

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung von saurem Gliafaserprotein (GFAP) im Serum als Biomarker für das
Vorliegen einer covert hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Charlotte Margarete Helene Quack
aus Neuss

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Labenz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Felix Lüssi

Tag der Promotion: 25. November 2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-SA-4.0

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Tabellenverzeichnis..... | 7 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| 1 Einleitung | 9 |
| 1.1 Einführung in die Thematik der Dissertation | 9 |
| 2 Literaturdiskussion | 10 |
| 2.1 Aufbau und Funktion der Leber | 10 |
| 2.2 Leberzirrhose | 12 |
| 2.2.1 Klinik | 14 |
| 2.2.2 Prognose und Scores | 15 |
| 2.3 Komplikationen der Leberzirrhose | 16 |
| 2.3.1 Gastroösophageale Varizen | 17 |
| 2.3.2 Aszites..... | 17 |
| 2.3.3 Spontan bakterielle Peritonitis..... | 18 |
| 2.3.4 Portale Hypertension | 18 |
| 2.4 Die hepatische Enzephalopathie | 20 |
| 2.4.1 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie | 20 |
| 2.4.2 Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie | 22 |
| 2.4.3 Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie | 26 |
| 2.4.4 Therapie der hepatischen Enzephalopathie | 27 |
| 2.4.5 Sekundärprophylaxe der hepatischen Enzephalopathie | 28 |
| 2.4.6 Prognose der hepatischen Enzephalopathie | 29 |
| 2.5 Die covert hepatische Enzephalopathie..... | 29 |
| 2.5.1 Diagnostik der covert hepatischen Enzephalopathie | 29 |
| 2.6 Saures Gliafaserprotein als potenzieller Biomarker zur Detektion der covert hepatischen Enzephalopathie | 31 |
| 3 Patienten und Methoden | 33 |
| 3.1 Studiendesign und Ethik | 33 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2 Studienteilnehmer | 33 |
| 3.3 Testdurchführung..... | 35 |
| 3.3.1 Anamnesegespräch | 35 |
| 3.3.2 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test..... | 36 |
| 3.4 Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie | 39 |
| 3.5 Laboruntersuchungen | 40 |
| 3.5.1 Bestimmung von saurem Gliafaserprotein im Serum..... | 40 |
| 3.6 Statistik | 41 |
| 4 Ergebnisse | 42 |
| 4.1 Charakteristika der Studienkohorte bei Studieneinschluss | 42 |
| 4.1.1 Vergleich der Patienten aus Mainz und Lübeck..... | 43 |
| 4.2 Vergleich von Patienten mit und ohne cHE | 44 |
| 4.3 Vergleich von sGFAP bei cHE und ohne cHE | 46 |
| 4.4 Vergleich von sGFAP bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose und nicht äthyltoxischer Leberzirrhose | 49 |
| 4.5 Vergleich von sGFAP bei Patienten mit aktivem schädlichem Alkoholkonsum und beendetem schädlichem Alkoholkonsum | 51 |
| 4.6 Korrelation von sGFAP und PHES, MELD-Score, Interleukin-6 und Ammoniak..... | 53 |
| 4.7 Prädiktoren einer cHE..... | 54 |
| 4.8 Prädiktoren für schlechtere Ergebnisse im PHES und erhöhte sGFAP-Werte..... | 54 |
| 4.9 Diskriminationsfähigkeit von sGFAP zwischen Patienten mit und ohne cHE..... | 56 |
| 5 Diskussion | 57 |
| 5.1 Patientenkollektiv | 57 |
| 5.2 Relevanz der HE und ihre Diagnose | 58 |

| | |
|---|-----------|
| 5.3 sGFAP als möglicher Biomarker für cHE..... | 58 |
| 5.4 Vergleich von sGFAP mit anderen Biomarkern | 60 |
| 5.5 Einfluss von Alkoholkonsum auf sGFAP | 62 |
| 5.6 Limitationen..... | 63 |
| 5.7 Ausblick | 64 |
| 5.8 Schlussfolgerung | 64 |
| 6 Zusammenfassung..... | 65 |
| 7 Literaturverzeichnis | 67 |
| 8 Danksagung..... | 75 |
| 9 Tabellarischer Lebenslauf | 76 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| ANT | Animal Naming Test |
| AUC | Area Under the Curve |
| AUROC | Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve |
| CFF | Critical Flicker Frequency |
| cHE | covert hepatische Enzephalopathie |
| CSPH | clinically significant portal hypertension |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| GFAP | Glial Fibrillary Acidic Protein |
| GRC | GABA-Rezeptor-Komplex |
| HE | hepatische Enzephalopathie |
| HRS | hepatorenales Syndrom |
| HSC | hepatische Sternzelle |
| HVPG | hepatic venous pressure gradient |
| IL-1b | Interleukin-1b |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| INR | International Normalized Ratio |
| ISHEN | International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism |
| MASLD | metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease |
| MELD | Model for Endstage Liver Disease |
| mHE | minimale hepatische Enzephalopathie |
| MPH | mild portal hypertension |
| MS | Multiple Sklerose |
| NAFLD | non-alcoholic fatty liver disease |
| oHE | overt hepatische Enzephalopathie |
| PHES | Psychometric Hepatic Encephalopathy Score |
| PSE-Syndrom-Test | Portosystemische Enzephalopathie-Syndrom-Test |
| ROC | Receiver Operating Characteristics |
| S-ANT1 | Simplified Animal Naming Test |
| SBP | spontan bakterielle Peritonitis |
| sGFAP | serum Glial Fibrillary Acidic Protein |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor- α |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation..... | 42 |
| Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation stratifiziert nach Studienorten..... | 43 |
| Tabelle 3: Vergleich von Patienten mit und ohne cHE | 45 |
| Tabelle 4: Logistische Regressionsanalysen von verschiedenen Variablen als Prädiktoren für das Auftreten einer cHE | 54 |
| Tabelle 5: Multivariablen lineares Regressionsmodell der Analyse einer Assoziation verschiedener Variablen mit schlechten PHES -Werten | 55 |
| Tabelle 6: Multivariablen lineares Regressionsmodell der Analyse einer Assoziation verschiedener Variablen mit hohen sGFAP-Werten | 55 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Aufbau des Zentralvenenläppchens, modifiziert nach Schünke et al. (2018) | 11 |
| Abbildung 2: Mögliche Schädigungsmuster mit wichtigen Krankheitsbildern, modifiziert nach Tannapfel und Klöppel (2020) | 13 |
| Abbildung 3: Child-Pugh-Kriterien oder -Score (5 Kriterien), modifiziert nach Herold (2025) | 16 |
| Abbildung 4: Klassifikation der International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) zur klinischen Graduierung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie und West-Haven-Klassifikation, modifiziert nach Gerbes et al. (2019)..... | 22 |
| Abbildung 5: Der Weg von Ammoniak bei Gesunden (oben) und bei Patienten mit Leberzirrhose und HE (unten), modifiziert nach Butterworth (2019) | 23 |
| Abbildung 6: Studienpopulation | 35 |
| Abbildung 7: Vergleich von sGFAP mit cHE (n = 50), ohne cHE (n = 85) und einer gesunden Kontrollgruppe (n = 15) | 46 |
| Abbildung 8: Vergleich von sGFAP mit cHE (n = 37) und ohne cHE (n = 48) in Mainz | 47 |
| Abbildung 9: Vergleich von sGFAP mit cHE (n = 13) und ohne cHE (n = 37) in Lübeck..... | 47 |
| Abbildung 10: Vergleich von sGFAP mit (n = 38) und ohne cHE (n = 80) ohne oHE in der Anamnese..... | 48 |
| Abbildung 11: Vergleich von sGFAP mit HE Grad 2 (n = 10), cHE (n = 50) und ohne HE (n = 85)..... | 49 |
| Abbildung 12: Vergleich von sGFAP mit äthyltoxischer Leberzirrhose und cHE (n = 37), äthyltoxischer Leberzirrhose und ohne cHE (n = 43), nicht äthyltoxischer Leberzirrhose und cHE (n = 13) und nicht äthyltoxischer Leberzirrhose und ohne cHE (n = 42)..... | 50 |
| Abbildung 13: Vergleich von sGFAP bei Patienten mit aktivem schädlichem Alkoholkonsum (n = 9) und beendetem schädlichem Alkoholkonsum (n = 43) bei einem PHES \geq -4 | 52 |
| Abbildung 14: Korrelation von sGFAP und PHES (n = 135), MELD (n = 135), IL-6 (n = 70) und Ammoniak (n = 43) | 53 |
| Abbildung 15: Trennschärfe von sGFAP zum Nachweis einer cHE in der Gesamtkohorte (n = 135; cHE: n = 50, ohne cHE: n = 85) | 56 |

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik der Dissertation

Die Leberzirrhose stellt mit dem fibrotisch, knotigem Umbau des Gewebes das Endstadium chronischer Lebererkrankungen dar und geht mit zahlreichen potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen einher. Eine davon ist die hepatische Enzephalopathie (HE), ein neuropsychiatrisches Syndrom, das in unterschiedlicher Ausprägung auftreten kann: von subklinischen kognitiven Veränderungen bis hin zu schweren Bewusstseinsstörungen (Weissenborn, 2019).

Die milde Form der HE, die covert hepatische Enzephalopathie (cHE), ist weit verbreitet und bleibt jedoch wegen der klinisch subtilen Symptome häufig unerkannt. Sie hat Auswirkungen auf kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit, Konzentration und Reaktionsgeschwindigkeit und kann damit die Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit erheblich beeinträchtigen (Ferenci, 2017, Labenz et al., 2018). Die Diagnostik der cHE erfolgt derzeit vorrangig über psychometrische Testverfahren, die jedoch zeitintensiv und im klinischen Alltag häufig schwer umzusetzen sind (Labenz et al., 2020). Daher wäre es wünschenswert ein einfacheres diagnostisches Mittel zu finden, welches die Diagnosestellung erleichtert und eine frühzeitige Erkennung ermöglicht.

Hierfür kommt möglicherweise das saure Gliafaserprotein (GFAP) als potenzieller Biomarker in Frage. GFAP ist ein Strukturprotein der Astrozyten und dient als Marker für deren Aktivierung und Schädigung. Bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wird GFAP im Serum (sGFAP) bereits erfolgreich als diagnostische und prognostische Messgröße eingesetzt (Abdelhak et al., 2022).

Da die Pathogenese der HE durch Hyperammonämie und systemische Inflammation eng mit der Schädigung von Astrozyten verknüpft ist, erscheint sGFAP auch im Kontext der cHE vielversprechend.

Ziel dieser Dissertation war es, zu untersuchen, ob sGFAP als potenzieller Blut-Biomarker für die Detektion einer cHE bei Patienten mit Leberzirrhose geeignet ist. Dazu wurden in einer Studienpopulation sGFAP-Werte erhoben und mit klinischen Parametern wie dem Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), MELD-Score, Ammoniak und Interleukin-6 (IL-6) verglichen sowie hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft für das Vorliegen einer cHE analysiert.

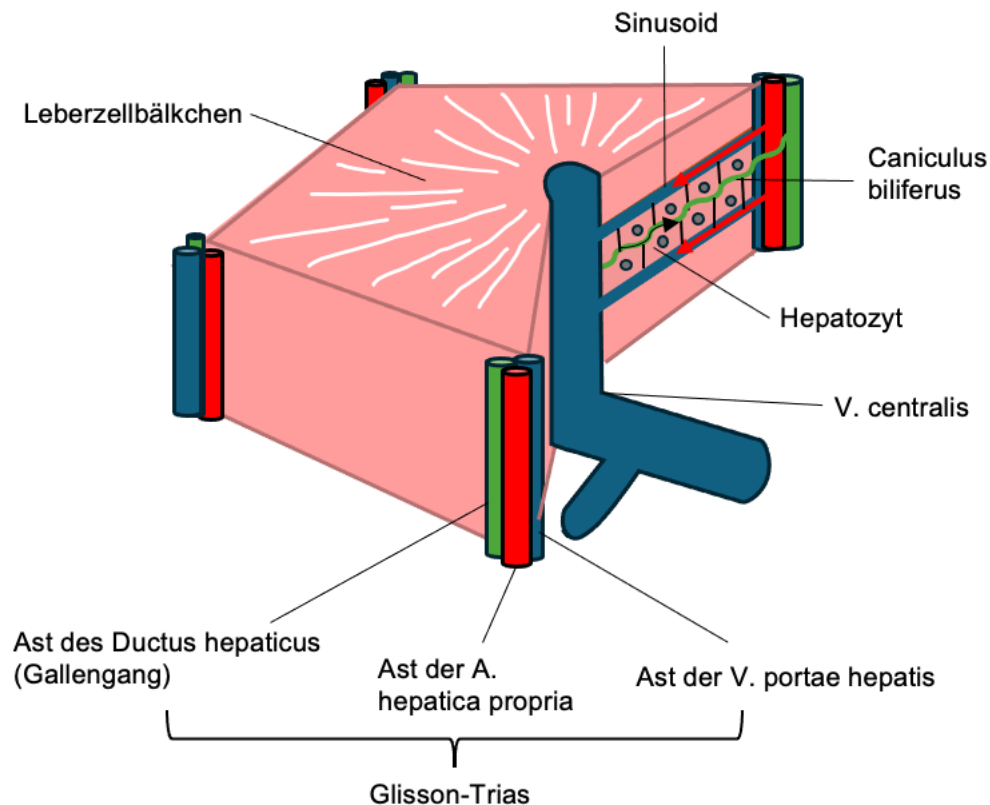
2 Literaturdiskussion

2.1 Aufbau und Funktion der Leber

Die Leber ist mit ca. 1500 g das größte Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers und liegt direkt unter dem Zwerchfell intraperitoneal im rechten Oberbauch. Makroskopisch kann man die Leber in vier verschiedene Lappen unterteilen: ventral liegen der Lobus hepatis dexter und der Lobus hepatis sinister, dorsal der Lobus quadratus und Lobus caudatus. Funktionell wird die Leber anhand der Leitungsbahnen in acht Segmente eingeteilt, wobei ein Segment jeweils dem Versorgungsbereich eines Segmentastes der A. hepatica entspricht. Die Feinarchitektur des Leberparenchyms wird von den Leberläppchen und Periportalfeldern gebildet. Ein polyedrisches Leberläppchen besteht aus Hepatozyten mit der Zentralvene in der Mitte, welche das Blut in die Vv. hepaticae weiterleitet. Die Periportalfelder befinden sich am Rand der Leberläppchen und enthalten je einen Ast der A. hepatica propria, der V. portae hepatis sowie des Ductus hepaticus. Diese Gefäßtrias wird auch als Glisson-Trias bezeichnet (**Abbildung 1**) (Schünke et al., 2018).

Das Blut der beiden Gefäßäste durchströmt gemeinsam das Leberparenchym in den Sinusoiden und mündet in die Zentralvene. Die von den Hepatozyten gebildete Galle fließt auf der anderen Seite in den Gallenkanälchen (Canaliculus biliferi), die im Läppchenzentrum beginnen. Entgegen der Flussrichtung des Blutes in den Sinusoiden verlässt sie über die Gallengänge die Leber über das Gallengangsystem (Schmidt et al., 2019).

Abbildung 1: Aufbau des Zentralvenenläppchens, modifiziert nach Schönke et al. (2018)



Die besondere Gefäßarchitektur der Leber hat klinisch-pathophysiologische Relevanz, da entlang der Hepatozyten kontinuierlich Sauerstoff verbraucht wird. Kommt es nun zu einer Sauerstoff-Unterversorgung der Leber, treten die Schädigungen zuerst nahe der Zentralvene auf.

Ist die Leber aber mit Giftstoffen, wie z.B. Ethanol belastet, verringert sich die Giftstoffkonzentration in Richtung der Zentralvene aufgrund des Metabolismus der Hepatozyten (Schmidt et al., 2019).

Der Spalt zwischen Endothelzellen und Hepatozyten wird als Disse-Raum bezeichnet. Dieser Raum ist von einem diskontinuierlichen Endothel umgeben und ermöglicht dadurch den Stoffaustausch von Hepatozyten mit dem Sinusoidalblut.

In diesem Raum befinden sich neben Mikrovilli der Hepatozyten auch hepatische Sternzellen (HSC), die auch als Ito-Zellen bezeichnet werden. Diese Zellen speichern Vitamin A und sind für die Produktion von extrazellulären Matrixproteinen zuständig. Außerdem haben sie die Kontrolle über den Tonus der Sinusoide und spielen eine

Rolle bei der Entwicklung der Leberfibrose nach Gewebsschädigung (Tannapfel and Klöppel, 2020).

Eine der wichtigsten Funktionen der Leber ist die Biotransformation. Dabei werden körpereigene Stoffe wie z.B. Steroidhormone, Bilirubin oder körperfremde Stoffe wie z.B. Pharmaka zunächst modifiziert und dann in wasserlösliche Verbindungen umgewandelt, damit sie anschließend über Galle oder Harn ausgeschieden werden können. Eine weitere Entgiftungsfunktion übernimmt die Leber, indem sie das toxische Ammoniak, das als Metabolit im Rahmen des Aminosäureabbaus entsteht, zu unschädlichem Harnstoff umwandelt.

Darüber hinaus ist die Leber zentral an der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels beteiligt, da sie das wichtigste Glycogenspeicherorgan des Organismus ist und über die Fähigkeit zur Gluconeogenese verfügt. Die Leber spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Lipoproteinen und Plasmaproteinen, der Speicherung von Vitaminen und Spurenelementen und der Produktion von Gallenflüssigkeit (Schmidt et al., 2019).

Eine weitere wichtige Aufgabe hat die Leber als zentrales Organ des Alkoholabbaus. Die Alkoholdehydrogenase baut Ethanol über mehrere Schritte zu Acetyl-CoA ab und bewirkt dadurch unter anderem eine Steigerung der Ketonkörper-, und Fettsäuresynthese. Bei dauerhaft erhöhtem Alkoholangebot sammeln sich die entstandenen Triacylglyceride intrazellulär an und es kommt langfristig zu einer Fettleber mit Hepatomegalie (Heinrich et al., 2014).

2.2 Leberzirrhose

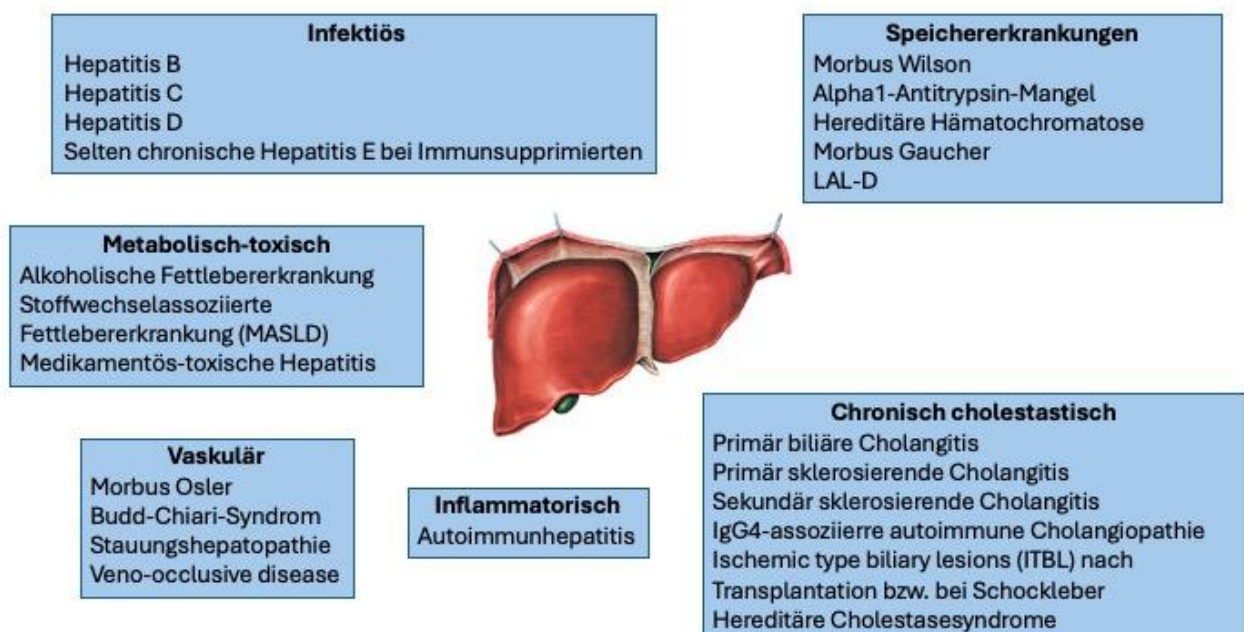
Die Leberzirrhose ist ein Zustand, welcher sich als Reaktion auf eine chronische Schädigung des Leberparenchyms entwickelt. Die reguläre Architektur der Leberläppchen und Gefäße ist aufgehoben und die entzündliche Fibrosierung ist so weit fortgeschritten, dass sich bindegewebige Septen zwischen benachbarten Portalfeldern und zwischen Portalfeldern und Zentralvenen gebildet haben. Für die gesteigerte Bindegewebsbildung sind unter anderem die Ito-Zellen verantwortlich. Histologisch charakteristisch ist außerdem die Ausbildung von Regeneratknoten. Anhand der Größe der Knoten kann eine Differenzierung in mikronodulär,

makronodulär und gemischt-knotiger Leberzirrhose vorgenommen werden (Tannapfel and Klöppel, 2020, Herold, 2025).

