahrnehmung von HE Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte in veränderten neuronalen Oszillationen von HE Patienten liegen. Diese sind bei HE Patienten im somatosensorischen System und modalitätsübergreifend unter anderem auch im visuellen System verlangsamt (Butz et al., 2013, May et al., 2014). Auch der in dieser Arbeit durch negative Korrelation beschriebene Zusammenhang zwischen taktiler (*critical/*SOA) und visueller (CFF) zeitlicher Diskriminationsfähigkeit deutet auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus hin. Die Grundlage für sensorisches zeitliches Auflösungsvermögen könnte modalitätsübergreifend durch Wahrnehmungszyklen (*perceptual cycles*) gebildet werden, die wiederum durch Zyklen neuronaler Oszillationen vermittelt werden (Baumgarten et al., 2015, Baumgarten et al., 2017a, Cecere et al., 2015, VanRullen, 2016). Diese Zyklen sind in der nachfolgenden Abbildung 1 für Stimuli mit unterschiedlichen SOAs und Auftrittszeitpunkten dargestellt. Zwei unterschiedliche Reize können entsprechend dieses Modells nur unterschieden werden, wenn sie zeitlich in unterschiedliche Zyklen fallen. Zwei Reize, die in einen gemeinsamen Zyklus fallen, werden als gemeinsames Ereignis wahrgenommen und interpretiert. Die Basiseinheit, also der einzelne Wahrnehmungszyklus oder das Zeitfenster, in dem neuronalen Informationen integriert und prozessiert werden können, ist hierbei direkt abhängig von der Frequenz der Oszillationen.

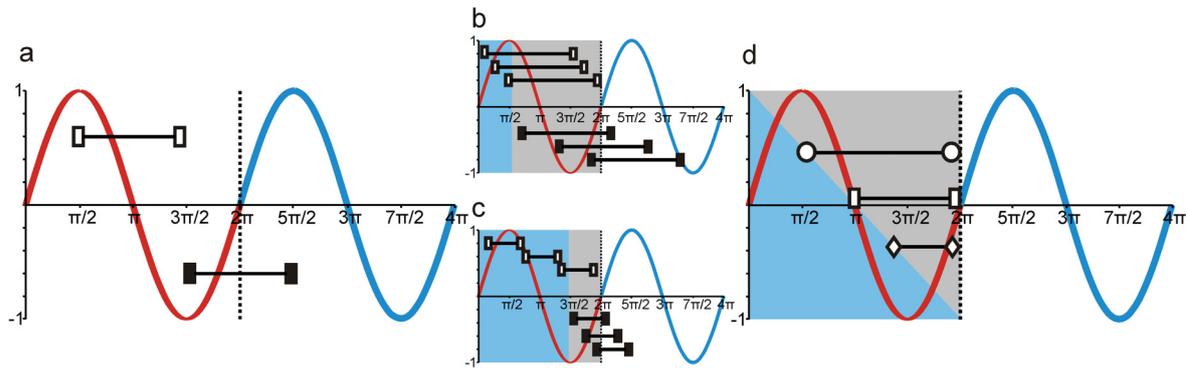


Abb. 1: **Modell der Wahrnehmungszyklen** (Baumgarten et al., 2015)

(A) Rote und blaue Linien stellen zwei Wahrnehmungszyklen dar. Zwei Stimuli können innerhalb eines (weiße Rechtecke, 1 Stimulus wird wahrgenommen) oder zwei Wahrnehmungszyklen (schwarze Rechtecke, 2 separate Stimuli werden wahrgenommen) auftreten. (B) Gleich wie in A, aber für Stimuluspaare mit längeren SOAs. Der blaue Hintergrund stellt den Zeitraum dar, in dem das Auftreten des ersten Stimulus in der Wahrnehmung eines Stimulus resultiert (weiße Rechtecke), während der graue Hintergrund den Zeitraum darstellt, in dem das Auftreten des ersten Stimulus zur Wahrnehmung zwei separater Stimuli führt (schwarze Rechtecke). (C) Gleich wie in B, aber für Stimuluspaare mit kürzeren SOAs. (D) Gleich wie in B, aber in diesem Beispiel für 3 unterschiedliche SOAs. Abhängig von ihrer Länge verlängern oder verkürzen sich die Zeiträume in denen der jeweilige Stimulus als 1 (blauer Hintergrund) oder 2 (grauer Hintergrund) Stimuli wahrgenommen werden.

In verschiedenen Studien wurde bereits gezeigt, dass HE Patienten verlangsamte Oszillationen innerhalb der visuellen und somatosensorischen sowie sensomotorischen Domäne aufweisen (Kullmann et al., 2001, Olesen et al., 2011, Butz et al., 2013, Götz et al., 2013, May et al., 2014, Baumgarten et al., 2018). Dem Modell folgend müssten verlangsamte Oszillationen zu verlängerten Wahrnehmungszyklen führen. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei separate Reize in denselben Zyklus fallen und als ein einziges, gemeinsames Ereignis wahrgenommen werden steigt. Patienten mit HE sollten also längere SOAs benötigen, um zwei Reize erfolgreich voneinander unterscheiden zu können. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen diese Hypothese auf Verhaltensebene.

Innerhalb der visuellen Domäne wurde bereits eine Korrelation zwischen *alpha*-Oszillationen des parieto-okzipitalen Kortex und zeitlicher Diskriminationsfähigkeit beschrieben (Götz et al., 2013, Baumgarten et al., 2018). Ein ähnlicher Zusammenhang und im Speziellen die unmittelbar verantwortliche Verbindung zwischen verlangsamten somatosensorischen Oszillationen und beeinträchtigter taktiler zeitlicher Diskriminationsfähigkeit konnte bis heute jedoch nicht gezeigt werden. Ob den Beeinträchtigungen innerhalb der visuellen und taktilen Domäne

die gleichen pathophysiologischen Prozesse zugrunde liegen, muss in zukünftigen Analysen der im Rahmen dieser Arbeit gemessenen MEG Daten ermittelt werden. Abgesehen von der reinen Verlangsamung der Oszillationen sind auch weitere Veränderungen denkbar, die teilweise verantwortlich für die gezeigten Beeinträchtigungen sein könnten. Ein Beispiel wäre neben Veränderungen vor Einsetzen des Stimulus ein sogenannter peri- oder post-Stimulus *phase reset*. Hierunter versteht man das Zurücksetzen der Phasen der oszillatorischen neuronalen Aktivität. Dieser Effekt könnte damit auch zu einem Zurücksetzen der zeitlichen Integrationsfenster führen (Wutz et al., 2014, Baumgarten et al., 2017a). Ein stärkerer *phase reset* bei 100 ms post-Stimulus konnte beispielsweise innerhalb der visuellen Domäne bei Gesunden nachgewiesen werden und war mit einer verbesserten Diskriminationsleistung verbunden (Wutz et al., 2014). Dieser Effekt war charakterisiert durch eine einheitlichere Phasenübereinstimmung innerhalb von Neuronenverbänden und könnte die Präzision in der zeitlichen Diskrimination zweier aufeinander folgender Reize erhöhen. Möglicherweise zeigen HE Patienten veränderte *phase resets* im Vergleich zu Gesunden innerhalb der erhobenen MEG Daten.

Eine weitere alternative Erklärung für die gefundenen Verhaltensdaten könnte in der Amplitude vor allem von *alpha*-Oszillationen innerhalb des somatosensorischen Kortex liegen. Bei gesunden Probanden konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass eine erhöhte *alpha*-Amplitude im prä-Stimulusbereich häufiger zur Wahrnehmung eines einzelnen Stimulus führt und taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit folglich mit der prä-Stimulus Amplitude von *alpha*-Oszillationen korreliert (Jones et al., 2010, Lange et al., 2012, Baumgarten et al., 2016, Craddock et al., 2017). Die *alpha*-Amplitude scheint auch einen Einfluss auf Entscheidungskriterien zu haben (Limbach and Corballis, 2016, Iemi et al., 2017). Erhöhte *alpha*-Amplitude begünstigt hierbei die Entscheidung einen Stimulus zu verpassen, während niedrige *alpha*-Aktivität dazu führt, dass die Wahrnehmung realer Stimuli verbessert wird. Gleichzeitig erhöht sich aber auch die Wahrscheinlichkeit Störsignale (im entsprechenden Versuchsaufbau als *noise* bezeichnet) als reale Stimuli falsch zu interpretieren. Dieser sogenannte *decision bias* könnte auch innerhalb der taktilen Domäne eine Erklärung darstellen öfter die Antwortmöglichkeit „1“ zu wählen. Tatsächlich konnte eine erhöhte *alpha*-

Amplitude für HE Patienten bereits nachgewiesen werden, einerseits in Form erhöhter Ruheaktivität innerhalb des visuellen Kortex (Götz et al., 2013) sowie als erhöhte post-Stimulus Aktivität innerhalb des somatosensorischen Kortex (May et al., 2014). Bisher wurde jedoch noch keine Verbindung zwischen beeinträchtigter taktiler zeitlicher Diskriminationsfähigkeit und somatosensorischer *alpha*-Amplitude, sowie dem Einfluss möglicher *phase resets* bei Patienten mit HE untersucht. Über den Einfluss einzelner oder einer Kombination mehrerer der zuvor genannten Mechanismen könnten ebenfalls weitere Analysen der in dieser Arbeit aufgenommenen MEG Daten Aufschluss geben.

Abschließend wäre auch noch der Einfluss von Aufmerksamkeit der Probanden auf die erhobenen Ergebnisse denkbar. Es ist bekannt, dass eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit von HE Patienten bereits im Stadium der mHE auftritt und sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung kontinuierlich verstärkt, bis in der Maximalform das hepatische Koma erreicht wird. Verschiedene Untersuchungen auf Verhaltensebenen sowie bildgebende Studien untermauern diese Erkenntnisse (Weissenborn et al., 2005). In den entsprechenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bereits bei mHE alle 3 Subsysteme der Aufmerksamkeit betroffen sind. Diese sind nach Sturm et al. (1997) hierarchisch definiert als Vigilanz, Orientierung und höhere Exekutivfunktionen. HE Patienten zeigten in den genannten Versuchen längere Reaktionszeiten, was auch während der Datenerhebung zu der jetzt vorliegenden Arbeit sichtbar wurde. Einige der Probanden benötigten länger als die maximal vorgegebene Reaktionszeit von 3 Sekunden pro Versuchsdurchlauf, um ihre Wahrnehmung zu berichten. Die Reaktionszeiten wurden nicht gemessen, jedoch wurden alle Versuchsdurchläufe, in denen nicht innerhalb von 3 Sekunden eine Antwort durch die Probanden erfolgte, verworfen und gingen nicht in die Auswertung ein. Sollte diese verlängerte Reaktionszeit also auf verringerte Aufmerksamkeit zurückzuführen sein, so ist ein Einfluss auf die erhobenen Verhaltensdaten der taktilen zeitlichen Diskrimination zumindest fraglich. In anderen Studien konnte jedoch ein Einfluss von Aufmerksamkeit auf thermale Sensorik von HE Patienten gezeigt werden. So konnten Brenner et al. (2015) initial eine Korrelation zwischen veränderter Kältewahrnehmung bzw. thermaler Differenzierung und der CFF nachweisen. Jedoch löste sich der signifikante

Zusammenhang auf, wenn die Korrelation bezüglich Aufmerksamkeit korrigiert wurde. Auch auf neuronaler Ebene wurde der Einfluss von Aufmerksamkeit mehrfach nachgewiesen. Aufmerksamkeit moduliert Verhalten und Wahrnehmung in rhythmischer Weise (Landau and Fries, 2012, Song et al., 2014). Ein Effekt im Speziellen auf zeitliche Wahrnehmung ist deswegen wahrscheinlich. Dies erscheint auch in Anbetracht des zuvor beschriebenen Zusammenhangs zwischen taktiler zeitlicher Diskriminationsfähigkeit und neuronaler Oszillationen plausibel, da Aufmerksamkeit und neuronale Oszillationen sich beeinflussen (Calderone et al., 2014, Landau et al., 2015, Riddle et al., 2019). Eine direkte Beeinflussung von Aufmerksamkeit und neuronalen Oszillationen spricht deshalb auch nicht per se gegen die Theorie der Wahrnehmungs-Zyklen. So ist es auch denkbar, dass Aufmerksamkeit in die Verlangsamung neuronaler Oszillationen involviert ist oder aber selbst durch verlangsamte neuronale Oszillationen beeinträchtigt wird. In der Vergangenheit konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeit und veränderten *gamma*-Band Oszillationen beschrieben werden (Kahlbrock et al., 2012). Um diesen möglichen Zusammenhang innerhalb der somatosensorischen Domäne genauer zu erfassen, sollte Aufmerksamkeit in zukünftigen Studien ebenfalls gemessen oder sogar aktiv moduliert werden.