Eine Folge des fibrotischen Umbaus ist die eingeschränkte Funktion der Hepatozyten, insbesondere aufgrund ihrer verminderten Anzahl. Durch den bindegewebigen Umbau des Lebergewebes kommt es zu einem Blutstau in der V. portae mit der Konsequenz einer portalen Hypertension. Dies begünstigt die Ausbildung porto-systemischer Umgehungskreisläufe zwischen Lebervenen und Portalgefäßen. Folglich kommt es zu einer Minderperfusion der Leber und zu einem beeinträchtigten Stoffaustausch zwischen Sinusoiden und Hepatozyten (Schuppan and Afdhal, 2008, Herold, 2025).

Es gibt viele verschiedene Ätiologien für die Entstehung einer Leberzirrhose (**Abbildung 2**). Grundsätzlich ist bei jedem chronisch bestehendem Schädigungsmuster die Leberzirrhose durch die Dauer des Krankheitsbildes verursacht (Tannapfel and Klöppel, 2020).

Abbildung 2: Mögliche Schädigungsmuster mit wichtigen Krankheitsbildern, modifiziert nach Tannapfel und Klöppel (2020)



Die Inzidenz der Leberzirrhose in Europa und den USA liegt bei ca. 250 pro 100.000 Menschen pro Jahr. Für Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf rund eine Million

geschätzt. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Herold, 2025). Als Todesursache liegt die Leberzirrhose in Deutschland zwischen dem 9.-11. Platz und in der Gruppe der 25- bis 45-Jährigen ist es die führende krankheitsbedingte Todesursache (Tannapfel and Klöppel, 2020).

Die häufigste Ätiologie der Leberzirrhose in Deutschland ist der chronische Alkoholabusus (ca. 52%), gefolgt von den Virushepatitiden B und C (Huang et al., 2023). Aufgrund des zunehmenden Übergewichts stieg das Vorkommen metabolischer Ursachen wie der Metabolismus-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD), vormals nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) in den letzten Jahren in den Industrienationen deutlich an wie z.B. in Schweden von 6% auf 15% (Huang et al., 2023). Im Jahr 2023 wurde auf Grundlage eines internationalen Fachkonsens die bisherige Bezeichnung NAFLD offiziell durch den Begriff MASLD ersetzt, um die führende Rolle metabolischer Risikofaktoren in der Krankheitsentstehung deutlicher hervorzuheben (Chan et al., 2023).

2.2.1 Klinik

In den Anfangsstadien der sogenannten kompensierten Leberzirrhose bleibt die Leberzirrhose häufig unentdeckt, da sie zunächst meist asymptomatisch verläuft. Sie präsentiert sich oft erst apparent, wenn es zu Zirrhose-assoziierten Komplikationen kommt (Schuppan and Afdhal, 2008). Am Anfang stehen eher unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit (70%), und abdominelle Beschwerden wie Meteorismus (60%) im Vordergrund. Im kompensierten Stadium können Leberhautzeichen schon auf eine Lebererkrankung hinweisen. Dazu zählen unter anderem die sogenannten Spider naevi, Palmar- und Plantarerytheme und Prurigo simplex. Zusätzlich können sich hormonelle Störungen durch eine Bauchglatze und Potenzstörungen beim Mann und bei der Frau je nach Lebensphase durch Menstruationsstörungen präsentieren (Schuppan and Afdhal, 2008, Herold, 2025).

Häufig erfolgt die Diagnose einer Leberzirrhose erst im dekompenzierten Stadium, das durch das erstmalige Auftreten von Komplikationen gekennzeichnet ist. Typische klinische Hinweise sind beispielsweise ein Ikterus sowie eine hämorrhagische Diathese aufgrund der Leberinsuffizienz. Ebenso zu nennen ist die portale

Hypertension, welche viele weitere Komplikationen wie Ödeme, Aszites und Ösophagusvarizenblutungen zur Folge hat. Eine weitere schwere Komplikation ist die hepatische Enzephalopathie (Herold, 2025, Agné and Lankisch, 2016). Die Ausbildung eines primären Leberzellkarzinom ist eine gefürchtete Spätfolge und tritt bei 2-7% der Patienten im Jahr auf (Schuppan and Afdhal, 2008).

Mit dem Übergang in die dekompensierte Phase geht eine deutlich schlechtere Prognose einher. Während die kompensierte Leberzirrhose noch eine 2-Jahres-Überlebensrate von etwa 90 % aufweist (Wittenburg et al., 2011), liegt die 5-Jahres-Mortalitätsrate nach Eintritt der Dekompensation ohne Lebertransplantation bei rund 85% (Schuppan and Afdhal, 2008).

2.2.2 Prognose und Scores

Zur Identifikation von Hochrisikopatienten und zur besseren Einschätzung des Schweregrads der Leberzirrhose wurden verschiedene Scores entwickelt.

Zunächst zu nennen ist der Child-Turcotte-Pugh-Score, der in den 70er Jahren entwickelt wurde, um das OP-Risiko bei Eingriffen wie porto-systemischen Shunt-Anlagen bei Varizenblutungen abschätzen zu können. Nach einer Modifizierung des ursprünglichen Scores von Pugh et al. wird dieser Score weltweit benutzt, um den Schweregrad und die 1-Jahres-Überlebensrate bestimmen zu können (Peng et al., 2016).

Der Child-Turcotte-Pugh-Score setzt sich aus fünf Parametern zusammen, die sowohl aus klinischer Beurteilung (Aszites und Enzephalopathie) und laborchemischen Parametern bestehen (**Abbildung 3**).

Aus der Gesamtpunktzahl ergibt sich eine Einteilung in die Stadien Child-Pugh A (5–6 Punkte), B (7–9 Punkte) oder C (10–15 Punkte). Hieraus kann eine Einschätzung der 1-Jahres-Prognose vorgenommen werden: im Child A Stadium liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei fast 100%, in Child B bei 85% und Child C bei 35% (Herold, 2025).

Abbildung 3: Child-Pugh-Kriterien oder -Score (5 Kriterien), modifiziert nach Herold (2025)

| | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|--------------------------------------|----------------|---------------------|-----------------|
| - Albumin im Serum (g/dl) | > 3,5 | 2,8 – 3,5 | < 2,8 |
| - Bilirubin im Serum (mg/dl) | < 2,0 | 2,0 – 3,0 | > 3,0 |
| - Bilirubin (µmol/l) | < 35 | 35 – 50 | > 50 |
| - Bilirubin bei PBC und PSC (mg/dl) | < 4 | 4 – 10 | > 10 |
| - Bilirubin bei PBC und PSC (µmol/l) | < 70 | 70 – 170 | > 170 |
| - Quick (%) bzw. INR | > 70 / < 1,7 | 40 – 70 / 1,7 – 2,3 | < 40 / > 2,3 |
| - Aszites (sonografisch) | 0 | Leicht | Mittelgradig |
| - Enzephalopathie | 0 | I - II | III - IV |

Addition der Punkte:
Child A = 5 – 6
Child B = 7 - 9
Child C = 10 - 15

Ein weiterer Score ist der MELD-Score, der in der Allokation für die Lebertransplantation eine wichtige Rolle spielt (Kamath and Kim, 2007). Anhand von drei Laborparametern (Serumkreatinin, Bilirubin und INR) wird der Schweregrad der Lebererkrankung stratifiziert. Es können 6 bis 40 Punkte vergeben werden.

Außerdem berechnet der Score eine Vorhersage für das 3-Monats-Überleben. Je höher die Punktzahl, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten zu versterben (Schuppan and Afdhal, 2008).

Ein Vorteil des MELD-Scores ist, dass er durch die Laborparameter objektiver als der Child-Pugh-Score ist. Beim Child-Pugh-Score werden die zwei Variablen Aszites und Enzephalopathie durch eine klinische Beurteilung subjektiv bestimmt (Peng et al., 2016).

2.3 Komplikationen der Leberzirrhose

Die portale Hypertension stellt die zentrale Ursache für das Auftreten der Komplikationen der Leberzirrhose dar, die im Folgenden näher erläutert werden (Jagdish et al., 2023).

2.3.1 Gastroösophageale Varizen

Durch einen Druckanstieg in der V.portae über 10 mmHg bilden sich Kollateralkreisläufe zwischen dem portalvenösen und dem systemisch venösen System. Von großer klinischer Relevanz ist dabei die Ausbildung von Ösophagus- und Fundusvarizen. Die Hälfte aller Patienten weist bei der Diagnosestellung einer Leberzirrhose gastroösophageale Varizen auf (Wittenburg et al., 2011, Garcia-Tsao and Bosch, 2010).

Bei einem kritischen Druckanstieg in der Pfortader kommt es im Verlauf zu einem Wachstum der Varizen und letztendlich zu einer erhöhten Gefahr der Ruptur. Ein Drittel aller Patienten mit Leberzirrhose entwickeln eine Varizenblutung, die potenziell lebensbedrohlich ist. Nach solch einer Blutung liegt die 6-Wochen Mortalitätsrate bei 15-20%. Ohne Rezidivprophylaxe erleiden 70% der Patienten innerhalb eines Jahres Rezidivblutungen (Garcia-Tsao and Bosch, 2010, Herold, 2025).

2.3.2 Aszites

Bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose haben 20% der Patienten bereits Aszites, wovon wiederum 20% innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung sterben (Aithal et al., 2021).

Aszites als Komplikation ist eine seröse Flüssigkeitsansammlung in der freien Peritonealhöhle, die sich klinisch in einer Bauchumfangszunahme präsentiert.

Die Entstehung von Aszites wird im Wesentlichen durch zwei pathophysiologische Mechanismen bestimmt: die portale Hypertension sowie die vermehrte Retention von Natrium und Wasser. Der Anstieg des portalen Druckes führt zu einer gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und in der Folge zu einer Vasodilatation der viszeralen Arterien. Diese systemische Vasodilatation bewirkt eine relative Hypovolämie mit einer Abnahme des arteriellen Blutdrucks, was wiederum das sympathische Nervensystem sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert. Beide Mechanismen stimulieren die Natriumrückresorption in den Nieren. Parallel dazu wird vermehrt Antidiuretisches Hormon ausgeschüttet, welches zusätzlich die Wasserresorption an den Sammelrohren fördert (Aithal et al., 2021).

Darüber hinaus tragen zwei weitere Faktoren zur Flüssigkeitsansammlung bei: Zum einen vermindert die reduzierte Albuminproduktion durch die abnehmende

Leberfunktion den kolloidosmotischen Druckes, zum anderen begünstigt der erhöhte hydrostatische Druck in der V. portae die Transsudation von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Bauchhöhle (Tannapfel and Klöppel, 2020).

2.3.3 Spontan bakterielle Peritonitis

Eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation des Aszites bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ist die spontan bakterielle Peritonitis (SBP). Es ist die Entstehung einer bakteriellen Infektion der Aszitesflüssigkeit ohne intraabdominelle Infektionsquelle. Die Ursache der Infektion sind in der Mehrzahl der Fälle gram-negative Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), welche über eine Translokation über die Darmwand in den Aszites einwandern können (Ameer et al., 2021).

Sie tritt bei 10 bis 30% der Patienten mit Aszites auf und geht mit einer schlechten Prognose einher (Ginès et al., 2004). Ebenso begünstigt eine SBP das Auftreten weiterer Komplikationen, wie zum Beispiel einer HE oder eines hepatorenenalen Syndroms (HRS) (Wittenburg et al., 2011).

2.3.4 Portale Hypertension

Der Auslöser für alle oben genannten Komplikationen der Leberzirrhose ist die Entstehung der portalen Hypertension. Bei 90% aller Patienten mit Leberzirrhose entwickelt sich im Verlauf eine portale Hypertension und ist somit ein Vorläufer und die Hauptursache für die meisten Todesfälle bei Patienten mit Leberzirrhose (Gunarathne et al., 2020).

Die portale Hypertension ist definiert als pathologischer Anstieg des Pfortaderdruckgradienten auf über 5 mmHg. Dieser Gradient setzt sich zusammen aus dem Druck der V. portae und dem freien Lebervenenendruck als Korrelat für den systemisch venösen Druck in der V. cava.

Durch ein Zusammenwirken von erhöhtem portalvenösen Gefäßwiderstand und erhöhtem portalvenösen Blutfluss als Folge einer splanchnischen Vasodilatation und eines erhöhten Herzzeitvolumens entsteht bei der Leberzirrhose eine portale Hypertonie (Gunarathne et al., 2020). Die wichtigste Ursache hierfür ist der erhöhte intrahepatische Gefäßwiderstand als Resultat massiver anatomischer und

funktioneller Veränderungen, die mit der Zirrhose und intrahepatischer Vasokonstriktion einhergehen (Iwakiri, 2014). Zu 70% wird der Gefäßwiderstand durch den strukturellen Umbau mit Bildung von Narbengewebe und Regeneratknoten mit Einengung des Disse-Raums beeinflusst.

Eine weitere wichtige Ursache der portalen Hypertension ist der erhöhte portale Blutfluss und wird unter anderem durch die Vasodilatation im arteriellen Splanchnikusgebietes erklärt, welches durch eine Überproduktion von Vasodilatoren gefördert wird.

Als Reaktion auf einen Anstieg des Blutdrucks in der V.portae entstehen portosystemische Kollateralen, die sich zunächst durch eine Eröffnung bereits bestehender Gefäße und schließlich durch eine Aktivierung der Angiogenese mithilfe mehrerer Wachstumsfaktoren wie VEGF, Plazenta-Wachstumsfaktor und Platelet-derived growth factor (PDGF) bilden (Gunarathne et al., 2020).

Ein diagnostisches Mittel für die portale Hypertension ist der hepatische venöse Druckgradient (HVPG), der in einer Messung die Komponenten, die den sinusoidalen Druck bestimmen, erfassen kann: den Leberwiderstand gegen den Blutfluss der V.portae und den portalvenösen Blutfluss (Albilllos and Garcia-Tsao, 2011).

Ein gesunder Mensch ohne chronische Lebererkrankung hat einen normalen HVPG - Wert zwischen 1-5 mmHg. Ist der Wert zwischen 6-10 mmHg spricht man bei einer Leberzirrhose von einer milden portalen Hypertension (MPH) (Gunarathne et al., 2020).

Ein HVPG-Wert von ≥ 10 mmHg wird als „klinisch signifikante portale Hypertension“ (CSPH) bezeichnet, da bei einer kompensierten Leberzirrhose das Dekompensationsrisiko ab diesem Wert steigt. Hier können Komplikationen wie Aszites, HE oder eine Varizenblutung sehr wahrscheinlich auftreten und vorhergesehen werden (Ripoll, 2007). Liegt der Wert über 16 mmHg, ist zusätzlich mit einer deutlich ungünstigeren Prognose und einem erhöhten Mortalitätsrisiko zu rechnen (Silva-Junior et al., 2015, Berzigotti et al., 2011).

Eine Reduktion des HVPG-Wertes um $\geq 10\%$ gegenüber dem Ausgangswert oder auf unter 10 mmHg gilt als wichtiges therapeutisches Ziel, um einer ersten Dekompensation vorzubeugen (Bettinger et al., 2025).

2.4 Die hepatische Enzephalopathie

Die HE ist eine weitere Komplikation einer schweren akuten oder chronischen Leberinsuffizienz, die sich durch motorische, kognitive und psychiatrische Veränderungen bis hin zum Koma manifestieren kann (Weissenborn, 2019). Sie ist eine potenziell reversible Störung des zentralen Nervensystems und tritt bei 50-70% der Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension auf (Patidar and Bajaj, 2015).

Das Vorkommen einer HE kann schon in niedrigen Schweregraden als Marker für eine schlechte Prognose angesehen werden. Es hat nicht nur Auswirkungen auf die Lebensqualität, sondern auch auf das Überleben der Patienten (Butterworth, 2019). In einer dänischen Studie wurde beobachtet, dass bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose 11% eine HE entwickelten. Die 1 Jahres-Mortalität bei durchgemachter HE lag bei 64%, die 5-Jahres Mortalität bei 85% (Jepsen et al., 2010).

2.4.1 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie

Die HE wird anhand ihrer Genese in drei Typen aufgeteilt: Typ A durch akutes Leberversagen, Typ B durch portosystemischen Bypass ohne Lebererkrankung und Typ C durch eine Leberzirrhose, portosystemische Shunts oder portale Hypertension. Es gibt noch eine weitere Einteilung anhand des Schweregrades nach der West-Haven-Klassifikation in minimale HE (Grad 0) und Grad 1-4. Die minimale hepatische Enzephalopathie (mHE) bezeichnet den Zustand, wenn Patienten klinisch keine Symptome haben, aber in psychomotorischen Tests latente motorische und kognitive Dysfunktionen festgestellt werden können (Ludwig, 2023).

Eine weitere Klassifikation nach ISHEN differenziert ergänzend in verdeckte (covert) HE und offensichtliche (overt) HE.

Grad 1 wird mit der minimalen HE zusammengezählt und als covert bezeichnet, weil sich die klinischen Symptome unter anderem nur durch geringfügige Veränderungen zeigen, die oft nur für Angehörige sichtbar sind: Hierzu zählen beispielsweise eine außergewöhnliche Nervosität oder Euphorie, ein veränderter Schlafrhythmus und Konzentrationsstörungen (Weissenborn, 2019). Mittels psychometrischer Tests werden bei bis zu 80% der Patienten mit Leberzirrhose eine cHE entdeckt (Butterworth, 2019).

Ab Grad 2 bezeichnet man die HE als eine overte HE (oHE), da die Symptome ab diesem Stadium klinisch apparenter sind (**Abbildung 4**).

Patienten mit Grad 2 fallen durch eine zeitliche Desorientierung, Lethargie und Verhaltensauffälligkeiten auf. Charakteristisch für Grad 3 sind bizarres Verhalten, Somnolenz und allgemeine Desorientierung. Grad 4 zeichnet sich durch den Zustand des Komas aus, wo die Patienten nicht mehr auf äußere Reize reagieren (Vilstrup H, 2014). Nicht nur kognitive Veränderungen, sondern auch motorische Symptome treten bei einer HE auf. Dazu zählen Bradykinese, Tremor, Dysarthrie, Ataxie und Asterixis (flapping tremor), die auf einen extrapyramidalen und zerebellären Ursprung zurückzuführen sind. Diese können jedoch in jedem Schweregrad der HE vorkommen, weshalb die Einstufung des Grades der HE anhand des Bewusstseinsgrades vorgenommen werden sollte (Weissenborn, 2019).

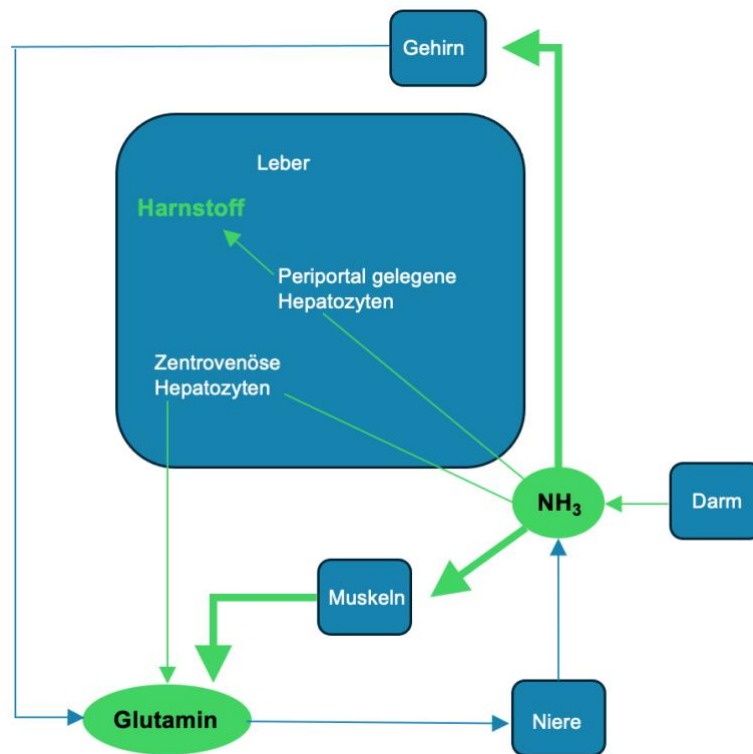
Abbildung 4: Klassifikation der International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) zur klinischen Graduierung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie und West-Haven-Klassifikation, modifiziert nach Gerbes et al. (2019)

| HE-Graduierung | Klinische Symptome | Graduierung nach ISHEN | West-Haven-Klassifikation |
|----------------|--|---------------------------------------|---------------------------|
| Grad 0 | keine Abnormalitäten | verdeckte HE (covert HE: cHE) | minimale HE (mHE) |
| Grad 1 | mentale Verlangsamung, Antriebsstörung, Konzentrationsschwäche, Schlafbedürfnis, Störung der Feinmotorik (z.B. Schriftbildveränderung) | verdeckte HE (covert HE: cHE) | |
| Grad 2 | starke Müdigkeit (leichte Somnolenz), Lethargie, zeitlich desorientiert, verwaschene Sprache, flapping tremor | offensichtliche HE (overt HE: oHE) | |
| Grad 3 | starke Somnolenz oder Sopor, zeitlich und örtlich desorientiert, unzusammenhängende Sprache, Hyper- oder Hyporeflexie, Asterixis, Krämpfe, Rigor | offensichtliche HE (overt HE: oHE) | |
| Grad 4 | Koma, Muskeleigenreflexe erloschen, Muskelsteife | offensichtliche HE (overt HE: oHE) | |

2.4.2 Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie

Die Pathogenese der HE ist vielschichtig und noch nicht vollständig verstanden. Verschiedene Faktoren tragen zur Entstehung einer neuronalen Beeinträchtigung bei. Es kommt zu proinflammatorischen Prozessen und einer Dysbalance der zentralen Neurotransmission, insbesondere des Gamma-Aminobuttersäure-Systems (GABA) (Butterworth, 2019). Dabei ist bewiesen, dass das Neurotoxin Ammoniak bei der Entstehung einer HE eine zentrale Rolle spielt.