3.3 Limitationen

Eine zentrale Limitation der hier vorliegenden Arbeit sind die verhältnismäßig kleinen Gruppengrößen, insbesondere der Patienten mit einer Einstufung HE II. Insgesamt gingen 15 gesunde Kontrollen, 5 Patienten mit mHE und 6 Patienten mit manifester HE in die Hauptanalyse der Daten ein. 5 weitere Probanden, davon 1 mit mHE und 4 mit manifester HE musste aufgrund nicht auswertbarer Rohdaten ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 3.1). Dies erschwert zum einen die Unterscheidbarkeit der einzelnen Gruppen hinsichtlich ihrer taktilen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit, als auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf große Populationen. Die statistische Trennschärfe des *critical*/SOAs wird verringert, da diese direkt von der Gruppengröße und dem Standardfehler abhängig ist. In kleineren Gruppen kommt außerdem Varianz, die durch latente Variablen verursacht sein kann, stärker zum Tragen. Denkbare Einflussgrößen, die in dieser Arbeit nicht ermittelt wurden könnten z. B. Aufmerksamkeit oder die Ammoniak-

Konzentration sein. Generell handelt es sich bei der HE um ein komplexes Krankheitsbild, bei dem auch bisher unerkannte, pathophysiologische Mechanismen Einfluss auf die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit ausüben könnten. Größere Gruppen würden dazu führen, dass sich diese Effekte eher gegenseitig aufheben. Die geringen Gruppengrößen könnten folglich auch eine Erklärung dafür sein, dass ein Unterschied des *critical*/SOAs nur zwischen PAT und CON Gruppe, nicht jedoch zwischen HE und mHE festgestellt werden konnte, sowie dass die Korrelation zwischen CFF und *critical*/SOA nur in der Gesamtanalyse aller Probanden signifikant war. Die Patientenakquise im Rahmen dieser Studie wurde vor allem durch zahlreiche Ausschlusskriterien erschwert, als auch durch die Tatsache, dass HE Patienten heutzutage effektiv behandelt werden können und eine Reversibilität ausgeprägter Stadien häufig zeitnah erreicht werden kann. Wenige Tage nach stationärer Aufnahme befanden sich viele potenzielle Probanden bereits nicht mehr in der akuten Episode einer HE. Eine länger angelegte Patientenakquise hätte den zeitlichen Rahmen dieser Arbeit überstiegen. Durch eine Adjustierung der Untersuchungsparameter (siehe Kapitel 3.1) und somit Inklusion der schwerer betroffenen HE Patienten in die Analyse, sowie eine längere Laufzeit der Patientenakquise oder eine Durchführung des Versuchs an mehreren Standorten mit einem damit verbundenen größeren Patientenvorkommen könnten diese Probleme in zukünftigen Studien vermieden werden.

Ein weiterer möglicher Einwand bei der Beurteilung der Ergebnisse ist die Tatsache, dass das hier verwendete Versuchsparadigma nicht unterscheiden kann, ob die verlängerten *critical*/SOAs durch Beeinträchtigungen auf rein sensorischer, Entscheidungs- oder Kognitionsebene verursacht wurden. Ein verlängerter *critical*/SOA könnte also entweder durch eingeschränkte sensorische Fähigkeiten, ausgelöst durch beispielsweise eine periphere Nervenschädigung, durch Veränderungen des Entscheidungsprozesses, z. B. durch veränderte Entscheidungskriterien (Limbach and Corballis, 2016, Iemi et al., 2017), oder kognitive Einschränkungen bedingt sein (die Probanden haben den Versuchsablauf nicht verstanden). Hinsichtlich möglicher Schädigungen auf peripherer Ebene ist anzumerken, dass bei Patienten mit Leberzirrhose asymptomatisch verlaufende Neuropathien auftreten können (Chaudhry et al.,

1999, Hockerstedt et al., 1992). Auch der häufig die Leberzirrhose auslösende Alkoholmissbrauch kann periphere Neuropathien verursachen (Hammoud und Jimenez-Shahed, 2019). Auf die Untersuchung peripherer Nerven durch eine sensible Neurographie wurde verzichtet. Stattdessen wurde das Vorliegen von Symptomen einer isolierten Neuropathie durch Befragung ausgeschlossen, sowie für jeden Probanden eine individuelle Stromstärke der taktilen Reize auf Basis der persönlichen Absolutschwelle festgelegt. Jeder Proband gab an, die elektrischen Reize deutlich, aber nicht schmerzhaft wahrzunehmen. Darüber hinaus konnte kein Unterschied zwischen der Patientengruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Stromstärke der taktilen Stimulation festgestellt werden. Dies spricht gegen eine generelle Schädigung des somatosensorischen Systems in Form einer erhöhten Absolutschwelle, wie sie bei peripheren Neuropathien zu erwarten wäre. Die Vorteile einer aufwändigen diagnostischen Prozedur wie der Neurographie erscheinen unter diesen Voraussetzungen als unverhältnismäßig. Des Weiteren konnte durch den Verzicht die gesamte Zeitspanne des Experiments deutlich verkürzt werden, was besonders den HE Patienten hinsichtlich ihrer Konzentrationsfähigkeit zu Gute kam.

Wie in Abschnitt 3.1 erwähnt, berichteten einige Probanden, dass sie unabhängig vom SOA immer nur einen Stimulus wahrgenommen hatten. Möglicherweise lag ihr *critical*SOA jenseits der in diesem Experiment überprüften Bandbreite von 0 – 400 ms. Es ist jedoch auch denkbar, dass diese Probanden eine starke Tendenz bezüglich der Antwort „1“ aufwiesen oder dass sie die an sie gestellte Aufgabe nicht verstanden. Gegen eine solche Beeinträchtigung auf rein kognitiver Ebene spricht allerdings, dass die Probanden mit gleicher Wahrscheinlichkeit auch die Antwortmöglichkeit „2“ hätten wählen können, insbesondere da beide Antwortknöpfe vor jeder Messung per Zufall neu zugeordnet wurden. Ein entsprechendes Ergebnis mit der Angabe von ausschließlich „2“ wahrgenommenen Stimulationen konnte jedoch nie festgestellt werden. Einige der Probanden die ausschließlich „1“ drückten, gaben im Nachgang des Experiments an, dass sie tatsächlich nur eine Stimulation wahrgenommen hatten. Dies könnte eher auf eine sensorische Ursache, als auf eine Veränderung auf Entscheidungsebene hinweisen. Zukünftige Analysen der erhobenen MEG Daten könnten über die genauere Lokalisierung der Beeinträchtigungen Aufschluss geben. So könnte

präzise eruiert werden, welche kortikalen Areale in den Prozess der zeitlichen taktilen Wahrnehmung involviert sind und ob Indizien für Veränderungen auf sensorischer oder Entscheidungsebene gefunden werden können. Darüber hinaus könnte so unter Umständen der genaue neuronale Mechanismus entschlüsselt werden, der diese Effekte begründet. Diesen vermuten wir innerhalb neuronaler Oszillationen. Die genannten weiterführenden Auswertungen übersteigen jedoch den Umfang dieser Arbeit.