Bei intakter Leberfunktion werden nach einer proteinreichen Mahlzeit im Rahmen des Aminosäurekreislaufs im Darm durch die Leber Aminosäuren aufgenommen und unter Ammoniakbildung in andere Produkte verwandelt. Physiologisch wird dann das gebildete Ammoniak (NH₃) in den Periportalfeldern der Hepatozyten im Rahmen des Harnstoffzyklus in Harnstoff umgewandelt und schließlich über die Nieren



Durch eine bakterielle Überbesiedlung im Dünndarm und eine erhöhte Permeabilität der Darmmukosa kommt es bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer Veränderung des Mikrobioms in Dün- und Dickdarm. Diese Darmbakterien, die bei Patienten mit Leberzirrhose größtenteils im Darmtrakt zu finden sind, produzieren ebenfalls Ammoniak. Hinzukommend steigert der Abbau von zirkulierendem Glutamin die intestinale Ammoniakproduktion (Rai et al., 2015).

All diese Vorgänge führen dazu, dass Ammoniak im systemischen Blutkreislauf akkumuliert und über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangt.

Im Gehirn wird das Ammoniak von Astrozyten aufgenommen, die es dann zu Glutamin metabolisieren. Die resultierende Glutaminansammlung bewirkt eine Erhöhung der intrazellulären Osmolarität, was eine osmotische bedingte Volumenzunahme der Astrozyten zur Folge hat. Diese Zellschwellung begünstigt die Entstehung eines Hirnödems (Bleibel and Al-Osaimi, 2012). Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte anhand von Protonenmagnetresonanzspektroskopie des Gehirns eine erhöhte Konzentration von Glutamin nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigte sich ein verminderter Gehalt an schwächeren Osmolyten wie Myoinositol (Ferenci, 2017). Letztere werden als kompensatorischer Mechanismus gegen die Entwicklung eines Hirnödems ausgeschwemmt (Ludwig, 2023).

Die Schwellung der Astrozyten führt zu einer Störung der neuronalen Kommunikation, was wiederum den Zellmetabolismus und die Neurotransmission beeinflusst. Gleichzeitig wurden bei Patienten im Liquor erhöhte Metabolite wie z.B. Lactat nachgewiesen, was auf einen verminderten oxidativen Stoffwechsel im Gehirn hinweist. Der gestörte Laktatstoffwechsel hat Einfluss auf die neuronale Energieversorgung (Rose et al., 2020). Da Ammoniak ein Inhibitor der Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase ist, kann es durch die Beeinträchtigung der Glukoseoxidation und der Laktatproduktion zu einem Energieversagen des Gehirns kommen (Butterworth, 2019).

Darüber hinaus verursacht der erhöhte Ammoniakspiegel irreversible neuronale Schäden. Durch eine Dysregulation des Calciumhaushaltes der Neurone kommt es über verschiedene Vorgänge zu einer Destabilisierung von Axonen und Apoptose von Neuronen (Cai et al., 2019).

Neben den direkten toxischen Effekten des Ammoniaks spielen auch immunvermittelte Prozesse eine zentrale in der Pathophysiologie der HE. Die Astrozyten setzen Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Glutamin frei und aktivieren damit Mikroglia. Das führt zur Rekrutierung von Monozyten und hat einen Zytokinsturm mit erhöhter Freisetzung von TNF- α , Interleukin -1b (IL-1b) und IL-6 zur Folge. Es kommt zu einer systemischen Entzündungsreaktion, die ebenfalls zum Absterben von Neuronen führen kann. In der CANONIC-Studie wurde herausgefunden, dass die systemische Entzündung bei Patienten mit fortgeschrittener HE mit der Sterblichkeit korreliert (Hadjihambi et al., 2018).

Eine weitere wichtige Rolle, die bei der HE zu einer Dysbalance der neuronalen Aktivität führt, spielt das GABA – System. Ein relevanter Bestandteil dieses Systems ist der GABA-Rezeptor-Komplex (GRC). Er kann über allosterische Modulationsstellen, die zum Beispiel von Steroiden oder Benzodiazepinen angesteuert werden, das GABA-Signal verstärken. Das hat eine neuroinhibitorische Reaktion zur Folge. Bei verstorbenen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und HE im Stadium 4 konnte ein signifikanter Anstieg von dem Neurosteroid-Modulator Allopregnanolon im Gehirngewebe beobachtet werden. Allopregnanolon kann als Ligand am GRC ansetzen und eine Verstärkung des neuroinhibitorischen GABA Signals bewirken (Butterworth, 2019).

Die bei Leberzirrhose häufig beobachteten extrapyramidalen Symptome lassen sich durch eine veränderte dopaminerge Funktion in den Basalganglien erklären. Um den

Dopaminmangel auszugleichen kommt es zu einer Mangananreicherung (Ferenci, 2017). Mangan wird normalerweise über die Galle ausgeschieden, was bei einer insuffizienten Leberfunktion eher eingeschränkt ist und deswegen in den Basalganglien akkumuliert (Rose et al., 2020).

2.4.3 Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie

Bislang existiert kein sicheres diagnostisches Mittel, das eine eindeutige Diagnose der HE ermöglicht und zugleich mit einem einzigen Test das gesamte Spektrum einer HE erfasst. Da die klinischen Symptome und neuropsychologischen Befunde von Test-Systemen unspezifisch sind, ist die HE eine Ausschlussdiagnose. Es sollten andere Ursachen einer Hirnfunktionsstörung wie z.B. intrakranielle Blutungen durch eine zerebrale Bildgebung ausgeschlossen werden.

Die Diagnose einer oHE erfolgt häufig mit Hilfe klinischer Beobachtung und Untersuchung. Um den Schweregrad der HE einordnen zu können, werden als Goldstandard die West-Haven-Kriterien angewendet. Bei Patienten mit einer offensichtlichen Bewusstseinsstörung ist die Glasgow Coma Scale ein verbreitetes Schema, um die Vigilanz richtig einschätzen zu können (Vilstrup H, 2014). Ein weiterer wichtiger Bestandteil ist eine ausführliche Anamnese und Fremdanamnese, um die manchmal schwer erkennbaren neuropsychiatrischen Symptome bei Grad 1 zu identifizieren (Gerbes et al., 2019).

Die mHE ist klinisch schwierig zu identifizieren, da die Sprache in dieser leichten Form noch nicht betroffen ist und nur durch Konzentrationsstörungen und Aufmerksamkeitsdefizite geprägt ist. Mithilfe von standardisierten psychometrischen Tests wie z.B. dem Portosystemischen Enzephalopathie-Syndrom-Test (PSE-Syndrom-Test) kann die mHE diagnostiziert werden (Weissenborn et al., 2021). Da die mHE als Prädiktor für die Ausbildung einer manifesten HE gelten kann, sollte bei jeder stationären Aufnahme eines Patienten mit Leberzirrhose im Krankenhaus oder im ambulanten Bereich bei klinischen Anzeichen wie z.B. Konzentrationsdefiziten eine Untersuchung auf HE erfolgen (Gerbes et al., 2019).

Bei Patienten mit einer oHE wird häufig ein erhöhter Ammoniakspiegel beobachtet. Trotzdem eignet sich dieser Blutparameter nicht als diagnostischer Marker, da der venöse Ammoniakspiegel häufig durch die Art und Weise der Abnahme und des Transports zum Labor verfälscht werden kann (Patidar and Bajaj, 2015). Dennoch

kann der Ammoniakspiegel als negativer Vorhersagewert helfen, da eine normale Ammoniakkonzentration bei einem Verdacht auf eine oHE die Diagnose einer HE ausschließt (Rose et al., 2020).

Das Ansprechen auf eine ammoniaksenkende Therapie ist mit Rückgang der klinischen Symptomatik eine sichere Bestätigung der Diagnose einer HE.

2.4.4 Therapie der hepatischen Enzephalopathie

Es gibt mehrere Therapiestrategien, um die oHE zu behandeln. Patienten mit einer HE Grad 3 oder höher sollten aufgrund von Aspirationsgefahr intubiert und intensivmedizinisch überwacht werden. Nach einer computertomographischen Bildgebung des Kopfes mit dem Ausschluss anderer neurologischer Defizite sollten ebenfalls andere auslösende Ereignisse wie Dehydratation, Elektrolytstörungen, gastrointestinale Blutungen, Infektionen oder Sedativa als Ursache der HE in Betracht gezogen werden (Rose et al., 2020). Die oberste Priorität besteht darin, diese möglichen Ursachen zu behandeln und die Komplikationen der Enzephalopathie in den Griff zu bekommen (Gerbes et al., 2019).

Sowohl bei einer akuten oHE als auch als Sekundärprophylaxe ist die medikamentöse Therapie der ersten Wahl die Gabe von nicht-absorbierbaren Disacchariden wie Lactulose oder Lactitol. Diese können nicht in Magen und Dünndarm gespalten und resorbiert werden und gelangen somit unverstoffwechselt in den Dickdarm. Dort wirken die Disaccharide als Laxans und führen durch eine osmotische Wirkung zu einer beschleunigten Darmpassage. Dieser Effekt begünstigt die Ausscheidung von Ammoniak. Außerdem wird der intraluminale pH-Wert abgesenkt, was dazu führt, dass Ammoniak zu Ammoniakionen oxidiert wird, welche dann nicht mehr resorbiert werden können. Eine weitere Auswirkung der Lactulose ist, dass durch die Hemmung der Glutaminase eine Freisetzung von Ammoniak aus Glutamin vermindert wird. Die Dysbiose des Mikrobioms wird positiv beeinflusst.

Eine weitere Therapieoption sind schwer resorbierbare Antibiotika wie Rifaximin. Es wird als Sekundärprävention in Kombination mit Lactulose empfohlen und hat Einfluss auf die Darmflora. Hauptsächlich im Darmlumen werden pathogene Darmbakterien zerstört und die quantitative und qualitative Zusammensetzung des Mikrobioms verändert (Gerbes et al., 2019). Es wurde herausgefunden, dass die kombinierte Therapie mit Lactulose hinsichtlich Sterblichkeit und Reduktion der HE wirksamer ist

als Lactulose allein. Darüber hinaus war die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Lactulose verkürzt (Rose et al., 2020).

Es gibt noch weitere Substanzen, um den Ammoniakspiegel im Serum zu senken. Dabei zu nennen sind L-Ornithin-L-Aspartat, Glycerolphenylbutylrat und Ornithinphenylazetat, die aber aufgrund von geringer Evidenz nur eingeschränkt empfohlen werden (Gerbes et al., 2019).

Die mHE ist klinisch subtiler, wodurch es schwieriger ist, einheitliche Therapieempfehlungen auszusprechen. Trotz alledem kann die minimale Form der HE Auswirkungen auf den Alltag der Patienten haben wie z.B. Beeinträchtigung der Fahrtätigkeit, Lebensqualität und Arbeitsleistung (Ferenci, 2017). Werden diese Beschwerdebilder erkannt, sollte als Therapie der ersten Wahl Lactulose gegeben werden (Gerbes et al., 2019).

2.4.5 Sekundärprophylaxe der hepatischen Enzephalopathie

Aufgrund der hohen Rezidivrate einer oHE von 47-57% wird bereits nach der ersten oHE-Episode eine Sekundärprophylaxe empfohlen. In den aktuellen Leitlinien ist das Medikament der ersten Wahl Lactulose (Gerbes et al., 2019). Eine Studie von Sharma et al. 2009 hat gezeigt, dass nach einer durchgemachten oHE die Inzidenz des Rezidivs bei mit Lactulose behandelten Patienten 19,65% betrug und bei unbehandelten Patienten 46,9%. Es belegt die positive Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung eines Wiederauftretens einer oHE unter der Sekundärprophylaxe mit Lactulose (Sharma et al., 2009).

Zusätzlich kann Rifaximin additiv zur Lactulose bei einer höhergradigen HE und einem vorherigen alleinigen Therapieversuch mit Lactulose gegeben werden (Gerbes et al., 2019).

2.4.6 Prognose der hepatischen Enzephalopathie

Die HE ist bereits in niedrigen Schweregraden mit einer eingeschränkten Prognose assoziiert. Es konnte herausgefunden werden, dass bei einer mHE die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt ist und die Betroffenen dadurch erheblich belastet sind (Labenz, 2021). Sie weisen eine höhere Sturzneigung mit gravierenderen Sturzfolgen auf (Soriano et al., 2012, Román et al., 2011). Außerdem ist durch die reduzierte Aufmerksamkeit die Fahrfähigkeit eingeschränkt.

Im Rahmen einer oHE kann es durch immer wiederkehrende Episoden zu einem verbleibenden kognitiven Defizit kommen und es können sich Persönlichkeitsveränderungen zeigen. Diese Komplikationen haben auch einen Einfluss auf das psychosoziale Umfeld und können zu weiteren Problemen führen (Bajaj et al., 2013). Während einer oHE-Episode ist die Mortalität im Vergleich zu hospitalisierten Patienten ohne HE um ein Dreifaches erhöht und steigt im weiteren Verlauf zusätzlich an (Gundling et al., 2020).

2.5 Die covert hepatische Enzephalopathie

Die cHE stellt ein klinisches Vorstadium der oHE dar und umfasst sowohl die mHE als auch HE Grad 1 gemäß den West-Haven Kriterien (Patidar and Bajaj, 2015). Die Diagnosestellung einer cHE ist prognostisch relevant, da sie mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer oHE sowie mit einer gesteigerten Mortalität und Hospitalisierungsrate assoziiert ist (Patidar and Bajaj, 2015). Die Diagnosestellung erfolgt ausschließlich über spezialisierte Testverfahren und sollte in deutschen Krankenhäusern als Screening im klinischen Alltag integriert werden (Labenz et al., 2017).

2.5.1 Diagnostik der covert hepatischen Enzephalopathie

Die aktuellen Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) empfehlen die gezielte Diagnostik einer cHE mithilfe validierter neuropsychometrischer oder neurophysiologischer Verfahren. Eine Kombination mehrerer Verfahren wird empfohlen, da bislang kein einzelner Test als Goldstandard

gilt, wobei lokale Normwerte und verfügbare Expertise zu berücksichtigen sind (Montagnese et al., 2022).

Der PSE-Syndrom-Test ist ein „Papier-Bleistift-Test“, der als einziger Test speziell für die Diagnose einer mHE entwickelt wurde (Patidar and Bajaj, 2015). Er besteht aus fünf Untertests, deren Ergebnisse zusammen einen Gesamtpunktwert, den Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) ergeben. Es werden die visuelle Wahrnehmung, die räumliche Orientierung, die visuelle Konstruktion, die Aufmerksamkeit, die motorische Geschwindigkeit und Genauigkeit und in geringerem Maße das Gedächtnis geprüft (Weissenborn et al., 2001). Frühere Studien betrachteten den PSE-Test als diagnostischen Goldstandard (Patidar & Bajaj, 2015). In den aktuellen Leitlinien wird er jedoch als ein Verfahren unter mehreren bewertet (Montagnese et al., 2022).

Als niederschwelliger, schnell durchführbarer Test wird zunehmend der Animal Naming Test (ANT) eingesetzt, der keinen apparativen Aufwand benötigt. Dabei sollen die Probanden innerhalb von 60 Sekunden möglichst viele verschiedene Tiernamen aufzählen. Dieses Testverfahren zeigte in Studien eine gute Vergleichbarkeit mit etablierten cHE-Messverfahren und erlaubt eine Abschätzung des Risikos für eine spätere oHE (Montagnese et al., 2022).

Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens stellt der Simplified Animal Naming Test (S-ANT1) dar, der auf dem gleichen Prinzip beruht, jedoch alters- und bildungsangepasste Auswertungskriterien einführt (Labenz et al., 2020). Nach einer externen Validierung der zugehörigen Studie in Italien wurde empfohlen diesen Test als Screening zu benutzen, um die Patienten zu identifizieren, die ein hohes oder sehr niedriges Risiko für eine cHE haben, damit umfangreichere Testungen im Anschluss durchgeführt oder vermieden werden können (Labenz et al., 2019).

Alternativ kann die kritische Flimmerfrequenz (CFF) zur Diagnose einer cHE ermittelt werden (Herold, 2025). Bei diesem neurophysiologischen Test werden dem Patienten kontinuierlich Lichtimpulse mit abnehmender Frequenz präsentiert. Er wird aufgefordert, anzugeben, sobald er das Licht als flackernd wahrnimmt. Ist die CFF unter 39 Hertz kann die Diagnose einer cHE mit einer Wahrscheinlichkeit von 73-83% gestellt werden. Die Werte der CFF korrelieren mit dem PHES (Patidar and Bajaj, 2015). Trotzdem gibt es Limitationen, die möglicherweise das Testergebnis verfälschen: die Einnahme von Medikamenten, der Versuchsaufbau, ein Lerneffekt

nach wiederholter Durchführung und das Alter der Patienten (Kircheis et al., 2002, Weissenborn, 2015).

Ein weiteres diagnostisches Mittel ist das Elektroenzephalogramm (EEG). Mit Hilfe des EEG ist es möglich Veränderungen in der kortikalen Hirnaktivität nachzuweisen, ohne auf die Mitarbeit von Patienten angewiesen zu sein. Außerdem ist es ein valides und objektives Instrument unabhängig von Bildung und Alter des Patienten. In einer Studie von Penin konnte nachgewiesen werden, dass eine Veränderung der Leberfunktion mit einer entsprechenden Veränderung im EEG korrelierte (Penin, 1967). Aufgrund der geringen Sensitivität für niedriggradige HE-Stadien wird das EEG derzeit nicht zur Diagnostik der cHE empfohlen (Weissenborn, 2015).

Alternativ gibt es computergestützte Tests wie den Continuous Reaction Time Test und den Inhibitory Control Test, die jeweils die Reaktionszeit und die Reaktionshemmung testen (Vilstrup H, 2014).

Trotz der vielen Testverfahren, die für eine Diagnose der cHE existieren, wird das Screening im klinischen Alltag häufig vernachlässigt. Gründe dafür sind fehlende Zeit oder fehlenden Geräte und Ressourcen (Labenz et al., 2020).

Da die cHE eine hohe prognostische Relevanz für den weiteren Verlauf der Erkrankung und auch Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, wäre ein valides und im klinischen Alltag einfach umsetzbares diagnostisches Verfahren für die cHE erstrebenswert. Hierfür wäre insbesondere ein Blut-basierter Biomarker geeignet.

2.6 Saures Gliafaserprotein als potenzieller Biomarker zur Detektion der covert hepatischen Enzephalopathie

Das saure Gliafaserprotein (GFAP) bildet einen zentralen Bestandteil des Zytoskeletts in Astrozyten. Es ist ein Intermediärfilamentprotein und übernimmt bei wichtigen neuronalen Prozessen diverse Funktionen. GFAP fördert die synaptische Plastizität, koordiniert die neuronale Aktivität und ist an der Herstellung und Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke beteiligt (Middeldorp and Hol, 2011). Darüber hinaus unterstützt es die Myelinisierung und bildet bei geschädigtem Gewebe zur Isolierung eine physische Barriere (Brenner, 2014).

sGFAP ist bereits ein etablierter Biomarker für die Astrozytenaktivierung und -verletzung bei verschiedenen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Abdelhak et al., 2022). So konnte etwa bei chronisch entzündlichen Erkrankungen

des Zentralnervensystems wie Multipler Sklerose (MS) gezeigt werden, dass GFAP - Konzentrationen mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren. Aufgrund dessen geht man davon aus, dass Astrozyten beim neuroaxonalen Untergang bei MS eine Bedeutung haben könnten (Abdelhak et al., 2018, Meier et al., 2023).

Auch im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer konnte sGFAP als sensitiver Marker für eine frühe Astrozytose identifiziert werden: zum Beispiel als Folge von Amyloid-Beta-Ablagerungen in frühen Alzheimer Stadien (Pereira et al., 2021). Eine Meta-Analyse von Kim, K. Y. et al bestätigte signifikant erhöhte sGFAP-Konzentrationen bei Alzheimer- Patienten im Vergleich zu gesunden Personen. Durch eine Zunahme aktivierter Mikroglia und reaktiver Astrozyten kommt es bei Alzheimer zu einer Gliose nahe der Amyloid-Beta-Ablagerungen. Die Zerstörung von Astrozyten hat eine Freisetzung von GFAP aus dem Gewebe ins Blut zur Folge (Kim et al., 2023). Ebenso führen verschiedene Arten von mechanischen Hirnverletzungen wie ein Schädel-Hirn-Trauma zu einer Gliose mit einer erhöhten Expression von GFAP, weshalb hier sGFAP bereits als Marker für die Diagnose, Überwachung und Vorhersage etabliert ist (Eddleston and Mucke, 1993, Zwirner et al., 2021).

Aktuelle Daten zeigen, dass selbst bei nicht-traumatischen Subarachnoidalblutungen eine Erhöhung der GFAP-Spiegel im Serum und Liquor mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist (Psochias et al., 2024).

Bisher liegen keine Untersuchungen zu sGFAP-Konzentrationen im Zusammenhang mit Leberzirrhose oder cHE vor. Im Rahmen einer cHE kommt es infolge erhöhter Ammoniakwerte in den Astrozyten zu einer verstärkten Metabolisierung von Ammoniak zu Glutamin. Dies führt zu einer osmotisch bedingten Astrozytenschwellung und kann zur Entwicklung eines Hirnödems führen. Da Astrozytenaktivierung und -verletzung bereits bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen eine vermehrte GFAP- Freisetzung aus dem Zytoskelett der Astrozyten ins Serum verursacht, erscheint eine Untersuchung der sGFAP-Konzentration bei cHE pathophysiologisch plausibel.

sGFAP ist bereits ein etablierter Marker für astrozytäre Veränderungen bei verschiedenen ZNS-Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund könnte dieser Biomarker auch zur Detektion der cHE eine diagnostische Relevanz besitzen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und Ethik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Analyse von prospektiv erhobenen Patientendaten.

Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 (7. Revision, 2013) und wurde von der jeweils zuständigen Ethikkommission (Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und Ethikkommission der Universität zu Lübeck) genehmigt. Das zugehörige Ethikvotum trägt die Nummer 837.232.17 [11066].

Von allen Studienteilnehmern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Ergebnisse dieser Untersuchung wurden bereits im April 2023 als Originalarbeit unter dem Titel „Elevated serum levels of glial fibrillary acidic protein are associated with covert hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis“ im Fachmagazin „JHEP Reports“ publiziert (Gairing et al., 2023a).

3.2 Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer für diese prospektive Studie wurden zwischen Juli 2019 und Juli 2021 in zwei deutschen tertiären Versorgungszentren (Universitätsmedizin Mainz und Universitätsklinik Lübeck) rekrutiert.

Die Patienten waren entweder ambulant in der Leber- und Infektionsambulanz der Universitätsmedizin Mainz vorstellig oder kamen stationär zu einer elektiven HVP-G-Messung in die I. Medizinischen Klinik und Poliklinik Mainz. Hier wurde die Rekrutierung und Untersuchung der Patienten auf die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt (siehe unten), sowie der PSE-Syndrom-Test und die Blutabnahme vorgenommen.

Die Studienteilnehmer aus Lübeck wurden bei ambulanten Vorstellungen oder bei einer Krankenhauseinweisung aus anderen Gründen als einer HE von der Arbeitsgruppe am Standort Lübeck eingeschlossen.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer gesicherten Leberzirrhose, ein Alter von ≥ 18 Jahren sowie die Fähigkeit und Bereitschaft zur schriftlichen Einwilligung.

Die Diagnose der Leberzirrhose wurde entweder histologisch oder auf Grundlage der Befunde im Ultraschall bzw. in der Schnittbildgebung, endoskopischer Merkmale einer portalen Hypertension und der Anamnese gestellt.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit: oHE - Episode in den letzten sechs Wochen vor Studieneinschluss, präterminalen Komorbiditäten wie z.B. Herzinsuffizienz NYHA III-IV, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen Gold 3 oder 4, chronische Niereninsuffizienz und/-oder Dialysepflichtigkeit, schwere neurologische oder psychiatrische Komorbiditäten wie Epilepsie oder Demenz, akuten Infektionen, laufender Chemotherapie mit Paclitaxel oder Carboplatin oder chronischen Alkoholkonsum.

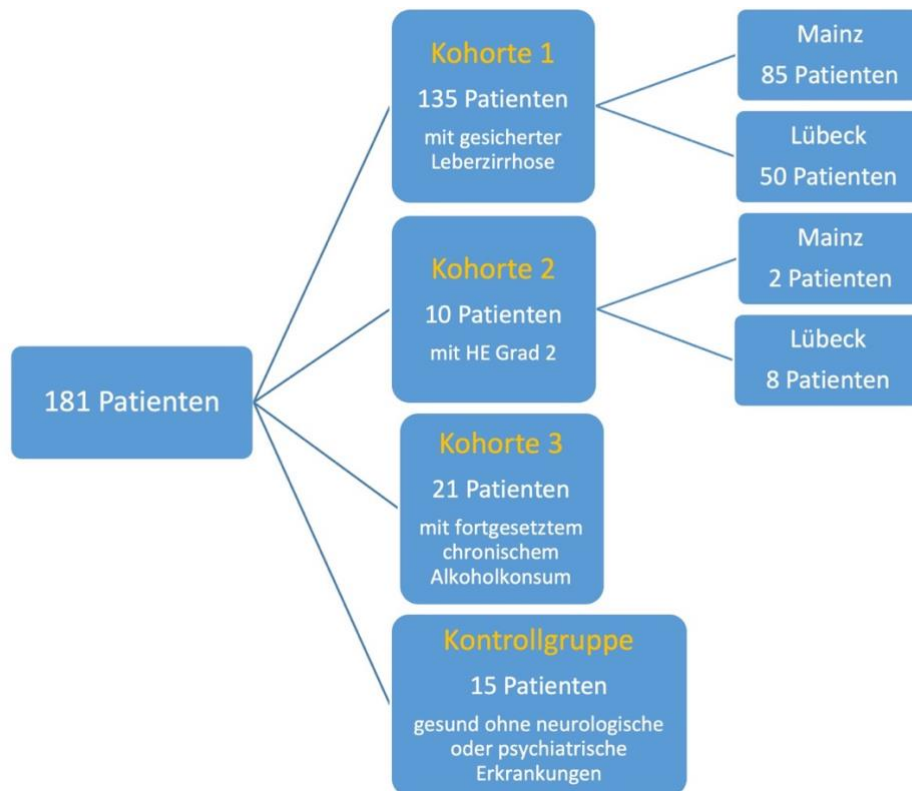
Zusätzlich zur Hauptkohorte (Kohorte 1), welche diese Kriterien vollständig erfüllte, wurden zwei weitere Patientengruppen in die Studie aufgenommen (**Abbildung 6**):

In die zweite Kohorte wurden 10 Patienten mit einer HE Grad 2 gemäß den West-Haven-Kriterien (Lübeck n = 8; Mainz n = 2) eingeschlossen.

Darüber hinaus wurde in Lübeck eine dritte Kohorte mit 21 Patienten mit fortgesetztem chronischem Alkoholkonsum rekrutiert. Diese Patienten erfüllten aufgrund des aktiven chronischen Alkoholkonsums nicht vollständig die Einschlusskriterien, wurden jedoch zu einer spezifischen Vergleichsanalyse herangezogen, um gezielt den Einfluss aktiven Alkoholkonsums auf sGFAP-Werte zu untersuchen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 15 gesunden Probanden ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankungen.

Abbildung 6: Studienpopulation



3.3 Testdurchführung

Mittels Anamnese und Untersuchung wurden die Patienten hinsichtlich eines Studieneinschlusses evaluiert. Nach Studieneinschluss wurde der PSE-Syndrom-Test zur cHE-Diagnostik bei Patienten mit Leberzirrhose und anschließend eine venöse Blutabnahme durchgeführt.

3.3.1 Anamnesegespräch

Zunächst absolvierten alle Studienteilnehmer ein Anamnesegespräch. Sie wurden gemäß der West-Haven-Kriterien auf klinische Anzeichen einer oHE untersucht. Im Anschluss daran erfolgte eine ausführliche Anamnese anhand eines standardisierten Dokumentationsbogens, wo allgemeine Patientendaten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, Nebendiagnosen und Medikamenten- und Genussmittelanamnese abgefragt wurden. Die Ätiologie der Leberzirrhose sowie mögliche Komplikationen wurden festgehalten und fehlende Informationen aus der klinischen Patientenakte entnommen. Es wurden eine oHE und aktive Infektionen ausgeschlossen.

3.3.2 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test

In der Studie wurden die Patienten mittels des PSE-Syndrom-Test auf das Vorliegen einer cHE untersucht. Hierfür wurde die Vorlage des Tests der Medizinischen Hochschule Hannover in zweiter Auflage von 2013 verwendet. Der Test besteht dabei aus fünf einzelnen Untertests, um den PHES zu ermitteln. Ein pathologisches Ergebnis hat sowohl einen diagnostischen Wert zur Ermittlung einer mHE/cHE als auch eine prognostische Komponente. Niedrigere Testergebnisse sind mit einem höheren Sturz- und oHE-Risiko assoziiert. Die Tests erfassen kognitive Bereiche, die typischerweise bei einer HE beeinträchtigt sind: Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Wahrnehmung, psychomotorische Geschwindigkeit sowie motorische Präzision (Weissenborn, 2015). Zur Gewährleistung standardisierter Testbedingungen wurden die Untersuchungen in einem störungsarmen Raum und innerhalb eines definierten Zeitfensters (9–14 Uhr) durchgeführt. Die Instruktionen zur Testdurchführung wurden dem Patienten aus dem PSE-Manual vorgelesen. Anschließend wurde vom Patienten die jeweilige Übungszeile der einzelnen Untertests bearbeitet und gegebenenfalls bei Missverständnissen erneut erklärt. Dadurch wurde sichergestellt, dass der Patient die Aufgabenstellungen der Untertests richtig verstanden hat. Erst nach sicherer Durchführung der Übungszeile konnte die eigentliche Bearbeitung der Untertests mit einer Zeitmessung gestartet werden.

Wenn eine Zeitgrenze vorgegeben war, wurden die Start- und Endzeiten deutlich kommuniziert. Bei Tests ohne eine jeweilige Zeitvorgabe galt das Ansetzen des Stiftes als Anfang und das Erreichen des Zielpunktes als Ende der gemessenen Zeit. Das Ergebnis wurde als auf ganze Sekunden gerundete Bearbeitungszeit notiert.

Untertest 1: Zahlensymboltest

Beim Zahlensymboltest gilt es bestimmte geometrischen Symbole einer bestimmten Zahl zu zuordnen und dabei innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele Kästchen auszufüllen. Die Zuordnung von 9 Symbolen mit der jeweiligen Ziffer ist vorher festgelegt und über den zu bearbeitenden Reihen sichtbar.

Zunächst wird eine Übungszeile ausgefüllt, um das Verständnis sichergestellt zu haben. Es ist wichtig, dass kein Kästchen übersprungen wird und die Kästchen nacheinander ausgefüllt werden. Die Testrunde wird mit einem verbalen Startzeichen begonnen und nach 90 Sekunden vom Testleiter beendet.

Alle richtig zugeordneten Symbole, die auch in korrekter Darstellung eingetragen wurden, werden gezählt.

Untertest 2: Zahlen-Verbindungstest A

Im zweiten Untertest sind in Kreisen die Zahl 1 bis 25 abgebildet. Die Zahlen sind quer auf dem Blatt verteilt und haben keine bestimmte Anordnung. Die Zahl 1 ist als Startpunkt und die Zahl 25 als Endpunkt markiert. Die Aufgabe des Patienten ist es möglichst schnell nacheinander die Zahlen 1 bis 25 in der richtigen Reihenfolge zu verbinden. Nach einem Übungsversuch wird bei der richtigen Testdurchführung die Zeit gestoppt. Falls der Patient eine Zahl überspringt oder eine falsche Reihenfolge wählt, wird er unter weiterlaufender Stoppuhr von dem Testleiter unterbrochen. Er kann den Fehler korrigieren und den Test fortführen.

Untertest 3: Zahlen-Verbindungstest B

Der Testaufbau des dritten Untertest ist dem des Zweiten ähnlich, nur dass die Zahlen 1 bis 13 mit den zugehörigen Buchstaben A bis L verbunden werden müssen. Die Zahl soll immer von einem Buchstaben abgelöst werden: von Startpunkt 1 nach A, von A zur Zahl 2, von 2 zum nächsten Buchstaben im Alphabet, also B und so weiter, bis zum Endpunkt der Zahl 13. Die Zeit wird gestoppt und Fehler müssen korrigiert werden.

Untertest 4: Kreise punktieren

Beim vierten Untertest findet der Patient 100 Kreise in zehn Zeilen angeordnet. Seine Aufgabe ist möglichst schnell und genau in der Mitte des Kreises einen Punkt zu setzen. Es ist wichtig, dass jede Zeile von links neu begonnen wird und dabei keine Kreise ausgelassen werden. Dies wird in einer Übungsrunde mit zwei Testreihen sichergestellt. Beim richtigen Testdurchlauf stoppt der Versuchsleiter die benötigte Zeit. Er startet beim ersten Ansetzen des Stiftes mit dem ersten Kreis in der ersten Reihe und endet beim Erreichen des letzten Kreises in der untersten Zeile.

Untertest 5: Linien nachfahren

Beim Untertest 5 sind zwei parallel angeordnete Linien abgebildet, die auf dem Testbogen ein Zick-Zack-Muster ergeben. Die Aufgabe des Patienten ist es, zwischen den beiden Linien einen durchgehenden Strich zu ziehen und dem Muster zu folgen. Er sollte dabei möglichst schnell, aber auch möglichst sorgfältig arbeiten und keine der beiden Linien berühren. Auch hier wird zunächst ein Probedurchlauf durchgeführt.

Beim eigentlichen Testdurchlauf wird die Zeit vom Ansetzen des Stiftes bis zum Erreichen des Zielpunktes gemessen. Es ist wichtig, dass der Patient während der Durchführung nicht den Stift absetzt oder das Blatt mit der Unterlage stark verkantet. In der Auswertung werden mithilfe der Schablone aus dem Test-Manual Fehlerpunkte ermittelt, die durch ein Übertreten der vorgegebenen Linien erreicht werden können. In der Schablone sind Raster in kleinen Abschnitten abgebildet, um jede Überschreitung der Begrenzungslinien in Fehlerpunkte gewichten zu können. Für das Berühren der Linien wird ein Fehlerpunkt gewertet, das leichte Überschreiten zwei und starkes Überschreiten führt zu jeweils drei Fehlerpunkten.

Auswertung des PSE-Syndrom-Tests

Für jeden Untertest wurden die Testergebnisse ermittelt und auf ein Auswertungsblatt übertragen. Hierfür galten aus dem ersten Untertest die Anzahl der bearbeiteten Symbole, aus dem Untertest 2, 3 und 4 die jeweilige Bearbeitungszeit und aus dem 5. Untertest die Bearbeitungszeit und die Fehlerpunkte.

Jeder Untertest hat eine eigene Normwerttabelle, da die Testergebnisse altersabhängig sind. Die Referenzgruppe der Normwerttabelle wurde von der Universität Hannover mithilfe von 150 gesunden Probanden zwischen 15 und 80 Jahren ermittelt.

Mithilfe der Normwerttabelle können die einzelnen Ergebnisse anhand einer Standardabweichung vom Normwert der Altersklasse in Wertpunkte umgerechnet werden. Lag das erreichte Testergebnis \pm einer Standardabweichung wurde hierfür ein Wertpunkt von 0 vergeben. Wenn das Ergebnis ein-, zwei- oder dreifach unterhalb der Standardabweichung lag, wurde mit -1, -2 oder -3 Wertpunkten bewertet. Oberhalb der Standardabweichung wurde das Ergebnis in +1 Wertpunkt umgerechnet.

Für jeden Untertest gab es einen Wertpunkt, außer im fünften Untertest wurden zwei Wertpunkte für die Bearbeitungszeit und die Fehlerpunkte vergeben.

Alle Wertpunkte ergeben addiert den Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES). Insgesamt kann der PHES zwischen -18 und +6 Punkten liegen. Ist das Ergebnis -4 oder weniger Punkte, gilt es als pathologisch und es kann die Diagnose einer mHE/cHE gestellt werden (Weissenborn, 2015).

3.4 Diagnosestellung der covert hepatischen Enzephalopathie

Alle Patienten mit Leberzirrhose wurden bei Vorstellung auf das Vorliegen klinischer Symptome einer oHE untersucht. Hierfür wurden die West-Haven-Kriterien als Grundlage genommen.

Da es sich um eine bizenrische Studie handelt und die Abgrenzung einer HE Grad 1 zwischen den beteiligten Zentren mit diagnostischer Unsicherheit behaftet ist, wurde beschlossen für die Studie den Begriff cHE zu verwenden und nicht zwischen mHE und HE Grad 1 zu differenzieren.

Nach der Durchführung des PSE-Syndrom-Tests wurde bei Patienten mit einem PHES unterhalb von -4 gemäß den altersabhängigen Normwerten nach Weissenborn (Patidar and Bajaj, 2015) die Diagnose einer cHE gestellt.

3.5 Laboruntersuchungen

Es erfolgte eine routinemäßige Blutentnahme mit einem kleinen Blutbild inklusive Elektrolyte, Leberwerte (Alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin, GOT, GPT, γ -GT), Albumin, Entzündungsparameter (CRP), Gerinnungswerte (Quick, INR, aPTT) und Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff). Bei einer Untergruppe wurde zusätzlich der IL-6-Serumspiegel und Ammoniak im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz bestimmt. Die Probe für das Ammoniak wurden nach einem schnellen Transport auf Eis gekühlt innerhalb von 5 Minuten ins Labor gebracht und dort nach einem Standardverfahren gemessen.

3.5.1 Bestimmung von saurem Gliafaserprotein im Serum

Die Bestimmung der GFAP-Konzentration im Serum wurde durch Kooperationspartner im Neuroimmunologischen Labor der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Zipp/ Prof. Dr. Bittner durchgeführt. Zusätzlich zu den routinemäßig erhobenen Laborwerten, die oben beschrieben werden, wurde eine 9 ml Serummonovette entnommen. Die Blutproben wurden innerhalb von 60 Minuten nach Entnahme bei Raumtemperatur für 10 Minuten bei 2000 x g zentrifugiert und anschließend in Polypropylenröhrchen bei -80 °C bis zur Analyse gelagert. Die Bestimmung der sGFAP- Werte erfolgte mittels der SiMoA-Technologie (Single Molecule Array), einem ultrasensitiven Immunoassay.

Die Proben wurden in mehreren Durchgängen mit SiMoA HD-1 (Quanterix, USA) unter Verwendung der GFAP Discovery Kits gemäß des Herstellerprotokolls ausgewertet. Vor der Durchführung des Assays wurde das Enzymsubstrat Resorufin- β -D-Galactopyranosid (RGP) für 60 Minuten bei 33 °C inkubiert.

Der Variationskoeffizient jeder Probe (als Prozentsatz) wurde ermittelt, indem die Standardabweichung der beiden Wiederholungen durch den Mittelwert der beiden Wiederholungen geteilt und danach mit 100 multipliziert wurde. Überschritt der Variationskoeffizient 20 %, wurde eine Wiederholungsmessung vorgenommen. Die Messungen wurden verblindet und ohne Informationen über klinische Daten durchgeführt.

3.6 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistic (Version 27, Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt und die Abbildungen wurden mit GraphPad Prism (Version 9.4, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA) erstellt.

In der folgenden Arbeit wurden kontinuierliche Variablen als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Für den Vergleich zwei unabhängiger Gruppen mit kontinuierlichen Variablen wurden ein ungepaarter t-Test oder der Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Bei der Verwendung von drei oder mehr unabhängigen Gruppen mit kontinuierlichen Variablen wurde für die Auswertung ein einfaktorieller ANOVA mit Tukey's multiplem Vergleichstest verwendet. Korrelationsanalysen zwischen zwei kontinuierlichen Variablen erfolgten mittels des Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizienten.

Kategoriale Variablen wurden in Häufigkeiten und Prozentsätzen angegeben. Mithilfe des Chi-Quadrat-Test wurden Vergleiche von zwei oder mehr Patientengruppen mit kategorischen Variablen durchgeführt.