3.4 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern die neuen Erkenntnisse, dass die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit von HE Patienten beeinträchtigt ist. Die Ergebnisse bilden damit auch die Grundlage für weitere Untersuchungen der taktilen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit innerhalb der somatosensorischen Domäne. Neben den erhobenen Verhaltensdaten sind hierbei vor allem die aufgezeichneten MEG Daten ein wesentliches Instrument, um die Mechanismen hinter menschlicher Sensorik zu entschlüsseln. In ersten, vorläufigen Auswertungen der MEG Aufzeichnungen zeigten sich bereits weitere Zusammenhänge zwischen neuronalen Oszillationen und den Beeinträchtigungen im Rahmen der HE. So weisen HE Patienten eine signifikant verringerte prä-Stimulus *beta*-Amplitude auf (Baumgarten, 2019). Es scheint also nicht wie bei der Theorie des *decision bias* primär eine verringerte *alpha*-Amplitude vorzuliegen, die die Ergebnisse erklären könnten. Darüber hinaus ist die *alpha*-Band Spitzenfrequenz, also die Frequenz im Spektrum zwischen 6 – 13 Hz mit der höchsten Amplitude, bei HE Patienten im Vergleich zu Gesunden vermindert und korreliert mit dem *critical/*SOA. Hierbei ist zu beachten, dass es sich lediglich um erste Ergebnisse handelt und weitere Auswertungen und Untersuchungen notwendig sind, um den Zusammenhang zwischen Oszillationen innerhalb der somatosensorischen Domäne und den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen auf Verhaltensebene überprüfen und interpretieren zu können.

Ein weiterer interessanter Aspekt in zukünftigen Studien könnte die Ausweitung der Untersuchung von zeitlicher Diskriminationsfähigkeit auf weitere Modalitäten sein. Beispielsweise gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit auditorischer Wahrnehmung von HE Patienten beschäftigen (Davies et al., 1990b, Kullmann et

al., 1995). Eine Untersuchung von auditorischer zeitlicher Diskriminationsfähigkeit existiert nach heutigem Kenntnisstand nicht. Sollte innerhalb weiterer Modalitäten ein ähnlicher Effekt nachweisbar sein, so spräche dies für einen gemeinsamen Schlüsselmechanismus. Auch hier ist es denkbar, dass dieser in Form von veränderten neuronalen Oszillationen repräsentiert sein könnte.

Eine Frage bei der Untersuchung des taktilen zeitlichen Auflösungsvermögens von HE Patienten war, ob eine Größe wie der *criticalSOA* potenziell in der klinischen Diagnostik der HE einsetzbar ist. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit kann dies aktuell noch nicht empfohlen werden. Zwar konnte im Rahmen dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied des *criticalSOAs* zwischen gesunden Probanden und HE Patienten festgestellt werden, allerdings sind die untersuchten Gruppengrößen aktuell noch zu gering und die damit verbundene Varianz zu groß, um einen eindeutigen Schwellenwert (wie z. B. 39 Hz im Rahmen der CFF Messung) und verlässliche Aussagen über Sensitivität und Spezifität des *criticalSOAs* als Testverfahren anzugeben. Die Messung der CFF ist außerdem zumindest unter aktuellen Bedingungen deutlich einfacher durchzuführen und daher im zeitkritischen täglichen Einsatz zu bevorzugen. Ein Einsatz in Zukunft wäre denkbar, falls sich bei der Auswertung größerer Gruppen eine hohe Sensitivität bzw. Spezifität in der Unterscheidbarkeit zwischen Gesunden und HE Patienten herauskristallisieren sollte. Dann könnte die Messung des *criticalSOA* zusätzlich zur CFF bzw. bei Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen oder Farbenblindheit relevant sein, die bisher von einer Messung der CFF ausgeschlossen waren.

3.5 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die taktile zeitliche Diskriminationsfähigkeit von Patienten mit hepatischer Enzephalopathie untersucht. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass HE Patienten signifikant längere zeitliche Abstände benötigen, um zwei taktile Stimuli erfolgreich voneinander unterscheiden zu können, als gesunde Probanden. Nach unseren Kenntnissen handelt es sich bei dieser Arbeit um die erste Untersuchung und Beschreibung zeitlicher Wahrnehmung innerhalb der somatosensorischen Domäne von HE Patienten und ihrer Beeinträchtigungen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das

verminderte taktile zeitliche Auflösungsvermögen mit einer beeinträchtigten visuellen zeitlichen Diskriminationsfähigkeit korreliert. Die Tatsache, dass das sensorische zeitliche Auflösungsvermögen multimodal gleichermaßen betroffen ist, spricht für einen gemeinsamen zugrundeliegenden Schlüssel-Mechanismus. Dieser könnte durch verlangsamte neuronale Oszillationen repräsentiert sein. Unsere Ergebnisse auf Verhaltensebene stehen im Einklang mit den Vorhersagen des Modells sogenannter Wahrnehmungs-Zyklen (Baumgarten et al., 2015). Es werden weitere neurowissenschaftliche Studien und die Auswertung der in dieser Arbeit aufgezeichneten MEG Daten benötigt, um die gefundenen Ergebnisse auch auf neuronaler Ebene einordnen zu können und die pathophysiologischen Abläufe der HE umfassender verstehen zu können.