Zur Identifizierung von unabhängigen Prädiktoren für das Vorliegen einer cHE kamen multivariable logistische Regressionsmodelle zum Einsatz.

Um die Assoziation von Variablen mit kontinuierlichen abhängigen Variablen (PHES und sGFAP) zu untersuchen, wurden multivariable lineare Regressionsmodelle angewendet.

Die Trennschärfe von sGFAP zur Identifizierung von Patienten mit cHE wurde mittels der Receiver Operating Characteristics (ROC) analysiert. Die ROC-Kurve stellt die Sensitivität (True-Positive-Rate) gegen die 1 – Spezifität (False-Positive-Rate) dar und ermöglicht so eine Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit eines Tests über verschiedene Schwellenwerte hinweg. Die diagnostische Aussagekraft wurde anhand der Fläche unter der Kurve (AUROC) quantifiziert.

Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ definiert.

Alle durchgeführten Analysen erfolgten explorativ, sodass die Effektmaße und p-Werte als explorativ zu werten sind. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienkohorte bei Studieneinschluss

In die Studie wurden als Hauptkohorte insgesamt 135 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Hiervon wurden 85 Patienten in Mainz und 50 Patienten in Lübeck rekrutiert. Das mediane Alter war 60 Jahre (Interquartilsabstand [IQR] 53–66 Jahre). 50% der Patienten waren Frauen und 50% Männer. Die Ätiologie der Leberzirrhose war bei mehr als der Hälfte der Patienten (59%) äthyltoxisch (**Tabelle 1**). Die Leberfunktion war bei den meisten Patienten im kompensierten Stadium (47% im Child-Pugh A) mit einem medianen MELD-Score von 11. 13% der Patienten hatten eine oHE-Anamnese, 62% eine Aszites-Anamnese. Am Tag des Studieneinschluss konnte bei 37% der Patienten eine cHE detektiert werden. Die Charakteristika der Hauptkohorte sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation

| Variable | | Hauptkohorte (n = 135) |
|------------------------------|---------------------|---------------------------|
| Alter in Jahren (IQR) | | 60 (53; 66) |
| Männliches Geschlecht, n (%) | | 67 (50) |
| Ätiologie | Äthyltoxisch, n (%) | 80 (59) |
| | Andere, n (%) | 55 (41) |
| MELD-Score (IQR) | | 11 (9; 16) |
| Child-Pugh-Score | | |
| A, n (%) | | 64 (47) |
| B, n (%) | | 60 (44) |
| C, n (%) | | 11 (8) |
| Aszites in Anamnese, n (%) | | 84 (62) |
| oHE in Anamnese, n (%) | | 17 (13) |
| cHE, n (%) | | 50 (37) |
| PHES (IQR) | | -3 (-8; 0) |
| Thrombozyten, /nl (IQR) | | 5,6 (3,8; 7,6) |
| Natrium, mmol/l (IQR) | | 138 (135; 140) |
| Albumin, g/l (IQR) | | 32 (27; 39) |

| | |
|------------------------------------|---------------|
| Interleukin-6*, pg/ml (IQR) | 19 (9; 40) |
| Ammoniak **, µmol/l (IQR)* | 44 (35; 58) |
| sGFAP, pg/ml (IQR) | 138 (87; 196) |

Die Daten sind als Mediane und IQR oder als Häufigkeiten und in Prozenten angegeben;

*bei 70 Patienten gemessen, **bei 43 Patienten gemessen

MELD: model for end-stage liver disease; oHE: overt hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; PHES: psychometric hepatic encephalopathy score;

4.1.1 Vergleich der Patienten aus Mainz und Lübeck

Bei standortbezogener Auswertung zeigte sich ein signifikant niedrigerer Anteil von Patienten mit cHE in Lübeck im Vergleich zu Mainz (26 % vs. 44 %, $p = 0,042$). Entsprechend wiesen die Patienten in Lübeck auch einen signifikant niedrigeren medianen MELD-Score auf (10 vs. 14; $p < 0,001$). Konsistent mit der besseren Leberfunktion war zudem der Albuminwert in der Lübecker Kohorte signifikant höher (39 g/l vs. 30 g/l; $p < 0,001$, **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation stratifiziert nach Studienorten

| Variable | | Mainz (n = 85) | Lübeck (n = 50) | p-Wert |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Alter in Jahren (IQR) | | 60 (54; 65) | 61 (53; 70) | 0,216 |
| Männliches Geschlecht, n (%) | | 37 (44) | 30 (60) | 0,065 |
| Ätiologie | Äthyltoxisch, n (%) | 54 (64) | 26 (52) | 0,188 |
| | Andere, n (%) | 31 (37) | 24 (48) | |
| MELD-Score (IQR) | | 14 (10; 18) | 10 (7; 14) | <0,001 |
| Child-Pugh-Score | | | | 0,172 |
| A, n (%) | | 36 (42) | 28 (56) | |
| B, n (%) | | 43 (51) | 17 (34) | |
| C, n (%) | | 6 (7) | 5 (10) | |
| Aszites in Anamnese, n (%) | | 55 (65) | 29 (58) | 0,438 |
| oHE in Anamnese, n (%) | | 13 (15) | 4 (8) | 0,217 |
| cHE, n (%) | | 37 (44) | 13 (26) | 0,042 |
| PHES (IQR) | | -4 (-10; -1) | -3 (-5; 0) | 0,052 |
| Thrombozyten, /nl (IQR) | | 5,1 (3,8; 7,9) | 6,0 (4,3; 6,6) | 0,685 |

| | | | |
|------------------------------|----------------|----------------|------------------|
| Natrium, mmol/l (IQR) | 137 (135; 139) | 139 (136; 141) | 0,024 |
| Albumin, g/l (IQR) | 30 (25; 35) | 39 (31; 44) | <0,001 |
| sGFAP, pg/ml (IQR) | 138 (92; 191) | 137 (74; 206) | 0,532 |

MELD: model for end-stage liver disease; oHE: overt hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; PHES: psychometric hepatic encephalopathy score;

4.2 Vergleich von Patienten mit und ohne cHE

In der Studienpopulation konnte insgesamt bei 50 Patienten mithilfe des PHES eine cHE detektiert werden. 85 Patienten hatten einen PHES ≥ -4 und bildeten damit die Gruppe der Patienten ohne cHE. Das Alter der Patienten war in beiden Gruppen vergleichbar mit einem Median von 60 vs. 61 Jahre. In der Gruppe der Patienten mit cHE waren häufiger Männer (56%) als bei den Patienten ohne cHE (46%) (**Tabelle 3**).

Patienten mit cHE wiesen insgesamt einen höheren MELD und Child-Pugh Score auf. Der Median des MELD-Scores lag bei Patienten mit cHE bei 14, bei Patienten ohne cHE bei 10. Beim Child-Pugh Grad befanden sich die meisten Patienten mit cHE im Stadium Child B (64%), während bei Patienten ohne cHE überwiegend das Stadium Child A (62%) vorlag. Auch die äthyltoxische Ätiologie der Leberzirrhose war bei Patienten mit cHE häufiger vertreten (74%) als bei Patienten ohne cHE (51%).

Die Patienten mit detektierter cHE hatten in der Vorgeschichte sowohl öfters eine oHE (24%), als auch deutlich häufiger Aszites (80%) im Vergleich zu den Patienten ohne cHE (oHE: 6%, Aszites: 52%).

Im Serum der Patienten mit cHE zeigten sich deutliche Divergenzen im Vergleich zu den Patienten ohne cHE. Die Albumin-Konzentration waren bei den Patienten mit cHE signifikant erniedrigt (Albumin: 28 g/l vs. 35 g/l), die IL-6- und Ammoniak-Konzentrationen deutlich erhöht (IL-6: 33 pg/ml vs. 13 pg/ml; Ammoniak: 55 μ mol/l vs. 38 μ mol/l).

Die GFAP-Konzentration im Serum unterschied sich ebenfalls deutlich. Bei Patienten mit cHE wies sie im Median einen deutlich höheren Wert auf (163 pg/ml) als bei den Patienten ohne cHE (106 pg/ml) (**Tabelle 3**).

Weitere Charakteristika des Vergleichs von Patienten mit und ohne cHE finden sich in **Tabelle 3**.

Tabelle 3: Vergleich von Patienten mit und ohne cHE

| Variable | | Patienten mit cHE (n = 50) | Patienten ohne cHE (n = 85) | p-Wert |
|------------------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Alter in Jahren (IQR) | | 61 (54; 68) | 60 (53; 66) | 0,356 |
| Männliches Geschlecht, n (%) | | 28 (56) | 39 (46) | 0,256 |
| Ätiologie | Äthyltoxisch, n (%) | 37 (74) | 43 (51) | 0,008 |
| | Andere, n (%) | 13 (26) | 42 (49) | |
| MELD-Score (IQR) | | 14 (11; 18) | 10 (8; 15) | <0,001 |
| Child-Pugh-Score | | | | <0,001 |
| A, n (%) | | 11 (22) | 53 (62) | |
| B, n (%) | | 32 (64) | 28 (33) | |
| C, n (%) | | 7 (14) | 4 (5) | |
| Aszites in Anamnese, n (%) | | 40 (80) | 44 (52) | 0,001 |
| oHE in Anamnese, n (%) | | 12 (24) | 5 (6) | 0,002 |
| cHE, n (%) | | 50 (100) | 0 (0) | <0,001 |
| PHES (IQR) | | -10 (-12; -7) | -1 (-3; 1) | |
| Thrombozyten, /nl (IQR) | | 5,3 (3,8; 7,5) | 5,8 (3,9; 8,0) | 0,693 |
| Natrium, mmol/l (IQR) | | 137 (133; 140) | 138 (137; 140) | 0,016 |
| Albumin, g/l (IQR) | | 28 (24; 35) | 35 (29; 43) | <0,001 |
| Interleukin-6*, pg/ml (IQR) | | 33 (16; 66) | 13 (5; 30) | 0,001 |
| Ammoniak**, µmol/l (IQR) | | 55 (44; 65) | 38 (31; 47) | <0,001 |
| sGFAP, pg/ml (IQR) | | 163 (136; 268) | 106 (75; 153) | <0,001 |

Die Daten sind als Mediane und IQR oder als Häufigkeiten und in Prozenten angegeben;

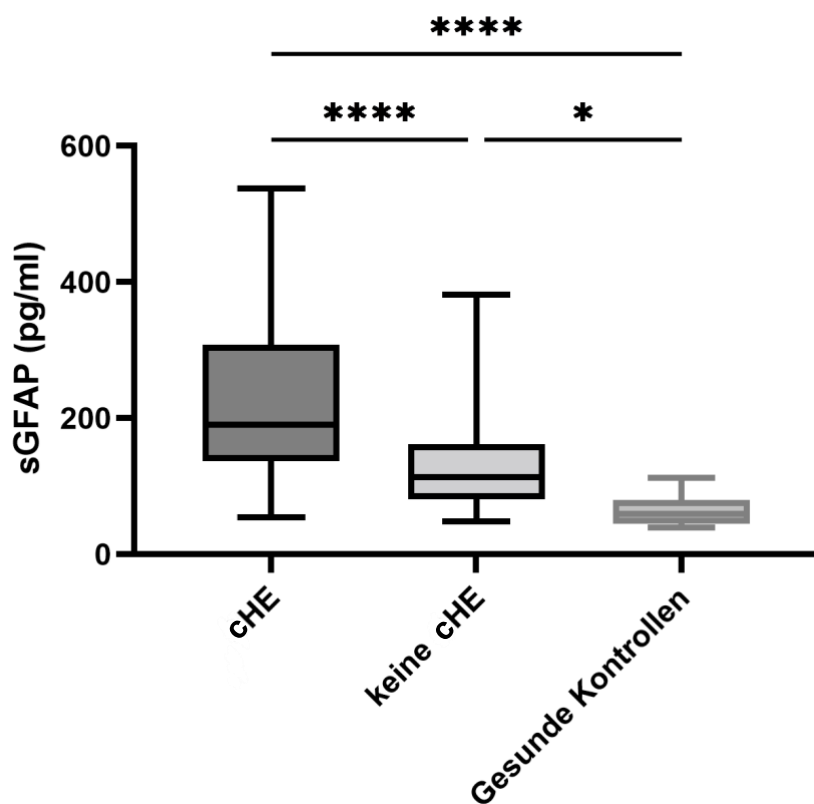
*bei 70 Patienten gemessen, **bei 43 Patienten gemessen

MELD: model for end-stage liver disease; oHE: overt hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; PHES: psychometric hepatic encephalopathy score;

4.3 Vergleich von sGFAP bei cHE und ohne cHE

Patienten mit cHE zeigten signifikant höhere sGFAP-Konzentrationen als Patienten ohne cHE. Der Medianwert lag bei 163 pg/ml gegenüber 106 pg/ml (**Tabelle 3**). Auch Patienten ohne cHE wiesen höhere sGFAP-Werte auf als die gesunde Kontrollgruppe, bei der der Median bei 60 pg/ml lag (**Abbildung 7**).

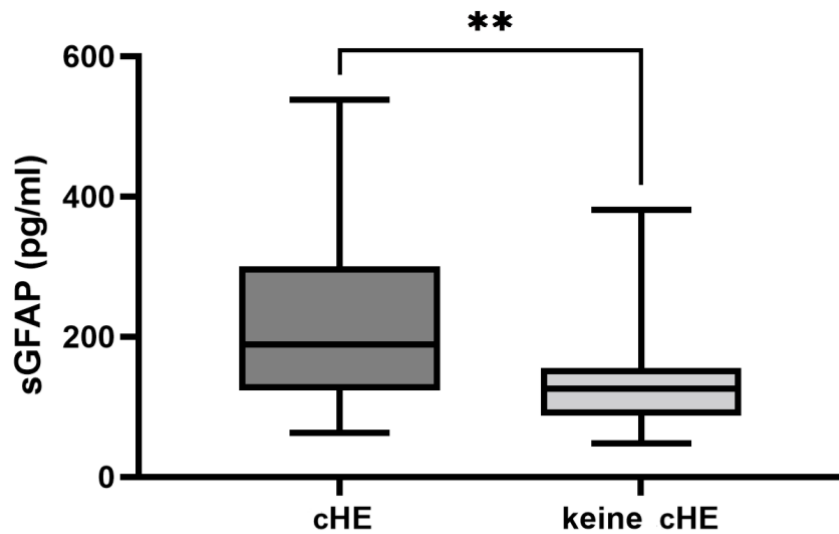
Abbildung 7: Vergleich von sGFAP mit cHE (n = 50), ohne cHE (n = 85) und einer gesunden Kontrollgruppe (n = 15)



*: $p < 0.05$; ****: $p < 0.0001$; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein

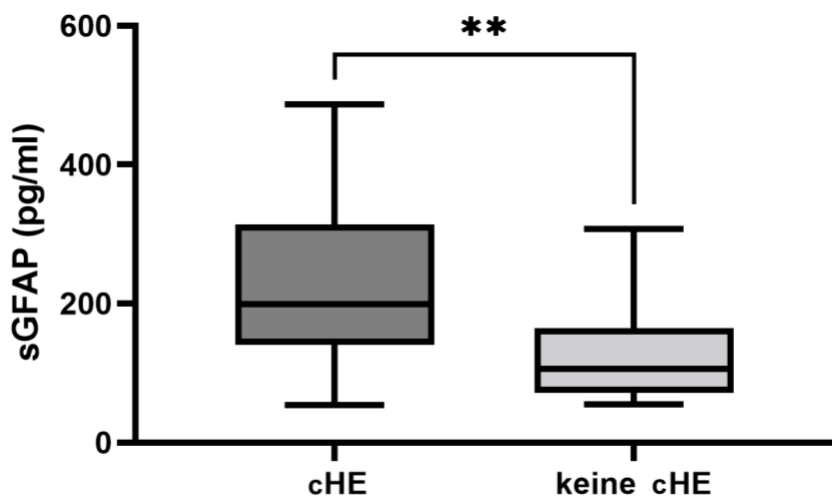
Bei separater Analyse beider Zentren konnte der Unterschied der sGFAP-Konzentrationen zwischen Patienten mit und ohne cHE sowohl in Mainz als auch in Lübeck bestätigt werden (**Abbildung 8 und 9**).

Abbildung 8: Vergleich von sGFAP mit cHE (n = 37) und ohne cHE (n = 48) in Mainz



** : $p < 0.01$; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein

Abbildung 9: Vergleich von sGFAP mit cHE (n = 13) und ohne cHE (n = 37) in Lübeck

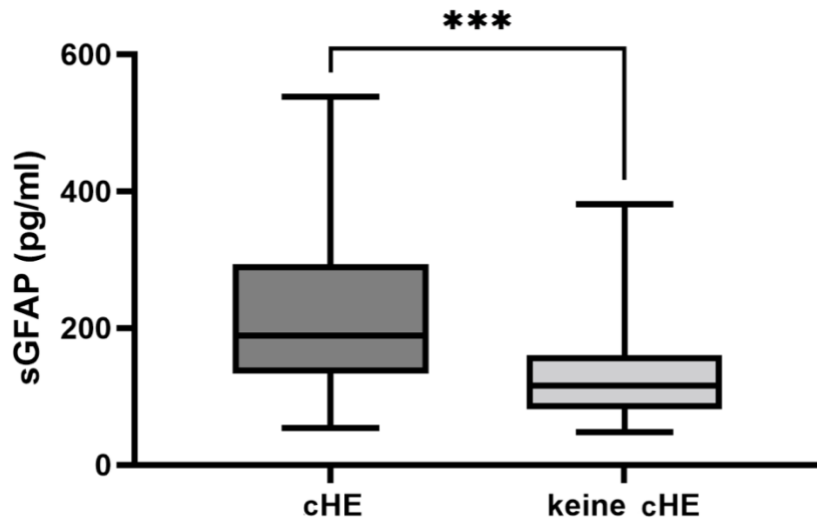


** : $p < 0.01$; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein

Um den möglichen Einfluss einer oHE-Anamnese auf erhöhte sGFAP-Werte auszuschließen, erfolgte der Vergleich von Patienten mit und ohne cHE nach Ausschluss aller Patienten mit einer oHE-Anamnese. Hier zeigten sich ebenfalls

höhere sGFAP-Werte bei Patienten mit cHE im Vergleich zu Patienten ohne cHE (163 pg/ml vs. 106 pg/ml, $p < 0,001$) (**Abbildung 10**).

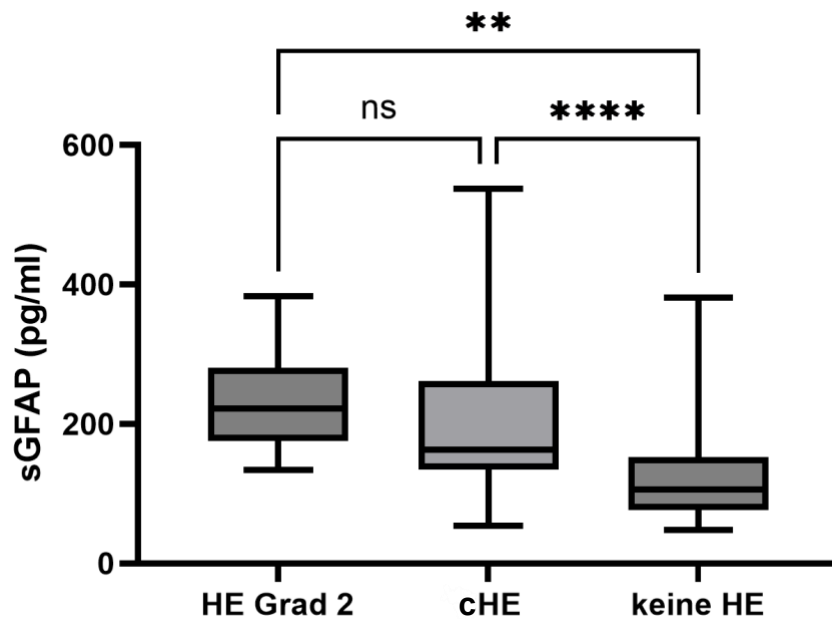
Abbildung 10: Vergleich von sGFAP mit (n = 38) und ohne cHE (n = 80) ohne oHE in der Anamnese



***: $p < 0.001$; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein

Zusätzlich wurden in einer zweiten Kohorte zehn weitere Patienten mit einer HE Grad 2 nach West-Haven-Kriterien untersucht. Die sGFAP-Konzentrationen wiesen im Median einen höheren Wert auf als Patienten mit einer cHE. Es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (222 pg/ml vs. 163 pg/ml, **Abbildung 11**).

Abbildung 11: Vergleich von sGFAP mit HE Grad 2 (n = 10), cHE (n = 50) und ohne HE (n = 85)

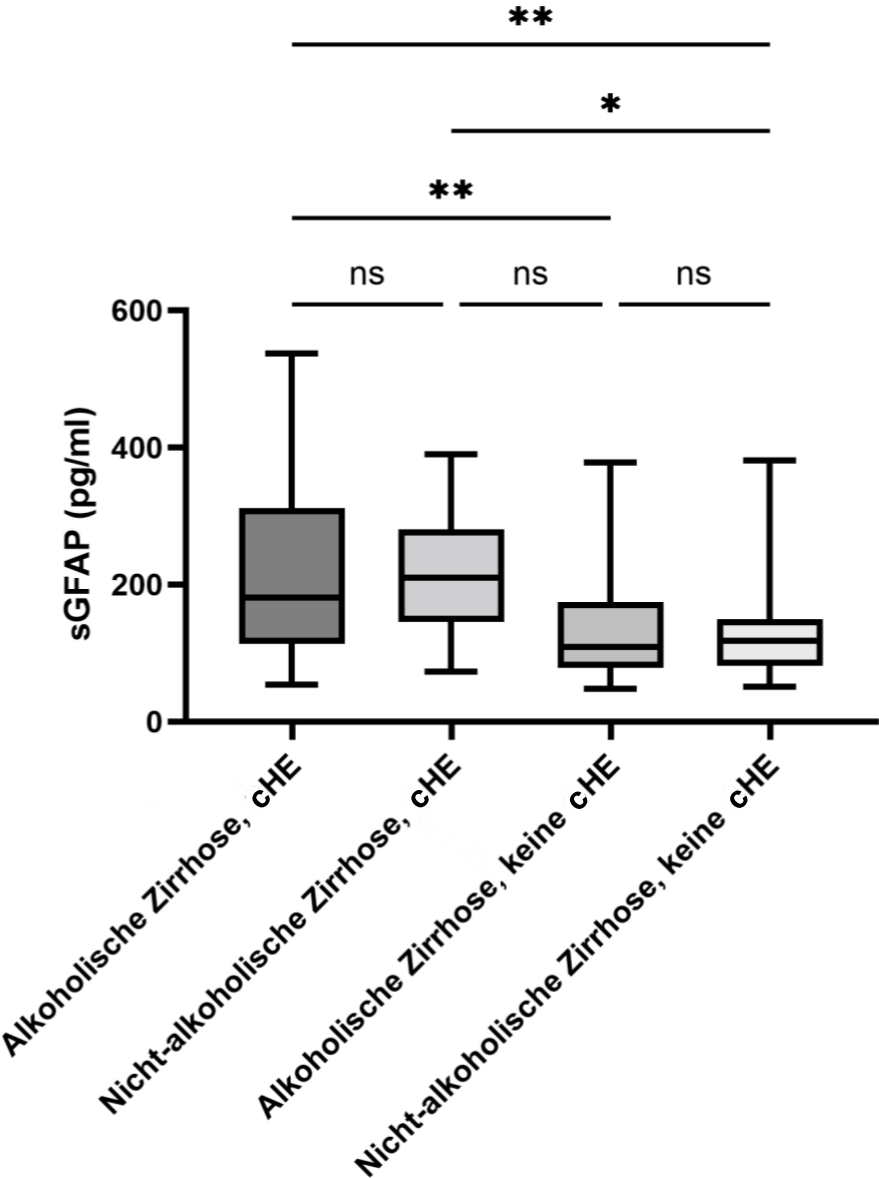


** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$; ns: nicht signifikant; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; HE Grad 2: hepatische Enzephalopathie Grad 2; HE: hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein;

4.4 Vergleich von sGFAP bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose und nicht äthyltoxischer Leberzirrhose

Zur Prüfung eines möglichen ätiologischen Einflusses auf die sGFAP-Werte wurde die Subgruppe mit und ohne äthyltoxische Leberzirrhose separat analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patienten mit anderer Ätiologie, unabhängig vom Vorliegen einer cHE (**Abbildung 12**).

Abbildung 12: Vergleich von sGFAP mit äthyltoxischer Leberzirrhose und cHE (n = 37), äthyltoxischer Leberzirrhose und ohne cHE (n = 43), nicht äthyltoxischer Leberzirrhose und cHE (n = 13) und nicht äthyltoxischer Leberzirrhose und ohne cHE (n = 42)



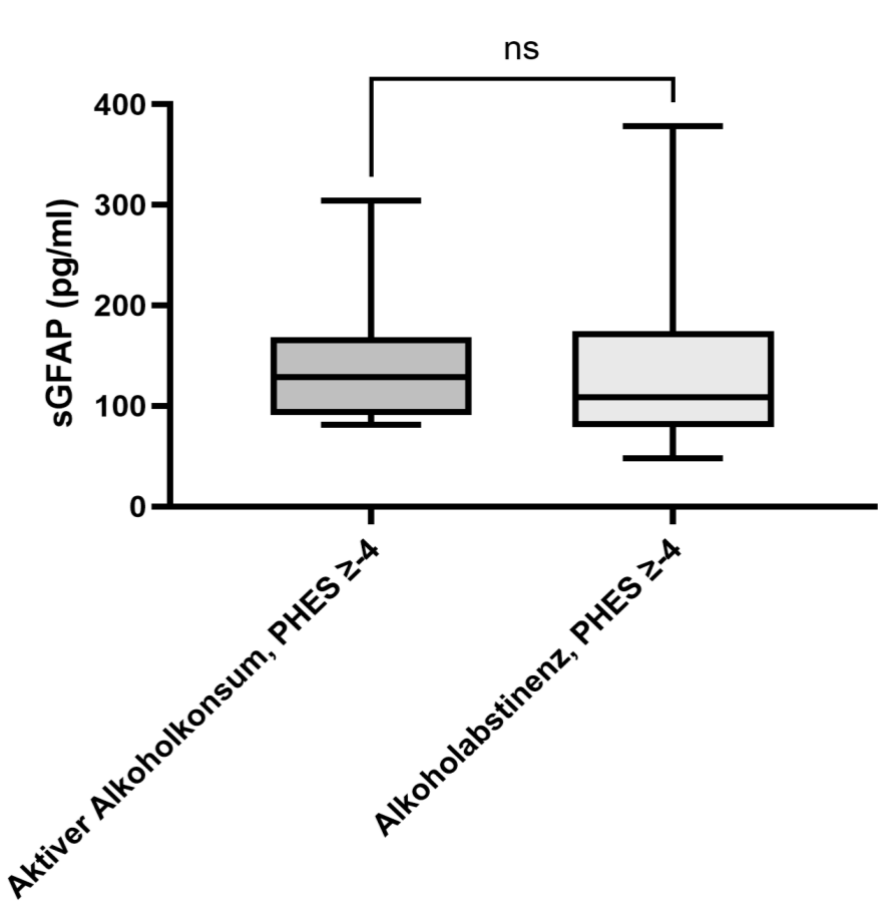
*: p < 0.05; **: p < 0.01; ns: nicht signifikant; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein;

4.5 Vergleich von sGFAP bei Patienten mit aktivem schädlichem Alkoholkonsum und beendetem schädlichem Alkoholkonsum

Zur weiteren Untersuchung wurde eine dritte Kohorte in die Analyse einbezogen. Sie umfasste 21 Patienten mit anhaltend schädlichem Alkoholkonsum, um den Einfluss von aktivem Alkoholkonsum auf die sGFAP-Konzentration zu prüfen.

Nach einer PHES-Testung erfüllten 12 Patienten (57%) dieser Kohorte die Kriterien einer cHE (PHES < -4). Zwar wurden die Patienten nicht im Zustand einer akuten Intoxikation getestet, dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Diagnose einer cHE in diesen Fällen durch den Einfluss des Alkohols als Störfaktor beeinträchtigt sein kann. Ein Vergleich der sGFAP Werte zwischen Patienten mit aktiven und beendetem Alkoholkonsum ohne cHE (PHES \geq -4) zeigte keinen signifikanten Unterschied der sGFAP-Werte ($p = 0,463$; **Abbildung 13**). Auch in einem weiteren Vergleich zwischen Patienten mit cHE (PHES < -4) und aktivem versus beendetem schädlichem Alkoholkonsum konnte kein signifikanter Unterschied der sGFAP-Werte festgestellt werden ($p = 0,072$).

Abbildung 13: Vergleich von sGFAP bei Patienten mit aktivem schädlichem Alkoholkonsum (n = 9) und beendetem schädlichem Alkoholkonsum (n = 43) bei einem PHES \geq -4



ns: nicht signifikant; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; PHES: psychometric hepatic encephalopathy score;

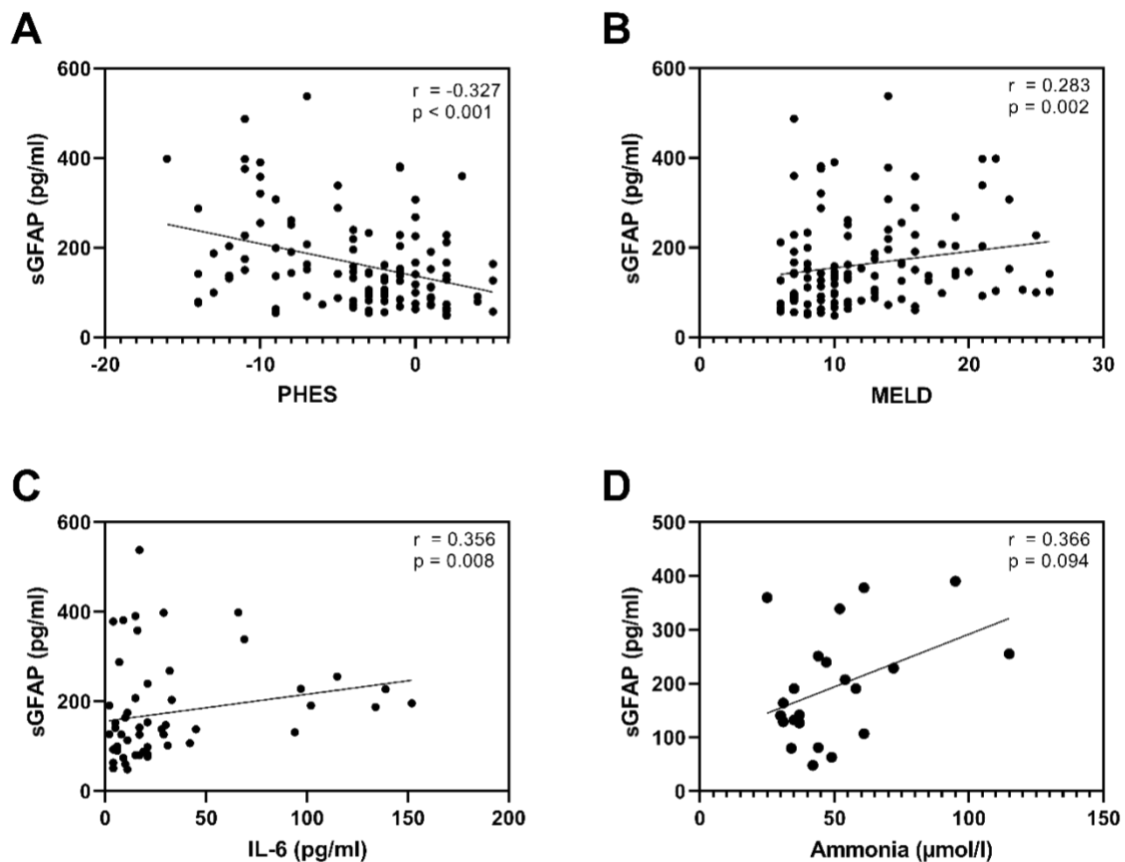
4.6 Korrelation von sGFAP und PHES, MELD-Score, Interleukin-6 und Ammoniak

Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen sGFAP-Werten und Parametern wie PHES, MELD-Score, IL-6 und Ammoniak wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt.

Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den sGFAP-Werten und dem MELD-Score (Spearman's $\rho = 0,253$; $p = 0,003$; **Abbildung 14 B**), den IL-6-Konzentrationen ($\rho = 0,323$; $p = 0,006$; **Abbildung 14 C**) sowie den Ammoniakwerten ($\rho = 0,453$; $p = 0,002$; **Abbildung 14 D**).

Darüber hinaus bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen sGFAP und dem PHES ($\rho = -0,326$; $p < 0,001$; **Abbildung 14 A**).

Abbildung 14: Korrelation von sGFAP und PHES (n = 135), MELD (n = 135), IL-6 (n = 70) und Ammoniak (n = 43)



sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; PHES: psychometric hepatic encephalopathy score; MELD: model for end-stage liver disease; IL-6: Interleukin 6; r: Spearman's ρ .

4.7 Prädiktoren einer cHE

In einer logistischen Regressionsanalyse wurde geprüft, ob sGFAP unabhängig von anderen Faktoren mit dem Vorliegen einer cHE assoziiert ist. Eingeschlossen wurden potenziell relevante Variablen wie MELD-Score, Geschlecht, Albuminwert und anamnestisch bekannte oHE. Keiner dieser Parameter zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer cHE. Der sGFAP-Spiegel hingegen erwies sich als unabhängiger Prädiktor (OR = 1,009; $p < 0,001$).

Auch in einer Subanalyse ohne Patienten mit anamnestischer oHE bestätigte sich der Zusammenhang zwischen sGFAP und cHE signifikant (OR = 1,009; $p < 0,001$; **Tabelle 4**).

Tabelle 4: Logistische Regressionsanalysen von verschiedenen Variablen als Prädiktoren für das Auftreten einer cHE

| Variable | OR (95% KI) | p-Wert |
|---|------------------------|------------------|
| Gesamte Kohorte (n = 135) | | |
| Männliches Geschlecht | 1,482 (0,642 – 3,422) | 0,357 |
| MELD | 1,038 (0,945 – 1,140) | 0,433 |
| oHE in Anamnese | 4,662 (1,297 – 16,755) | 0,018 |
| Albumin | 0,933 (0,877 – 0,992) | 0,028 |
| sGFAP | 1,009 (1,004 – 1,015) | <0,001 |
| Patienten ohne oHE in der Anamnese (n = 118) | | |
| Männliches Geschlecht | 1,385 (0,573 – 3,346) | 0,470 |
| MELD | 1,035 (0,939 – 1,140) | 0,489 |
| Albumin | 0,934 (0,876 – 0,995) | 0,035 |
| sGFAP | 1,009 (1,004 – 1,014) | <0,001 |

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; MELD: model for end-stage liver disease; oHE: overt hepatische Enzephalopathie;

4.8 Prädiktoren für schlechtere Ergebnisse im PHES und erhöhte sGFAP-Werte

Zur Identifikation von Variablen, welche unabhängig mit schlechteren Ergebnissen im PHES assoziiert waren, wurden multivariable lineare Regressionsmodelle durchgeführt.

Hier zeigte sich, dass erhöhte sGFAP-Werte signifikant mit schlechteren PHES-Werten assoziiert waren ($\beta = -0,251$; $p < 0,001$), unabhängig von anderen Einflussfaktoren wie MELD-Score, Geschlecht, Albumin oder einer oHE-Anamnese. Auch das Vorliegen einer oHE in der Anamnese erwies sich als unabhängiger Prädiktor für einen schlechteren PHES-Wert ($\beta = 0,270$; $p < 0,001$; **Tabelle 5**).

Tabelle 5: Multivariablen lineares Regressionsmodell der Analyse einer Assoziation verschiedener Variablen mit schlechten PHES -Werten

| Variable | Regressionskoeffizienten | 95 % KI vom Regressionskoeffizienten | β | p-Wert |
|------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------|------------------|
| Geschlecht | -0,782 | -2,202 – 0,639 | -0,078 | 0,278 |
| MELD | -0,131 | -0,297 – 0,034 | -0,134 | 0,118 |
| oHE in Anamnese | 4,090 | 1,921 – 6,258 | 0,270 | <0,001 |
| Albumin | 0,165 | 0,059 – 0,271 | 0,266 | 0,002 |
| sGFAP | -0,013 | -0,021 – -0,006 | -0,251 | <0,001 |

95% KI: 95% Konfidenzintervall; R^2 : 0,360; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; MELD: model for end-stage liver disease; oHE: overt hepatische Enzephalopathie;

In einer weiteren Analyse zur Identifikation von Einflussfaktoren auf erhöhte sGFAP-Konzentrationen ergab sich, dass sowohl das Vorliegen einer cHE ($\beta = 0,336$; $p < 0,001$) als auch ein höheres Alter ($\beta = 0,281$; $p < 0,001$) signifikant mit erhöhten sGFAP-Werten assoziiert waren. Die übrigen untersuchten Variablen – MELD-Score, Geschlecht, Albumin sowie eine oHE-Anamnese – wiesen hingegen keine statistisch signifikante Assoziation zu sGFAP-Werten auf (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Multivariablen lineares Regressionsmodell der Analyse einer Assoziation verschiedener Variablen mit hohen sGFAP-Werten

| Variable | Regressionskoeffizienten | 95 % KI vom Regressionskoeffizienten | β | p-Wert |
|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------|------------------|
| Geschlecht | -0,531 | -30,750 – 29,688 | -0,035 | 0,972 |
| Alter | 2,663 | 1,148 – 4,177 | 0,281 | <0,001 |
| MELD | 1,126 | -2,364 – 4,616 | 0,060 | 0,524 |

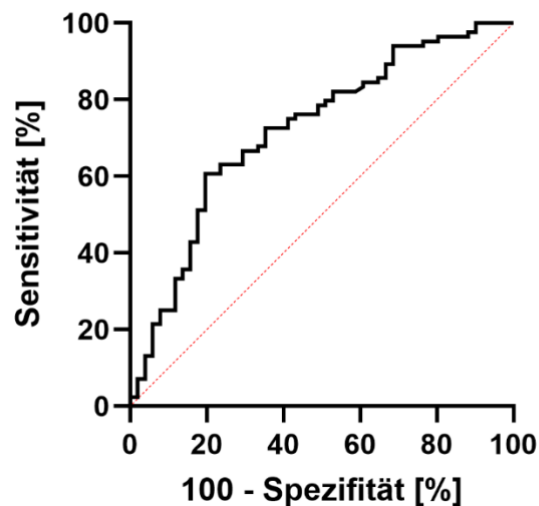
| | | | | |
|------------------------|--------|------------------|--------|------------------|
| oHE in Anamnese | 17,494 | -29,352 – 64,340 | 0,060 | 0,461 |
| cHE | 67,028 | 33,041 – 101,014 | 0,336 | <0,001 |
| Albumin | -1,000 | -3,313 – 1,313 | -0,084 | 0,394 |

95% KI: 95% Konfidenzintervall; R²: 0.257; sGFAP: serum glial fibrillary acidic protein; cHE: covert hepatische Enzephalopathie; MELD: model for end-stage liver disease; oHE: overt hepatische Enzephalopathie;

4.9 Diskriminationsfähigkeit von sGFAP zwischen Patienten mit und ohne cHE

Zur Bewertung der diagnostischen Trennschärfe von sGFAP hinsichtlich des Nachweises einer cHE bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine Bestimmung der AUROC durchgeführt (**Abbildung 15**). In der Gesamtkohorte lag die AUC bei 0,736 (95% KI 0,649 - 0,823, p < 0,001), was auf eine gute Diskriminationsfähigkeit von sGFAP zwischen Patienten mit und ohne cHE hinweist.

Abbildung 15: Trennschärfe von sGFAP zum Nachweis einer cHE in der Gesamtkohorte (n = 135; cHE: n = 50, ohne cHE: n = 85)



5 Diskussion

Diese Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen sGFAP und cHE bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit cHE signifikant höhere sGFAP-Werte aufwiesen als Patienten ohne cHE oder gesunde Kontrollen. Zudem bestand eine Korrelation zwischen sGFAP und etablierten Parametern, dem MELD-Score, Ammoniak und IL-6, welche mit dem Schweregrad einer Leberzirrhose und HE assoziiert sind. sGFAP hätte daher das Potenzial ein zukünftiger Blut-Biomarker für die Identifikation von Patienten mit Leberzirrhose und cHE zu werden und damit die Notwendigkeit für aufwendige klinische Testungen, z.B. mit dem PHES, zu reduzieren.

5.1 Patientenkollektiv

In unserer Untersuchung war die äthyltoxische Genese, wie auch in anderen Erhebungen, die häufigste Ursache der Leberzirrhose. Insgesamt 59 % der Patienten zeigten eine alkoholbedingte Zirrhose, was im Einklang mit epidemiologischen Daten aus Deutschland steht: So wurde bereits 2018 bei 52 % der Patienten mit Leberzirrhose Alkoholabusus als Hauptursache identifiziert (Huang et al., 2023). Auch frühere Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter, männlichem Geschlecht und einem erhöhten Risiko für alkoholbedingte Lebererkrankungen hin (Delker et al., 2016).

Im Mittelpunkt der Studie stand der Vergleich von Patienten mit cHE und ohne cHE. Die Gruppe von Patienten mit cHE bildete einen Anteil von 37% der Gesamtkohorte, welches in einer multizentrischen Studie mit Daten aus Europa und den USA eine ähnliche Prozentzahl aufwies (35% (Gairing et al., 2023b)) und somit als repräsentativ zu werten ist. Ebenso wurde die Variable der oHE in der Anamnese berücksichtigt. Nach Ausschluss dieser Patienten lag die Prävalenz bei 32% in der Gruppe der Patienten mit cHE, in der multizentrischen Studie bei 29% (Gairing et al., 2023b).