4. Literaturverzeichnis

- AGARWAL, R. & BAID, R. 2016. Asterixis. *J Postgrad Med*, 62, 115-7.
- AHBOUCHA, S. 2011. Neurosteroids and hepatic encephalopathy: an update on possible pathophysiologic mechanisms. *Curr Mol Pharmacol*, 4, 1-13.
- AMER, K., HASHIM, M. S., ABD EL SAMEEA, E., OBADA, M., EL HELBAWY, M. G., EDREES, A., SALMAN, T. A., AL HADDAD, O. & SALAMA, M. 2013. Evaluation of rifaximin in Egyptian patients with hepatic encephalopathy. *Egyptian Liver Journal*, 3, 113-117.
- AMODIO, P. & GATTA, A. 2005. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 20, 369-79.
- ANTELM, E., ERRO, R., ROCCHI, L., LIGUORI, R., TINAZZI, M., DI STASIO, F., BERARDELLI, A., ROTHWELL, J. C. & BHATIA, K. P. 2017. Neurophysiological correlates of abnormal somatosensory temporal discrimination in dystonia. *Mov Disord*, 32, 141-148.
- ARTIEDA, J., MURUZABAL, J., LARUMBE, R., GARCIA DE CASASOLA, C. & OBESO, J. A. 1992. Cortical mechanisms mediating asterixis. *Mov Disord*, 7, 209-16.
- BAJAJ, J. S., SCHUBERT, C. M., HEUMAN, D. M., WADE, J. B., GIBSON, D. P., TOPAZ, A., SAEIAN, K., HAFEEZULLAH, M., BELL, D. E., STERLING, R. K., STRAVITZ, R. T., LUKETIC, V., WHITE, M. B. & SANYAL, A. J. 2010. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 138, 2332-40.
- BAJAJ, J. S., WADE, J. B. & SANYAL, A. J. 2009. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 50, 2014-21.
- BAUMGARTEN, T. J., KONIGS, S., SCHNITZLER, A. & LANGE, J. 2017a. Subliminal stimuli modulate somatosensory perception rhythmically and provide evidence for discrete perception. *Sci Rep*, 7, 43937.
- BAUMGARTEN, T. J., NEUGEBAUER, J., OELTZSCHNER, G., FULLENBACH, N. D., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D., LANGE, J., WITTSACK, H. J., BUTZ, M. & SCHNITZLER, A. 2018. Connecting occipital alpha band peak frequency, visual temporal resolution, and occipital GABA levels in healthy participants and hepatic encephalopathy patients. *Neuroimage Clin*, 20, 347-356.
- BAUMGARTEN, T. J., SCHNITZLER, A. & LANGE, J. 2015. Beta oscillations define discrete perceptual cycles in the somatosensory domain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, 12187-92.
- BAUMGARTEN, T. J., SCHNITZLER, A. & LANGE, J. 2016. Prestimulus Alpha Power Influences Tactile Temporal Perceptual Discrimination and Confidence in Decisions. *Cereb Cortex*, 26, 891-903.
- BAUMGARTEN, T. J., SCHNITZLER, A. & LANGE, J. 2017b. Beyond the Peak - Tactile Temporal Discrimination Does Not Correlate with Individual Peak Frequencies in Somatosensory Cortex. *Front Psychol*, 8, 421.
- BAUMGARTEN, T. J. L., M.; FÜLLENBACH, N.-D.; JÖRDENS, M. S.; HÄUSSINGER, D.; SCHNITZLER, A.; LANGE, J. Neuronal oscillatory activity and temporal perception in the tactile domain - Alterations in hepatic encephalopathy. Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2019 Chicago.
- BERGER, H. 1929. Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.

- BICKFORD, R. G. & BUTT, H. R. 1955. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. *J Clin Invest*, 34, 790-9.
- BLAUENFELDT, R. A., OLESEN, S. S., HANSEN, J. B., GRAVERSEN, C. & DREWES, A. M. 2010. Abnormal brain processing in hepatic encephalopathy: evidence of cerebral reorganization? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22, 1323-30.
- BRADLEY, D., WHELAN, R., KIMMICH, O., O'RIORDAN, S., MULROONEY, N., BRADY, P., WALSH, R., REILLY, R. B., HUTCHINSON, S., MOLLOY, F. & HUTCHINSON, M. 2012. Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: an analysis by task type and by dystonia phenotype. *J Neurol*, 259, 77-82.
- BRENNER, M., BUTZ, M., MAY, E. S., KAHLBROCK, N., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2015. Patients with manifest hepatic encephalopathy can reveal impaired thermal perception. *Acta Neurol Scand*, 132, 156-63.
- BROWN, P. 2003. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18, 357-63.
- BUSCH, N. A., DUBOIS, J. & VANRULLEN, R. 2009. The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. *J Neurosci*, 29, 7869-76.
- BUTTERWORTH, R. F. 2019. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*, 79, 17-21.
- BUTZ, M., MAY, E. S., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2013. The slowed brain: cortical oscillatory activity in hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys*, 536, 197-203.
- BUTZ, M., TIMMERMANN, L., GROSS, J., POLLOK, B., SUDMEYER, M., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2014. Cortical activation associated with asterixis in manifest hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand*, 130, 260-7.
- BUZSAKI, G. & DRAGUHN, A. 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304, 1926-9.
- BUZSAKI, G., LOGOTHETIS, N. & SINGER, W. 2013. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron*, 80, 751-64.
- CALDERONE, D. J., LAKATOS, P., BUTLER, P. D. & CASTELLANOS, F. X. 2014. Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention. *Trends Cogn Sci*, 18, 300-9.
- CAULI, O., RODRIGO, R., LLANSOLA, M., MONTOLIU, C., MONFORT, P., PIEDRAFITA, B., EL MLILI, N., BOIX, J., AGUSTI, A. & FELIPO, V. 2009. Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 24, 69-80.
- CECERE, R., REES, G. & ROMEI, V. 2015. Individual differences in alpha frequency drive crossmodal illusory perception. *Curr Biol*, 25, 231-235.
- CHAKRAVARTHI, R. & VANRULLEN, R. 2012. Conscious updating is a rhythmic process. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, 10599-604.
- CHAUDHRY, V., CORSE, A. M., O'BRIAN, R., CORNBLATH, D. R., KLEIN, A. S. & THULUVATH, P. J. 1999. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology*, 29, 1698-703.
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*.
- CONTE, A., FERRAZZANO, G., BELVISI, D., MANZO, N., BATTISTA, E., LI VOTI, P., NARDELLA, A., FABBRINI, G. & BERARDELLI, A. 2018. Somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease, dystonia and essential tremor:

- Pathophysiological and clinical implications. *Clin Neurophysiol*, 129, 1849-1853.
- CONTE, A., KHAN, N., DEFAZIO, G., ROTHWELL, J. C. & BERARDELLI, A. 2013. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 9, 687-97.
- CONTE, A., LEODORI, G., FERRAZZANO, G., DE BARTOLO, M. I., MANZO, N., FABBRINI, G. & BERARDELLI, A. 2016. Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity and duration. *Clin Neurophysiol*, 127, 2985-2989.
- CONTE, A., MODUGNO, N., LENA, F., DISPENZA, S., GANDOLFI, B., IEZZI, E., FABBRINI, G. & BERARDELLI, A. 2010. Subthalamic nucleus stimulation and somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease. *Brain*, 133, 2656-63.
- CONTE, A., ROCCHI, L., NARDELLA, A., DISPENZA, S., SCONTRINI, A., KHAN, N. & BERARDELLI, A. 2012. Theta-burst stimulation-induced plasticity over primary somatosensory cortex changes somatosensory temporal discrimination in healthy humans. *PLoS One*, 7, e32979.
- CRADDOCK, M., POLIAKOFF, E., EL-DEREDY, W., KLEPOUSNIOTOU, E. & LLOYD, D. M. 2017. Pre-stimulus alpha oscillations over somatosensory cortex predict tactile misperceptions. *Neuropsychologia*, 96, 9-18.
- D. HÄUSSINGER, A. T. B., IN: J. RODES, J.-P. BENHAMOU, A.T. BLEI, J. REICHEN, M. RIZZETTO (EDS.) 2007. The Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practise. Oxford: Wiley-Blackwell.
- DAVIES, M. G., ROWAN, M. J. & FEELY, J. 1990a. Flash visual evoked responses in the early encephalopathy of chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 25, 1205-14.
- DAVIES, M. G., ROWAN, M. J. & FEELY, J. 1991. EEG and event related potentials in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 6, 175-86.
- DAVIES, M. G., ROWAN, M. J., MACMATHUNA, P., KEELING, P. W., WEIR, D. G. & FEELY, J. 1990b. The auditory P300 event-related potential: an objective marker of the encephalopathy of chronic liver disease. *Hepatology*, 12, 688-94.
- DUGUE, L., MARQUE, P. & VANRULLEN, R. 2011. The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception. *J Neurosci*, 31, 11889-93.
- FIORIO, M., EMADI ANDANI, M., RECCHIA, S. & TINAZZI, M. 2018. The somatosensory temporal discrimination threshold changes after a placebo procedure. *Exp Brain Res*, 236, 2983-2990.
- FIORIO, M., RECCHIA, S., CORRA, F., SIMONETTO, S., GARCIA-LARREA, L. & TINAZZI, M. 2012. Enhancing non-noxious perception: behavioural and neurophysiological correlates of a placebo-like manipulation. *Neuroscience*, 217, 96-104.
- FRITZ, C. O., MORRIS, P. E. & RICHLER, J. J. 2012. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*, 141, 2-18.
- GAETZ, W., EDGAR, J. C., WANG, D. J. & ROBERTS, T. P. 2011. Relating MEG measured motor cortical oscillations to resting gamma-aminobutyric acid (GABA) concentration. *Neuroimage*, 55, 616-21.
- GONZALEZ-BURGOS, G., HASHIMOTO, T. & LEWIS, D. A. 2010. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 12, 335-44.

- GÖRG, B., QVARTSKHAVA, N., BIDMON, H. J., PALOMERO-GALLAGHER, N., KIRCHEIS, G., ZILLES, K. & HAUSSINGER, D. 2010. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 52, 256-65.
- GÖRG, B., SCHLIESS, F. & HAUSSINGER, D. 2013. Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys*, 536, 158-63.
- GÖTZ, T., HUONKER, R., KRANCZIOCH, C., REUKEN, P., WITTE, O. W., GUNTHER, A. & DEBENER, S. 2013. Impaired evoked and resting-state brain oscillations in patients with liver cirrhosis as revealed by magnetoencephalography. *Neuroimage Clin*, 2, 873-82.
- GROISS, S. J., BUTZ, M., BAUMGARTEN, T. J., FULLENBACH, N. D., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2019. GABA-ergic tone hypothesis in hepatic encephalopathy - Revisited. *Clin Neurophysiol*, 130, 911-916.
- GUERIT, J. M., AMANTINI, A., FISCHER, C., KAPLAN, P. W., MECARELLI, O., SCHNITZLER, A., UBIALI, E. & AMODIO, P. 2009. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*, 29, 789-96.
- HAMMOND, C., BERGMAN, H. & BROWN, P. 2007. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci*, 30, 357-64.
- HAMMOUD, N. & JIMENEZ-SHAHED, J. 2019. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis*, 23, 141-155.
- HANNULA, H., NEUVONEN, T., SAVOLAINEN, P., TUKIAINEN, T., SALONEN, O., CARLSON, S. & PERTOVAARA, A. 2008. Navigated transcranial magnetic stimulation of the primary somatosensory cortex impairs perceptual processing of tactile temporal discrimination. *Neuroscience Letters*, 437, 144-147.
- HARRINGTON, D. L., HAALAND, K. Y. & KNIGHT, R. T. 1998. Cortical networks underlying mechanisms of time perception. *J Neurosci*, 18, 1085-95.
- HASSAN, S. S., BAUMGARTEN, T. J., ALI, A. M., FULLENBACH, N. D., JORDENS, M. S., HAUSSINGER, D., BUTZ, M., SCHNITZLER, A. & GROISS, S. J. 2019. Cerebellar inhibition in hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*, 130, 886-892.
- HÄUSSINGER, D. 2004. [Hepatic encephalopathy: clinical aspects and pathogenesis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 129 Suppl 2, S66-7.
- HÄUSSINGER, D., LAUBENBERGER, J., VOM DAHL, S., ERNST, T., BAYER, S., LANGER, M., GEROK, W. & HENNIG, J. 1994. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 107, 1475-80.
- HÄUSSINGER, D. & SIES, H. 2013. Hepatic encephalopathy: clinical aspects and pathogenetic concept. *Arch Biochem Biophys*, 536, 97-100.
- HIRSH, I. J. & SHERRICK, C. E., JR. 1961. Perceived order in different sense modalities. *J Exp Psychol*, 62, 423-32.
- HOCKERSTEDT, K., KAJASTE, S., MUURONEN, A., RAININKO, R., SEPPALAINEN, A. M. & HILLBOM, M. 1992. Encephalopathy and neuropathy in end-stage liver disease before and after liver transplantation. *J Hepatol*, 16, 31-7.
- IEMI, L., CHAUMON, M., CROUZET, S. M. & BUSCH, N. A. 2017. Spontaneous Neural Oscillations Bias Perception by Modulating Baseline Excitability. *J Neurosci*, 37, 807-819.

- JENSEN, O., GIPS, B., BERGMANN, T. O. & BONNEFOND, M. 2014. Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends Neurosci*, 37, 357-69.
- JONES, E. A., SCHAFER, D. F., FERENCI, P. & PAPPAS, S. C. 1984. The GABA hypothesis of the pathogenesis of hepatic encephalopathy: current status. *Yale J Biol Med*, 57, 301-16.
- JONES, S. R., KERR, C. E., WAN, Q., PRITCHETT, D. L., HAMALAINEN, M. & MOORE, C. I. 2010. Cued Spatial Attention Drives Functionally Relevant Modulation of the Mu Rhythm in Primary Somatosensory Cortex. *Journal of Neuroscience*, 30, 13760-13765.
- KAHLBROCK, N., BUTZ, M., MAY, E. S., BRENNER, M., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2012. Lowered frequency and impaired modulation of gamma band oscillations in a bimodal attention task are associated with reduced critical flicker frequency. *Neuroimage*, 61, 216-27.
- KEITEL, V., GORG, B., BIDMON, H. J., ZEMTSOVA, I., SPOMER, L., ZILLES, K. & HAUSSINGER, D. 2010. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia*, 58, 1794-805.
- KIRCHEIS, G., FLEIG, W. E., GORTELMEYER, R., GRAFE, S. & HAUSSINGER, D. 2007. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol*, 47, 642-50.
- KIRCHEIS, G. & HAUSSINGER, D. 2012. [Hepatic encephalopathy]. *Dtsch Med Wochenschr*, 137, 1582-5.
- KIRCHEIS, G., HILGER, N. & HAUSSINGER, D. 2014. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 146, 961-9.
- KIRCHEIS, G., WETTSTEIN, M., TIMMERMANN, L., SCHNITZLER, A. & HAUSSINGER, D. 2002. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 35, 357-66.
- KLINKE, R., PAPE, H.-C., KURTZ, A., SILBERNAGL, S., BAUMANN, R., BRENNER, B., GAY, R. & ROTHENBURGER, A. 2010. Physiologie. 6., vollständig überarb. Aufl. ed. Stuttgart u.a.: Thieme.
- KRISTOFFERSON, A. B. 1967. Successiveness Discrimination as a Two-State, Quantal Process. *Science*, 158, 1337-1339.
- KULLMANN, F., HOLLERBACH, S., HOLSTEGE, A. & SCHOLMERICH, J. 1995. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol*, 22, 101-10.
- KULLMANN, F., HOLLERBACH, S., LOCK, G., HOLSTEGE, A., DIERKS, T. & SCHOLMERICH, J. 2001. Brain electrical activity mapping of EEG for the diagnosis of (sub)clinical hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13, 513-22.
- LACHMANN, V., GORG, B., BIDMON, H. J., KEITEL, V. & HAUSSINGER, D. 2013. Precipitants of hepatic encephalopathy induce rapid astrocyte swelling in an oxidative stress dependent manner. *Arch Biochem Biophys*, 536, 143-51.
- LACRUZ, F., ARTIEDA, J., PASTOR, M. A. & OBESO, J. A. 1991. The anatomical basis of somaesthetic temporal discrimination in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54, 1077-81.
- LANDAU, AYELET N. & FRIES, P. 2012. Attention Samples Stimuli Rhythmically. *Current Biology*, 22, 1000-1004.

- LANDAU, A. N., SCHREYER, H. M., VAN PELT, S. & FRIES, P. 2015. Distributed Attention Is Implemented through Theta-Rhythmic Gamma Modulation. *Curr Biol*, 25, 2332-7.
- LANGE, J., HALACZ, J., VAN DIJK, H., KAHLBROCK, N. & SCHNITZLER, A. 2012. Fluctuations of prestimulus oscillatory power predict subjective perception of tactile simultaneity. *Cereb Cortex*, 22, 2564-74.
- LANGE, J., KEIL, J., SCHNITZLER, A., VAN DIJK, H. & WEISZ, N. 2014. The role of alpha oscillations for illusory perception. *Behav Brain Res*, 271, 294-301.
- LAZAR, M., BUTZ, M., BAUMGARTEN, T. J., FULLENBACH, N. D., JORDENS, M. S., HAUSSINGER, D., SCHNITZLER, A. & LANGE, J. 2018. Impaired Tactile Temporal Discrimination in Patients With Hepatic Encephalopathy. *Frontiers in Psychology*, 9.
- LEE, M. S., LEE, M. J., CONTE, A. & BERARDELLI, A. 2018. Abnormal somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease: Pathophysiological correlates and role in motor control deficits. *Clin Neurophysiol*, 129, 442-447.
- LIMBACH, K. & CORBALLIS, P. M. 2016. Prestimulus alpha power influences response criterion in a detection task. *Psychophysiology*, 53, 1154-1164.
- LORINCZ, M. L., KEKESI, K. A., JUHASZ, G., CRUNELLI, V. & HUGHES, S. W. 2009. Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm. *Neuron*, 63, 683-96.
- MANDIGA, P., FORIS, L. A., KASSIM, G. & BOLLU, P. C. 2020. Hepatic Encephalopathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.
- MAY, E. S., BUTZ, M., KAHLBROCK, N., BRENNER, M., HOOGENBOOM, N., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2014. Hepatic encephalopathy is associated with slowed and delayed stimulus-associated somatosensory alpha activity. *Clin Neurophysiol*, 125, 2427-35.
- MONTAGNESE, S., AMODIO, P. & MORGAN, M. Y. 2004. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis*, 19, 281-312.
- MUTHUKUMARASWAMY, S. D., EDDEN, R. A., JONES, D. K., SWETTENHAM, J. B. & SINGH, K. D. 2009. Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 8356-61.
- OCHOA-SANCHEZ, R. & ROSE, C. F. 2018. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*, 8, 262-271.
- OELTZSCHNER, G., BUTZ, M., BAUMGARTEN, T. J., HOOGENBOOM, N., WITTSACK, H. J. & SCHNITZLER, A. 2015. Low visual cortex GABA levels in hepatic encephalopathy: links to blood ammonia, critical flicker frequency, and brain osmolytes. *Metab Brain Dis*, 30, 1429-38.
- OLDE DAMINK, S. W., DEUTZ, N. E., DEJONG, C. H., SOETERS, P. B. & JALAN, R. 2002. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochem Int*, 41, 177-88.
- OLESEN, S. S., GRAVERSEN, C., HANSEN, T. M., BLAUENFELDT, R. A., HANSEN, J. B., STEIMLE, K. & DREWES, A. 2011. Spectral and dynamic electroencephalogram abnormalities are correlated to psychometric test performance in hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol*, 46, 988-96.
- ORTIZ, M., JACAS, C. & CORDOBA, J. 2005. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*, 42 Suppl, S45-53.