Die meisten Patienten mit cHE befanden sich im Child-Pugh Stadium B (64%) und weniger im Child-Pugh Stadium A (22%), was auf eine eher fortgeschrittene Erkrankung hindeutet und vergleichbar mit den Kollektiven anderer großer Studien ist (Gairing et al., 2023b).

5.2 Relevanz der HE und ihre Diagnose

Die HE ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose. Bereits in niedrigen Schweregraden führt das Auftreten einer HE zu einer schlechteren Prognose (Labenz, 2021). Es kommt zu einer Beeinträchtigung der Lebens- und Schlafqualität (Labenz et al., 2018) mit Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und Arbeitsleistung (Ferenci, 2017). Ebenso kommt es zu einer Erhöhung der Mortalität (Gundling et al., 2020) und auch der Sturzneigung (Soriano et al., 2012).

Die Diagnosestellung einer oHE erfolgt klinisch. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die frühzeitige Erkennung bereits milder Formen der HE, um die Prognose zu verbessern und das Fortschreiten zu einer oHE zu verhindern (Patidar and Bajaj, 2015). Da die cHE klinisch meist subtil verläuft, werden als Standardverfahren zur Detektion aufwändige psychometrische Tests verwendet. Diese werden jedoch aufgrund ihres zeitlichen Aufwands im klinischen Alltag häufig vernachlässigt (Labenz et al., 2020).

Vor diesem Hintergrund wäre es ein Fortschritt einen klinischen Biomarker zu finden, der eine cHE detektieren kann und somit eine Diagnosestellung im frühen Stadium im klinischen Alltag vereinfachen kann. Ebenso wäre es wünschenswert die pathophysiologischen Prozesse, die die Entstehung einer cHE bis zur Eskalation in eine oHE begleiten, besser zu verstehen.

In dieser Studie wurde untersucht, ob sGFAP als potenzieller Biomarker zur Erkennung einer cHE bei Patienten mit Leberzirrhose geeignet ist, indem sGFAP-Werte von Patienten mit und ohne cHE verglichen wurden.

5.3 sGFAP als möglicher Biomarker für cHE

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Patienten mit Leberzirrhose und cHE signifikant höhere GFAP-Spiegel im Serum aufwiesen als Patienten ohne cHE. Additiv zeigte sich, dass auch Patienten mit Leberzirrhose ohne cHE höhere GFAP-Spiegel im Serum hatten als gesunde Kontrollpersonen. In weiteren Analysen konnte nachgewiesen werden, dass sGFAP mit verschiedenen krankheitsspezifischen Parametern wie dem PHEs, MELD-Score, Ammoniak und IL-6 korreliert. Diese

Ergebnisse sprechen dafür, dass sGFAP als diagnostischer Marker für cHE infrage kommen könnte.

Die Entstehung der erhöhten sGFAP-Konzentration kann durch neuronale Prozesse, die im Zusammenhang mit der HE stehen, erklärt werden. Die erhöhten Ammoniakspiegel und die systemische Entzündungsreaktion bei Patienten mit einer HE könnten potenziell zu irreversiblen Schäden im ZNS führen (Cai et al., 2019). Astrozyten nehmen das vermehrte Ammoniak auf und metabolisieren es zu Glutamin. Hierdurch steigt die intrazelluläre Glutaminkonzentration in den Astrozyten. Glutamin wirkt dort osmotisch und verursacht eine Anschwellung der Astrozyten (Ferenci, 2017, Bleibel and Al-Osaimi, 2012). Dies könnte zu erhöhten sGFAP Werten führen, da GFAP als wichtiger Marker für Astrozytenaktivierung und -verletzung gilt (Abdelhak et al., 2022). Diese Ergebnisse in unserer Studie unterstützen die Annahme, dass es bei Patienten mit Leberzirrhose und cHE zu einer möglichen Astrozytenaktivierung und -verletzung kommt und durch die anschließende Freisetzung von GFAP ins Serum gemessen werden kann.

Die Korrelation zwischen sGFAP und dem proinflammatorischen Zytokin IL-6 lässt sich durch die bekannte Rolle von IL-6 in der Pathogenese der HE erklären. IL-6 gilt als wichtiger Mediator der systemischen Entzündungsreaktion, die als Trigger für die Entwicklung einer mHE/cHE gewertet werden kann (Gairing et al., 2022, Shawcross et al., 2011). Vor diesem Hintergrund erscheint auch die Assoziation von erhöhten IL-6-Spiegeln im Zusammenhang mit einem Anstieg von sGFAP pathophysiologisch plausibel.

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass selbst Patienten ohne cHE, aber mit Leberzirrhose im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere sGFAP-Werte aufwiesen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit Leberzirrhose bereits in frühen Stadien subtile kognitive Veränderungen aufweisen, die durch pathophysiologische Prozesse wie Hyperammonämie und systemische Entzündung ausgelöst werden (Butterworth, 2019). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die sGFAP-Konzentration altersabhängig ansteigt (Abdelhak et al., 2022). Das geringere Alter in der gesunden Kontrollgruppe könnte somit einen relevanten Einflussfaktor darstellen und zumindest teilweise die niedrigeren sGFAP-Werte in dieser Gruppe erklären. Dies unterstreicht womöglich die Bedeutung einer altersangepassten Interpretation der Biomarkerwerte.

Da in anderen Studien bereits gezeigt wurde, dass sGFAP auch bei neurodegenerativen Erkrankungen des ZNS wie MS und Alzheimer oder akuten Ereignissen wie Schädel-Hirn-Trauma (Abdelhak et al., 2018, Pereira et al., 2021, Zwirner et al., 2021, Meier et al., 2023) erhöht sein kann, deutet es darauf hin, dass sGFAP-Spiegel bei Patienten mit Leberzirrhose nicht spezifisch für eine cHE sind und bei der Interpretation weitere mögliche Einflussfaktoren mit in Betracht gezogen werden sollten. Es sollte unter Bezugnahme weiterer Begleiterkrankungen und Einflussfaktoren wie z.B. dem Alter gedeutet werden. Dies trifft jedoch auch auf bereits etablierte psychometrische Testbatterien zur klinischen Detektion der cHE zu. Auch diese Ergebnisse müssen stets unter Berücksichtigung weiterer Komorbiditäten interpretiert werden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte erscheint die Messung von sGFAP als potenziell vielversprechende, untersucherunabhängige Methode zur frühzeitigen Identifikation einer cHE.

Erste Erkenntnisse legen nahe, dass eine frühzeitige Detektion zur gezielteren Versorgung beitragen könnte. Um jedoch konkrete therapeutische Konsequenzen ableiten zu können, sind umfassende prospektive Studien erforderlich, die den prognostischen und diagnostischen Nutzen von sGFAP systematisch evaluieren.

5.4 Vergleich von sGFAP mit anderen Biomarkern

Es gibt bereits weitere Untersuchungen, in denen andere mögliche Biomarker für das Vorliegen einer cHE bzw. mHE geprüft wurden.

Ein Hauptbestandteil in der pathophysiologischen Entstehung der HE bildet das Neurotoxin Ammoniak und würde sich somit als diagnostischer Marker für die Detektion einer cHE anbieten. Diese These untersuchten Gundling et al 2013 in einer Studie und fanden heraus, dass die Ammoniakwerte im Blut nur schwach mit der zerebralen Dysfunktion bei HE korrelierten. Außerdem kam es zu vielen falsch negativ und falsch positiven Ergebnissen. Mögliche Gründe hierfür lagen in der präanalytischen Phase, da die exakte Probengewinnung unter standardisierten Bedingungen von hoher Bedeutung ist und daher eine große Fehlerquelle darstellt. Die Blutabnahme darf nicht aus länger gestauten Venen geschehen. Zudem muss das entnommene Blut sofort auf Eis gekühlt ins Labor gebracht werden und dort innerhalb

von 30 min nach der Probenentnahme zentrifugiert und analysiert werden. Abweichungen von diesem Vorgehen können zu erheblichen Schwankungen in den Messergebnissen führen. Des Weiteren können andere Faktoren wie z.B. eine bestehende chronische Nierenerkrankung, körperliche Anstrengung oder Zigarettenrauchen die Ammoniakwerte beeinflussen (Gundling et al., 2013). Trotz der hohen pathophysiologischen Relevanz ist Ammoniak aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren und einer hohen präanalytischen Fehleranfälligkeit nur eingeschränkt als zuverlässiger Biomarker zur Detektion einer cHE geeignet.

Ein wesentlicher Vorteil von sGFAP besteht hingegen darin, dass es unkompliziert aus peripherem Blut bestimmt werden kann, ohne dass besondere präanalytische Maßnahmen wie Kühlung oder eine sofortige Verarbeitung notwendig sind. Damit unterscheidet sich sGFAP deutlich von Ammoniak und erscheint für eine zukünftige Anwendung in der klinischen Routine praktikabler.

Ein weiterer möglicher Biomarker könnte der Entzündungsmediator IL-6 sein, der im Rahmen systemischer Entzündungsreaktionen freigesetzt wird. Da eine systemische Inflammation als wichtiger Trigger in der Pathogenese der HE gilt, untersuchten Gairing et al. 2022, ob IL-6 zur Detektion einer mHE geeignet ist. Die Studie zeigte, dass IL-6 aufgrund eines guten negativen prädiktiven Werts bei bestimmten Cut-off-Werten als initialer Screeningmarker eingesetzt werden könnte. So könnten Patienten mit niedrigen IL-6-Werten potenziell von weiterführender Diagnostik, etwa psychometrischen Tests, ausgenommen werden, um den diagnostischen Aufwand im klinischen Alltag zu reduzieren (Gairing et al., 2022). Da es sich bei IL-6 jedoch um einen unspezifischen Marker handelt, der auch bei anderen entzündlichen Prozessen wie Infektionen oder Sepsis erhöht sein kann (Song et al., 2019), müsste im Vorfeld eine alternative Ursache für eine IL-6-Erhöhung ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Metabolit, der als möglicher Biomarker diskutiert wurde, ist das Abbauprodukt von Tryptophan Oxindol. Es wurde herausgefunden, dass die Konzentrationen von Tryptophan im Blut und Gehirn bei HE signifikant erhöht sind (Moroni et al., 1998). Durch die eingeschränkte Leberfunktion bei einer Leberzirrhose kommt es beim Abbau von Tryptophan zu einer Akkumulation der Metaboliten und somit zu einem Anstieg des Oxindolgehaltes. Es wird vermutet, dass dieser Stoff eine wichtige Rolle in der Pathogenese der HE und den neurologischen Symptomen spielt und die Hirnfunktion mit einer sedierenden Wirkung beeinflusst (Mannaioni et al., 1998, Bergqvist et al., 1999). Montagnese et al überprüften 2011 in einer Studie, ob Oxindol

als möglicher Laborparameter mit Ergebnissen aus EEGs oder PSE-Testungen als Screening Instrumente für eine HE korreliert. Es zeigte sich eine Assoziation von erhöhten Oxindol Konzentrationen mit abnormen EEGs, aber keine Korrelation mit den PSE-Werten (Montagnese et al., 2011). Bisher hat die Bestimmung von Oxindol keinen Einzug in die klinische Routine gefunden und verbleibt experimentell.

5.5 Einfluss von Alkoholkonsum auf sGFAP

Ein potenzieller Störfaktor für die Interpretation der sGFAP-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose ist möglicherweise Alkoholkonsum.

Alkohol ist neurotoxisch und kann sowohl periphere Polyneuropathien als auch zentrale Hirnschäden verursachen (Hammoud and Jimenez-Shahed, 2019, Harper, 2009). Da GFAP auch im peripheren Nervensystem in Schwann-Zellen vorkommt, entstehen bei einer äthyltoxisch bedingten chronischen peripheren Neuropathie erhöhte sGFAP-Werte, die mit dem axonalen Schaden korrelieren (Notturmo et al., 2009). Tierexperimentelle Studien deuten zudem auf eine Beeinflussung der Astrozytenaktivität durch chronischen Alkoholkonsum hin: Kane et al. beobachteten eine erhöhte GFAP-Immunreaktivität bereits einen Tag nach wiederholter Ethanol-Gabe bei Mäusen (Kane et al., 2014). Im Gegensatz dazu fanden Bull et al. bei Ratten eine Abnahme der GFAP-positiven Astrozyten nach mehrwöchiger Abstinenz in bestimmten Konsummodellen (Bull et al., 2015). Diese teils divergierenden Ergebnisse verdeutlichen, dass die Effekte von Alkohol auf die GFAP-Expression und Astrozytenfunktion komplex sind und weiter erforscht werden müssen, bevor eine eindeutige Bewertung im klinischen Kontext erfolgen kann.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein aktiver oder beendeter Alkoholkonsum keinen relevanten Einfluss auf die sGFAP-Konzentrationen bei Patienten mit Leberzirrhose hatte. Sowohl zwischen aktiven und abstinenten Konsumenten als auch zwischen alkoholischer und nicht-alkoholischer Zirrhose zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Dies wird auch durch eine Untersuchung von Clergue-Duval et al. gestützt, die in verschiedenen alkoholassoziierten Patientengruppen (im akuten Alkoholentzug und nach 3 Monaten Abstinenz) keine Unterschiede in der Plasmakonzentration von GFAP feststellen konnten (Clergue-Duval et al., 2022).

Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße und der eingeschränkten Repräsentation nicht-alkoholischer Zirrhose-Ätiologien in unserer Studie sollten diese Ergebnisse jedoch mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Es spricht dennoch einiges dafür, dass bei den untersuchten Patienten nicht alkoholbedingte Hirnschäden, sondern vielmehr die pathophysiologischen Ursachen und Folgen der HE, wie zum Beispiel neuroinflammatorische Prozesse und Ammoniaktoxizität, ursächlich für die beobachtete sGFAP-Erhöhung sind. Dies stützt die Annahme, dass sGFAP bei Patienten mit Leberzirrhose und cHE erhöht ist und potenziell als Biomarker zur Detektion einer cHE dienen könnte.

5.6 Limitationen

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Zum einen handelt es sich um ein Querschnittsdesign, das lediglich Momentaufnahmen erlaubt. Dadurch können zeitliche Zusammenhänge zwischen erhöhter sGFAP-Konzentration und dem Auftreten einer cHE nicht abgebildet werden. Entsprechend lässt sich keine Kausalität ableiten, es können lediglich statistische Zusammenhänge beschrieben werden.

Zum anderen war die Stichprobengröße in einigen Subgruppen, insbesondere im Hinblick auf unterschiedliche Zirrhose-Ätiologien, begrenzt. Dies limitiert die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Gruppen und erlaubt keine umfassende Bewertung möglicher Einflussfaktoren wie z. B. andere Grunderkrankungen.

Darüber hinaus schränkte die geringe Stichprobengröße die Möglichkeit ein, präzise Grenzwerte für die sGFAP-Konzentrationen bei Patienten mit und ohne cHE zu definieren. Zwar zeigte sich ein Einfluss des Alters auf die sGFAP-Werte, doch die begrenzte Fallzahl verhinderte eine aussagekräftige differenzierte Auswertung nach Altersgruppen.

Die eingeschlossenen Studienpatienten wurden nicht auf andere mögliche Erkrankungen untersucht, die auch eine sGFAP-Erhöhung verursachen können. Hierzu zählen MS, frühe Alzheimer-Stadien, ein Ereignis wie Schädel-Hirn-Trauma oder eine periphere Polyneuropathie. Somit ist nicht auszuschließen, dass in der Studienkohorte auch Patienten mit möglicher unentdeckter Alzheimer-Erkrankung im frühen Stadium teilgenommen haben und diese einen Einflussfaktor auf die sGFAP-

Konzentration hatten. Da bei den meisten Teilnehmern eine äthyltoxische Genese der Leberzirrhose vorlag, ist es möglich, dass manche Patienten an einer äthyltoxischen Polyneuropathie leiden und das ebenfalls als Begleiterkrankung eine Auswirkung auf den sGFAP-Wert haben kann.

5.7 Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse bilden die Basis für die Planung weiterführender multizentrischer, prospektiver Studien mit größeren Patientenkollektiven. Ziel zukünftiger Untersuchungen sollte die Etablierung belastbarer Cut-off-Werte für sGFAP sowie die Validierung der bislang erhobenen Befunde hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft sein. Ergänzend erscheinen longitudinale Studiendesigns erforderlich, um die zeitliche Dynamik der sGFAP-Konzentration im Verlauf einer potenziellen Progression von cHE zu oHE oder während der Rückbildung einer HE-Episode adäquat abzubilden. Darüber hinaus sollte der Einfluss therapeutischer Interventionen, wie beispielsweise der Gabe von Lactulose, auf den sGFAP-Verlauf systematisch untersucht und ein optimaler Messzeitpunkt innerhalb des Krankheitsverlaufs definiert werden.

Neben diesen wissenschaftlichen Fragestellungen ist auch die praktische Umsetzbarkeit der sGFAP-Messung zu berücksichtigen. Ein Vorteil besteht darin, dass sGFAP unkompliziert aus peripherem Blut bestimmt werden kann und eine hohe präanalytische Stabilität aufweist (Tybirk et al., 2022). Damit wäre die Messung im klinischen Alltag grundsätzlich einfacher als die von Ammoniak, die an enge präanalytische Bedingungen geknüpft ist. Allerdings sind die notwendigen hochsensitiven Assays bislang noch nicht flächendeckend in Routinelaboren etabliert, und auch Fragen zu Kosten sowie zur allgemeinen Verfügbarkeit müssen in zukünftigen Studien systematisch untersucht werden.

5.8 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass erhöhte sGFAP-Konzentrationen mit dem Vorliegen einer cHE bei Leberzirrhose assoziiert sind. Dieser Zusammenhang lässt sich möglicherweise durch ein Zusammenspiel neuronaler Prozesse wie einer Astrozytenaktivierung und -schädigung und einer systemischen

Entzündungsreaktion erklären. Diese Befunde liefern neue Erkenntnisse über die pathophysiologischen Vorgänge einer HE und cHE. Des Weiteren hat sGFAP das Potenzial ein künftiger Biomarker für eine cHE zu sein, um die klinische Diagnosestellung zu vereinfachen. In weiteren prospektiven Studien sollte die Dynamik des sGFAP Wertes in Zusammenschau mit der Entwicklung der HE-Grade untersucht werden, um die prognostische Aussagekraft erweitern zu können.

6 Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist eine der häufigsten chronischen Lebererkrankungen und geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Eine schwerwiegende, potenziell reversible Komplikation der Leberzirrhose ist die HE, die durch kognitive und neurologische Störungen unterschiedlicher Ausprägung gekennzeichnet ist. Während schwere Formen durch offensichtliche Symptome meist eindeutig klinisch zu diagnostizieren sind, ist die HE im leichten Stadium, die sogenannte cHE, schwieriger zu detektieren. Diese geht mit subtilen, aber relevanten kognitiven Beeinträchtigungen wie Schlafstörungen oder Konzentrationsstörungen einher und bleibt ohne gezielte Testung häufig unentdeckt. Die derzeit gängigen psychometrischen Testverfahren (PSE-Syndrom-Test, ANT, S-ANT1, CFF) sind zwar etabliert, aber in der klinischen Routine zeitintensiv und nicht überall verfügbar. Die cHE hat Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und kann unentdeckt zu einer allgemein verschlechterten Prognose führen. Daher besteht ein hohes Interesse an einer frühzeitigen und sicheren Diagnosestellung.

GFAP ist ein Strukturprotein der Astrozyten und dient als Marker für deren Aktivierung und Schädigung. Da Astrozyten bei der Pathogenese der HE eine zentrale Rolle spielen, erscheint eine Messung von GFAP im Serum als vielversprechender Ansatz zur Detektion der cHE.

In dieser prospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen sGFAP und dem Vorliegen einer cHE bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, zu prüfen, ob sGFAP als nicht-invasiver Biomarker zur frühzeitigen Erkennung einer cHE im klinischen Alltag geeignet ist.

Insgesamt wurden 135 Patienten mit Leberzirrhose aus zwei Studienzentren (Universitätsmedizin Mainz und Universitätsklinik Lübeck) eingeschlossen. Bei 37 % konnte mithilfe des PHES eine cHE diagnostiziert werden. Die sGFAP-

Konzentrationen waren bei Patienten mit cHE signifikant höher als bei Patienten ohne cHE oder gesunden Kontrollen. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen sGFAP und verschiedenen Parametern, welche für eine fortgeschrittene Leberzirrhose sprechen, wie z.B. der MELD-Score, Ammoniak im Serum und Interleukin-6.