- PASTOR, M. A., DAY, B. L., MACALUSO, E., FRISTON, K. J. & FRACKOWIAK, R. S. 2004. The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci*, 24, 2585-91.
- PRAKASH, R. & MULLEN, K. D. 2010. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7, 515-25.
- RIDDLE, J., HWANG, K., CELLIER, D., DHANANI, S. & D'ESPOSITO, M. 2019. Causal Evidence for the Role of Neuronal Oscillations in Top-Down and Bottom-Up Attention. *J Cogn Neurosci*, 31, 768-779.
- ROCCHI, L., CASULA, E., TOCCO, P., BERARDELLI, A. & ROTHWELL, J. 2016. Somatosensory Temporal Discrimination Threshold Involves Inhibitory Mechanisms in the Primary Somatosensory Area. *J Neurosci*, 36, 325-35.
- ROMERO-GOMEZ, M., CORDOBA, J., JOVER, R., DEL OLMO, J. A., RAMIREZ, M., REY, R., DE MADARIA, E., MONTOLIU, C., NUNEZ, D., FLAVIA, M., COMPANY, L., RODRIGO, J. M. & FELIPO, V. 2007. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 45, 879-85.
- SCHNITZLER, A. & GROSS, J. 2005. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6, 285-96.
- SCHÖLMERICH, J. 2008. Leberzirrhose. *Gastroenterologie - Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*.
- SENZOLO, M., AMODIO, P., D'ALOISO, M. C., FAGIUOLI, S., DEL PICCOLO, F., CANOVA, D., MASIER, A., BASSANELLO, M., ZANUS, G. & BURRA, P. 2005. Neuropsychological and neurophysiological evaluation in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*, 37, 1104-7.
- SERGEEVA, O. A. 2013. GABAergic transmission in hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys*, 536, 122-30.
- SHARMA, P., SHARMA, B. C., PURI, V. & SARIN, S. K. 2007. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 47, 67-73.
- SONG, K., MENG, M., CHEN, L., ZHOU, K. & LUO, H. 2014. Behavioral oscillations in attention: rhythmic alpha pulses mediated through theta band. *J Neurosci*, 34, 4837-44.
- STROUD, J. M. 1956. The fine structure of psychological time.
- STURM, W., WILLMES, K., ORGASS, B. & HARTJE, W. 1997. Do Specific Attention Deficits Need Specific Training? *Neuropsychological Rehabilitation*, 7, 81-103.
- TIMMERMANN, L., BUTZ, M., GROSS, J., PLONER, M., SUDMEYER, M., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2008. Impaired cerebral oscillatory processing in hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*, 119, 265-72.
- TIMMERMANN, L., GROSS, J., BUTZ, M., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2003. Mini-asterix in hepatic encephalopathy induced by pathologic thalamo-motor-cortical coupling. *Neurology*, 61, 689-92.
- TIMMERMANN, L., GROSS, J., KIRCHEIS, G., HAUSSINGER, D. & SCHNITZLER, A. 2002. Cortical origin of mini-asterix in hepatic encephalopathy. *Neurology*, 58, 295-8.
- TINAZZI, M., FASANO, A., DI MATTEO, A., CONTE, A., BOVE, F., BOVI, T., PERETTI, A., DEFAZIO, G., FIORIO, M. & BERARDELLI, A. 2013. Temporal discrimination in patients with dystonia and tremor and patients with essential tremor. *Neurology*, 80, 76-84.

- TORLOT, F. J., MCPHAIL, M. J. & TAYLOR-ROBINSON, S. D. 2013. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 37, 527-36.
- UHLHAAS, P. J. & SINGER, W. 2006. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52, 155-68.
- VANRULLEN, R. 2006. The Continuous Wagon Wheel Illusion Is Associated with Changes in Electroencephalogram Power at 13 Hz. *Journal of Neuroscience*, 26, 502-507.
- VANRULLEN, R. 2016. Perceptual Cycles. *Trends Cogn Sci*, 20, 723-735.
- VARELA, F. J., TORO, A., JOHN, E. R. & SCHWARTZ, E. L. 1981. Perceptual framing and cortical alpha rhythm. *Neuropsychologia*, 19, 675-86.
- VILSTRUP, H., AMODIO, P., BAJAJ, J., CORDOBA, J., FERENCI, P., MULLEN, K. D., WEISSENBORN, K. & WONG, P. 2014. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60, 715-35.
- WAGER, T. D., RILLING, J. K., SMITH, E. E., SOKOLIK, A., CASEY, K. L., DAVIDSON, R. J., KOSSLYN, S. M., ROSE, R. M. & COHEN, J. D. 2004. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303, 1162-7.
- WEINBERGER, M. & DOSTROVSKY, J. O. 2011. A basis for the pathological oscillations in basal ganglia: the crucial role of dopamine. *Neuroreport*, 22, 151-6.
- WEISSENBORN, K. 2019. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79, 5-9.
- WEISSENBORN, K., GIEWEKEMEYER, K., HEIDENREICH, S., BOKEMEYER, M., BERDING, G. & AHL, B. 2005. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 20, 359-67.
- WUTZ, A., WEISZ, N., BRAUN, C. & MELCHER, D. 2014. Temporal windows in visual processing: "prestimulus brain state" and "poststimulus phase reset" segregate visual transients on different temporal scales. *J Neurosci*, 34, 1554-65.
- YANG, S. S., CHU, N. S. & LIAW, Y. F. 1985. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 89, 625-30.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Alfons Schnitzler für die Möglichkeit diese Arbeit am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie anfertigen zu dürfen.

Ganz besonders möchte ich Dr. Joachim Lange für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit danken. Seine immerwährende, geduldige Unterstützung und konstruktiven Impulse waren für mich ein wichtiger Leitfaden. Dass Zweifel am Gelingen dieser Arbeit auch in herausfordernden Zeiten nie die Oberhand gewonnen haben, ist vor allem dir zu verdanken. Lieber Jo, ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank Dr. Markus Butz und Dr. Thomas Baumgarten für die vielen hilfreichen Ratschläge, die fachliche Unterstützung, aber auch für die positive und freundschaftliche Atmosphäre im Rahmen der gemeinsamen Arbeit. Dank euch bin ich gerne zu jedem Treffen und jeder Messung gekommen.

Hiermit möchte ich auch dem gesamten Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie für die herzliche Aufnahme ins Team, den kollegialen Umgang und die stetige Hilfsbereitschaft danken. Ich habe mich bei euch immer gut aufgehoben gefühlt.

Den Mitgliedern und Mitarbeitern des integrierten Graduiertenkollegs des SFB 974 möchte ich für die Unterstützung sowie den fachlichen Austausch und das Interesse an meiner Arbeit danken.

Danken möchte ich auch allen Versuchsteilnehmer/innen, ohne deren Interesse, Durchhaltevermögen und Enthusiasmus diese Arbeit nicht realisierbar gewesen wäre.

Abschließend gilt mein größter Dank meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Freunden. Egal ob ihr aktiv an dieser Arbeit mitgewirkt habt oder mich anderweitig im Leben unterstützt. Ich bin dankbar, dass es euch gibt.