In multivariablen Regressionsmodellen erwies sich sGFAP als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer cHE, auch nach Adjustierung potenziell beeinflussender Variablen wie einer oHE-Episode in der Erkrankungshistorie oder Albumin. In weiteren Analysen konnte zudem gezeigt werden, dass weder aktiver Alkoholkonsum noch die Ätiologie der Zirrhose einen signifikanten Einfluss auf die sGFAP-Werte hatten.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sGFAP pathophysiologisch relevante Prozesse wie Astrozytenaktivierung und -schädigung bei cHE abbildet. Somit könnte sGFAP als einfacher, und weitestgehend objektiver Biomarker zur Erkennung einer cHE bei Patienten mit Leberzirrhose dienen. Vorteilhaft ist, dass die Messung von sGFAP methodisch unkompliziert ist und mittels hochsensitiver Immunoassays (z.B. SiMoA oder ELISA) zuverlässig durchgeführt werden kann.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten leisten einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge einer HE und unterstreichen das Potenzial von sGFAP als diagnostischen Marker.

Weitere prospektive Studien mit größeren Kollektiven sind nun erforderlich, um die diagnostische und prognostische Aussagekraft von sGFAP zu validieren und klinisch verwertbare Grenzwerte zu definieren. Perspektivisch könnte die Implementierung von sGFAP in die Routinediagnostik dazu beitragen, die Erkennung der cHE zu erleichtern und dadurch die Therapieoptionen und Prognose der Patienten nachhaltig zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

- ABDELHAK, A., FOSCHI, M., ABU-RUMEILEH, S., YUE, J. K., D'ANNA, L., HUSS, A., OECKL, P., LUDOLPH, A. C., KUHLE, J., PETZOLD, A., MANLEY, G. T., GREEN, A. J., OTTO, M. & TUMANI, H. 2022. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat Rev Neurol*, 18, 158-172.
- ABDELHAK, A., HUSS, A., KASSUBEK, J., TUMANI, H. & OTTO, M. 2018. Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Sci Rep*, 8, 14798.
- AGNÉ, C. & LANKISCH, T. 2016. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. In: MANN, M. P. & SCHNEIDEWIND, S. (eds.) *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- AITHAL, G. P., PALANIYAPPAN, N., CHINA, L., HÄRMÄLÄ, S., MACKEN, L., RYAN, J. M., WILKES, E. A., MOORE, K., LEITHEAD, J. A., HAYES, P. C., O'BRIEN, A. J. & VERMA, S. 2021. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 70, 9-29.
- ALBILLLOS, A. & GARCIA-TSAO, G. 2011. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. *Dis Markers*, 31, 121-8.
- AMEER, M. A., FORIS, L. A., MANDIGA, P. & HASEEB, M. 2021. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *StatPearls* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448208/>.
- BAJAJ, J. S., RIGGIO, O., ALLAMPATI, S., PRAKASH, R., GIOIA, S., ONORI, E., PIAZZA, N., NOBLE, N. A., WHITE, M. B. & MULLEN, K. D. 2013. Cognitive dysfunction is associated with poor socioeconomic status in patients with cirrhosis: an international multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1511-6.
- BERGQVIST, P. B., CARPENEDO, R., APELQVIST, G., MORONI, F. & BENGTSSON, F. 1999. Plasma and brain levels of oxindole in experimental chronic hepatic encephalopathy: effects of systemic ammonium acetate and L-tryptophan. *Pharmacol Toxicol*, 85, 138-43.
- BERZIGOTTI, A., ROSSI, V., TIANI, C., PIERPAOLI, L., ZAPPOLI, P., RIILI, A., SERRA, C., ANDREONE, P., MORELLI, M. C., GOLFIERI, R., ROSSI, C., MAGALOTTI, D. & ZOLI, M. 2011. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of Gastroenterology*, 46, 687-695.
- BETTINGER, D., BERZIGOTTI, A., MANDORFER, M., RIPOLL, C., LABENZ, C., ZIZER, E., BRUNS, T., DE GOTTARDI, A., EMRICH, J., ENGELMANN, C., MAASOUMY, B., FERLITSCH, A., FUHRMANN, V., HINRICHS, J., JANSEN, C., LACKNER, K., MATZBERGER, R., MEYER, C., MOZAYANI, B., PRAKTIKNJO, M., REUKEN, P. A., SCHULTHEISS, M., ZIPPRICH, A., LANGE, C. M.,

- KLOECKNER, R., SARRAZIN, C., TREBICKA, J., REIBERGER, T., BOSCH, J. & DOLLINGER, M. M. 2025. Transjugular diagnostic procedures in hepatology: Indications, techniques and interpretation. *JHEP Rep*, 7, 101437.
- BLEIBEL, W. & AL-OSAIMI, A. M. 2012. Hepatic encephalopathy. *Saudi J Gastroenterol*, 18, 301-9.
- BRENNER, M. 2014. Role of GFAP in CNS injuries. *Neurosci Lett*, 565, 7-13.
- BULL, C., SYED, W. A., MINTER, S. C. & BOWERS, M. S. 2015. Differential response of glial fibrillary acidic protein-positive astrocytes in the rat prefrontal cortex following ethanol self-administration. *Alcohol Clin Exp Res*, 39, 650-8.
- BUTTERWORTH, R. F. 2019. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*, 79, 17-21.
- CAI, Z., ZHU, X., ZHANG, G., WU, F., LIN, H. & TAN, M. 2019. Ammonia induces calpain-dependent cleavage of CRMP-2 during neurite degeneration in primary cultured neurons. *Aging (Albany NY)*, 11, 4354-4366.
- CHAN, W. K., CHUAH, K. H., RAJARAM, R. B., LIM, L. L., RATNASINGAM, J. & VETHAKKAN, S. R. 2023. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*, 32, 197-213.
- CLERGUE-DUVAL, V., VRILLON, A., JEANBLANC, J., QUESTEL, F., AZUAR, J., FOUQUET, G., MOUTON-LIGER, F., ROLLET, D., HISPARD, E., BOUAZIZ-AMAR, E., BLOCH, V., DEREUX, A., COGNAT, E., MARIE-CLAIRE, C., LAPLANCHE, J. L., BELLIVIER, F., PAQUET, C., NAASSILA, M. & VORSPAN, F. 2022. Plasma tau, NfL, GFAP and UCHL1 as candidate biomarkers of alcohol withdrawal-associated brain damage: A pilot study. *Addict Biol*, 27, e13232.
- EDDLESTON, M. & MUCKE, L. 1993. Molecular profile of reactive astrocytes--implications for their role in neurologic disease. *Neuroscience*, 54, 15-36.
- FERENCI, P. 2017. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 5, 138-147.
- GAIRING, S. J., ANDERS, J., KAPS, L., NAGEL, M., MICHEL, M., KREMER, W. M., HILSCHER, M., GALLE, P. R., SCHATTENBERG, J. M., WÖRNS, M. A. & LABENZ, C. 2022. Evaluation of IL-6 for Stepwise Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun*, 6, 1113-1122.
- GAIRING, S. J., DANNEBERG, S., KAPS, L., NAGEL, M., SCHLEICHER, E. M., QUACK, C., ENGEL, S., BITTNER, S., GALLE, P. R., SCHATTENBERG, J. M., WÖRNS, M. A., LUESSI, F., MARQUARDT, J. U. & LABENZ, C. 2023a. Elevated serum levels

- of glial fibrillary acidic protein are associated with covert hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *JHEP Rep*, 5, 100671.
- GAIRING, S. J., MANGINI, C., ZARANTONELLO, L., GIOIA, S., NIELSEN, E. J., DANNEBERG, S., GABRIEL, M., EHRENBAUER, A. F., BLOOM, P. P., RIPOLL, C., SULTANIK, P., GALLE, P. R., LABENZ, J., THABUT, D., ZIPPRICH, A., LOK, A. S., WEISSENBORN, K., MARQUARDT, J. U., LAURIDSEN, M. M., NARDELLI, S., MONTAGNESE, S. & LABENZ, C. 2023b. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*.
- GARCIA-TSAO, G. & BOSCH, J. 2010. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*, 362, 823-32.
- GERBES, A. L., LABENZ, J., APPENRODT, B., DOLLINGER, M., GUNDLING, F., GÜLBERG, V., HOLSTEGE, A., LYNEN-JANSEN, P., STEIB, C. J., TREBICKA, J., WIEST, R. & ZIPPRICH, A. 2019. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol*, 57, 611-680.
- GINÈS, P., CÁRDENAS, A., ARROYO, V. & RODÉS, J. 2004. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*, 350, 1646-54.
- GUNARATHNE, L. S., RAJAPAKSHA, H., SHACKEL, N., ANGUS, P. W. & HERATH, C. B. 2020. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*, 26, 6111-6140.
- GUNDLING, F., RATHMAYER, M., KOLLER, L., WILKE, M., KIRCHEIS, G., WEDEMEYER, H., LABENZ, J., ALBERT, J., SCHEPP, W. & LERCH, M. M. 2020. [Prognostic significance and economic burden of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis in German hospitals based on G-DRG data]. *Z Gastroenterol*, 58, 323-331.
- GUNDLING, F., ZELIHIC, E., SEIDL, H., HALLER, B., UMGELTER, A., SCHEPP, W. & DODT, C. 2013. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol*, 12, 108-14.
- HADJIHAMBHI, A., ARIAS, N., SHEIKH, M. & JALAN, R. 2018. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*, 12, 135-147.
- HAMMOUD, N. & JIMENEZ-SHAHED, J. 2019. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis*, 23, 141-155.
- HARPER, C. 2009. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*, 44, 136-40.
- HEINRICH, P. C., MÜLLER, M. & GRAEVE, L. 2014. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, Berlin, Heidelberg.
- HEROLD, G. 2025. *Innere Medizin 2025*, Berlin, Boston, De Gruyter.
- HUANG, D. Q., TERRAULT, N. A., TACKE, F., GLUUD, L. L., ARRESE, M., BUGIANESI, E. & LOOMBA, R. 2023. Global epidemiology of

- cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 20, 388-398.
- IWAKIRI, Y. 2014. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*, 18, 281-91.
- JAGDISH, R. K., ROY, A., KUMAR, K., PREMKUMAR, M., SHARMA, M., RAO, P. N., REDDY, D. N. & KULKARNI, A. V. 2023. Pathophysiology and management of liver cirrhosis: from portal hypertension to acute-on-chronic liver failure. *Front Med (Lausanne)*, 10, 1060073.
- JEPSEN, P., OTT, P., ANDERSEN, P. K., SØRENSEN, H. T. & VILSTRUP, H. 2010. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*, 51, 1675-82.
- KAMATH, P. S. & KIM, W. R. 2007. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45, 797-805.
- KANE, C. J., PHELAN, K. D., DOUGLAS, J. C., WAGONER, G., JOHNSON, J. W., XU, J., PHELAN, P. S. & DREW, P. D. 2014. Effects of ethanol on immune response in the brain: region-specific changes in adolescent versus adult mice. *Alcohol Clin Exp Res*, 38, 384-91.
- KIM, K. Y., SHIN, K. Y. & CHANG, K. A. 2023. GFAP as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*, 12.
- KIRCHEIS, G., WETTSTEIN, M., TIMMERMANN, L., SCHNITZLER, A. & HÄUSSINGER, D. 2002. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 35, 357-366.
- LABENZ, C. 2021. Hepatische Enzephalopathie - Prognose, ökonomische Auswirkungen und Konsequenzen im Alltag. *Verdauungskrankheiten Dustri Verlag*, 39, 81-86.
- LABENZ, C., BARON, J. S., TOENGES, G., SCHATTENBERG, J. M., NAGEL, M., SPRINZL, M. F., NGUYEN-TAT, M., ZIMMERMANN, T., HUBER, Y., MARQUARDT, J. U., GALLE, P. R. & WÖRNS, M. A. 2018. Prospective evaluation of the impact of covert hepatic encephalopathy on quality of life and sleep in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 48, 313-321.
- LABENZ, C., BEUL, L., TOENGES, G., SCHATTENBERG, J. M., NAGEL, M., SPRINZL, M. F., NGUYEN-TAT, M., ZIMMERMANN, T., HUBER, Y., MARQUARDT, J. U., GALLE, P. R. & WÖRNS, M. A. 2019. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med*, 60, 96-100.
- LABENZ, C., TOENGES, G., SCHATTENBERG, J. M., NAGEL, M., HUBER, Y., MARQUARDT, J. U., LABENZ, J., GALLE, P. R. & WÖRNS, M. A. 2020. Outcome Prediction of Covert Hepatic

- Encephalopathy in Liver Cirrhosis: Comparison of Four Testing Strategies. *Clin Transl Gastroenterol*, 11, e00172.
- LABENZ, C., WÖRNS, M. A., SCHATTENBERG, J. M., HUBER, Y., GALLE, P. R. & LABENZ, J. 2017. Epidemiology of hepatic encephalopathy in german hospitals - the EpHE study. *Z Gastroenterol*, 55, 741-747.
- LUDWIG, M. 2023. Repetitorium Facharztprüfung Innere Medizin. In: LUDWIG, M. (ed.) *Repetitorium Facharztprüfung Innere Medizin (Vierte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer.
- MANNAIONI, G., CARPENEDO, R., PUGLIESE, A. M., CORRADETTI, R. & MORONI, F. 1998. Electrophysiological studies on oxindole, a neurodepressant tryptophan metabolite. *Br J Pharmacol*, 125, 1751-60.
- MEIER, S., WILLEMSE, E. A. J., SCHAEDELIN, S., OECHTERING, J., LORSCHIEDER, J., MELIE-GARCIA, L., CAGOL, A., BARAKOVIC, M., GALBUSERA, R., SUBRAMANIAM, S., BARRO, C., ABDELHAK, A., THEBAULT, S., ACHTNICHTS, L., LALIVE, P., MÜLLER, S., POT, C., SALMEN, A., DISANTO, G., ZECCA, C., D'SOUZA, M., ORLETH, A., KHALIL, M., BUCHMANN, A., DU PASQUIER, R., YALDIZLI, Ö., DERFUSS, T., BERGER, K., HERMESDORF, M., WIENDL, H., PIEHL, F., BATTAGLINI, M., FISCHER, U., KAPPOS, L., GOBBI, C., GRANZIERA, C., BRIDEL, C., LEPPERT, D., MALESKA MACESKI, A., BENKERT, P. & KUHLE, J. 2023. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 80, 287-297.
- MIDDELDORP, J. & HOL, E. M. 2011. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol*, 93, 421-43.
- MONTAGNESE, S., BIANCARDI, A., SCHIFF, S., CARRARO, P., CARLÀ, V., MANNAIONI, G., MORONI, F., TONO, N., ANGELI, P., GATTA, A. & AMODIO, P. 2011. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 53, 558-66.
- MONTAGNESE, S., RAUTOU, P.-E., ROMERO-GÓMEZ, M., LARSEN, F. S., SHAWCROSS, D. L., THABUT, D., VILSTRUP, H. & WEISSENBORN, K. 2022. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 77, 807-824.
- MORONI, F., CARPENEDO, R., VENTURINI, I., BARALDI, M. & ZENEROLI, M. L. 1998. Oxindole in pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Lancet*, 351, 1861.
- NOTTURNO, F., CAPASSO, M., DELAURETIS, A., CARPO, M. & UNCINI, A. 2009. Glial fibrillary acidic protein as a marker of axonal damage in chronic neuropathies. *Muscle Nerve*, 40, 50-4.

- PATIDAR, K. R. & BAJAJ, J. S. 2015. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13, 2048-61.
- PENG, Y., QI, X. & GUO, X. 2016. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*, 95, e2877.
- PENIN, H. 1967. [On the diagnostic value of the brain wave pattern in hepato-portal encephalopathy: together with a clinical-statistical contribution to the question of neurologic and psychic changes in liver cirrhosis and portacaval anastomosis operations]. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*, 35, 174-234.
- PEREIRA, J. B., JANELIDZE, S., SMITH, R., MATTSSON-CARLGREN, N., PALMQVIST, S., TEUNISSEN, C. E., ZETTERBERG, H., STOMRUD, E., ASHTON, N. J., BLENNOW, K. & HANSSON, O. 2021. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, 144, 3505-3516.
- PSOCHIAS, F., MAVROVOUNIS, G., STRANJALIS, G. & KALAMATIANOS, T. 2024. GFAP and UCHL1 in Non-traumatic SAH: The Story thus Far. A Systematic Review of the Literature. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 23, 1328-1344.
- RAI, R., SARASWAT, V. A. & DHIMAN, R. K. 2015. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, 5, S29-36.
- RIPOLL, C. 2007. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 41 Suppl 3, S330-5.
- ROMÁN, E., CÓRDOBA, J., TORRENS, M., TORRAS, X., VILLANUEVA, C., VARGAS, V., GUARNER, C. & SORIANO, G. 2011. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol*, 106, 476-82.
- ROSE, C. F., AMODIO, P., BAJAJ, J. S., DHIMAN, R. K., MONTAGNESE, S., TAYLOR-ROBINSON, S. D., VILSTRUP, H. & JALAN, R. 2020. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*, 73, 1526-1547.
- SCHMIDT, R. F., LANG, F. & BRANDES, R. 2019. *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie*, Berlin.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. & SCHUMACHER, U. 2018. *Innere Organe*, Stuttgart.
- SCHUPPAN, D. & AFDHAL, N. H. 2008. Liver cirrhosis. *Lancet*, 371, 838-51.
- SHARMA, B. C., SHARMA, P., AGRAWAL, A. & SARIN, S. K. 2009. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*, 137, 885-91, 891.e1.

- SHAWCROSS, D. L., SHARIFI, Y., CANAVAN, J. B., YEOMAN, A. D., ABELES, R. D., TAYLOR, N. J., AUZINGER, G., BERNAL, W. & WENDON, J. A. 2011. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol*, 54, 640-9.
- SILVA-JUNIOR, G., BAIGES, A., TURON, F., TORRES, F., HERNÁNDEZ-GEA, V., BOSCH, J. & GARCÍA-PAGÁN, J. C. 2015. The prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis is highly dependent on the accuracy of the technique. *Hepatology*, 62, 1584-1592.
- SONG, J., PARK, D. W., MOON, S., CHO, H. J., PARK, J. H., SEOK, H. & CHOI, W. S. 2019. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*, 19, 968.
- SORIANO, G., ROMÁN, E., CÓRDOBA, J., TORRENS, M., POCA, M., TORRAS, X., VILLANUEVA, C., GICH, I. J., VARGAS, V. & GUARNER, C. 2012. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: A prospective study. *Hepatology*, 55, 1922-1930.
- TANNAPFEL, A. & KLÖPPEL, G. N. 2020. *Pathologie : Leber, Gallenwege und Pankreas*, Berlin, Heidelberg.
- TYBIRK, L., HVIID, C. V. B., KNUDSEN, C. S. & PARKNER, T. 2022. Serum GFAP - reference interval and preanalytical properties in Danish adults. *Clin Chem Lab Med*, 60, 1830-1838.
- VILSTRUP H, A. P., BAJAJ J, ET AL. 2014. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, 61, 642-659.
- WEISSENBORN, K. 2015. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, 5, S54-9.
- WEISSENBORN, K. 2019. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79, 5-9.
- WEISSENBORN, K., DIRKS, M. & PFLUGRAD, H. 2021. Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie. *Verdauungskrankheiten Dustri Verlag*, 39, 75-80.
- WEISSENBORN, K., ENNEN, J. C., SCHOMERUS, H., RÜCKERT, N. & HECKER, H. 2001. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 34, 768-73.
- WITTENBURG, H., TENNERT, U. & BERG, T. 2011. Komplikationen der Leberzirrhose: Varizenblutung, Aszites und hepatorenales Syndrom. *CME*, 8, 63-72.
- ZWIRNER, J., LIER, J., FRANKE, H., HAMMER, N., MATSCHKE, J., TRAUTZ, F., TSE, R. & ONDRUSCHKA, B. 2021. GFAP positivity

in neurons following traumatic brain injuries. *Int J Legal Med*, 135, 2323-2333.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt all jenen, die mich auf meinem bisherigen medizinischen Werdegang begleitet und unterstützt haben.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Labenz für die Möglichkeit, mich mit diesem spannenden Thema wissenschaftlich auseinandersetzen zu dürfen, sowie für die ausgezeichnete Betreuung während der Arbeit.

Ebenso danke ich der Lübecker Arbeitsgruppe für die gute Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Studiendaten.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Nagel, der mich bereits während meiner Famulatur auf der Station 5B2 betreut und beim Sammeln der Daten tatkräftig unterstützt hat.

Für die stetige Förderung und Begleitung danke ich zudem meiner alten Chefin.

Von Herzen danke ich meinen Eltern für ihre Motivation und bedingungslose Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meiner ältesten Schwester, die mich nicht nur auf allen Etappen meines beruflichen Weges begleitet, sondern stets bei allen Fragen des Lebens tatkräftig zur Seite steht.

Schließlich möchte ich auch meinen ehemaligen Kommilitoninnen und Kommilitonen danken. Ihre Freundschaft, Unterstützung und die vielen wertvollen gemeinsamen Momente haben mich während des Studiums und darüber hinaus bereichert.

9 Tabellarischer Lebenslauf