

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

Analyse der MHE-Diagnostik im Vergleich zu verschiedenen Leberfunktionsparametern
bei einem Kollektiv an Patienten mit Leberzellkarzinom unter TACE-Therapie

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

Vorgelegt von

Simon Sachse
aus Rosenheim

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 25. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung/ Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	1
2.1 Minimale Hepatische Enzephalopathie.....	1
2.1.1 Definition und Klinik	1
2.1.2 Pathogenese und Pathophysiologie	3
2.1.3 Diagnostik	6
2.1.4 Therapie.....	10
2.1.5 Klinische Relevanz	10
2.2 Leberfunktion und Leberfunktionsstörungen	11
2.2.1 Grundlagen	11
2.2.2 Leberzirrhose.....	12
2.2.3 Leberzellkarzinom.....	14
2.2.4 Transarterielle Chemoembolisation	16
2.2.5 Leberfunktionsdiagnostik	17
3 Fragestellung und Zielsetzung	22
4 Material und Methoden	23
4.1 Studiendesign	23
4.1.1 Patientenkollektiv.....	23
4.1.2 Einschlusskriterien.....	23
4.1.3 Ausschlusskriterien.....	23
4.1.4 Studienabbruch.....	23
4.1.5 Studienablauf.....	24
4.2 Anamnese und klinische Untersuchung.....	24
4.3 Leberfunktionsmessung.....	24
4.3.1 Laborparameter und Leberfunktionsscores	24
4.3.2 Maximum Liver Function Capacity Test.....	24
4.4 Screening auf Minimale Hepatische Enzephalopathie.....	26
4.4.1 Portosystemische Enzephalopathie Syndrom Test.....	26
4.4.2 Flimmerfrequenz-Analyse.....	28
4.4.3 Animal-Naming-Test.....	29
4.5 Statistische Auswertung.....	29
5 Ergebnisse	31
5.1 Patientencharakteristika.....	31
5.2 Ergebnisse zu Studienbeginn	33
5.2.1 Leberfunktionsparameter.....	33
5.2.2 MHE-Diagnostik.....	34

5.3	Korrelationsanalyse	36
5.4	Subgruppenanalyse	36
5.4.1	Subgruppenanalyse nach MHE-Diagnostik	36
5.4.2	Subgruppenanalyse nach Leberfunktion	42
5.5	Analyse der Veränderungen von Leberfunktion und MHE-Diagnostik im Studienverlauf	45
5.5.1	Veränderungen nach erstem TACE-Eingriff	45
5.5.2	Veränderungen im gesamten Studienverlauf	48
5.6	Überlebenszeitanalyse	50
5.7	Einflussfaktoren & Folgeerscheinungen	60
6	Diskussion	62
6.1	Hintergrund der Studie	62
6.2	Patientencharakteristika und Prävalenz der MHE	62
6.2.1	Patientencharakteristika und Einordnung der Leberfunktionsstörung	62
6.2.2	Diagnostik und Prävalenz der MHE	63
6.3	Korrelationsanalyse	65
6.4	Subgruppenanalyse	65
6.4.1	Subgruppenanalyse nach MHE	65
6.4.2	Subgruppenanalyse nach Leberfunktion	67
6.5	Longitudinaler Verlauf	68
6.5.1	Verlauf der Leberfunktion	68
6.5.2	Verlauf der MHE	69
6.6	Überlebenszeitanalyse	69
6.7	Folgen und Einflussfaktoren	70
6.7.1	Stürze, Verkehrsunfälle und OHE	70
6.7.2	Confounder	70
6.8	Limitationen der Studie	71
7	Zusammenfassung	72
8	Literaturverzeichnis	74
9	Danksagung	86
10	Tabellarischer Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of the Liver
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANT	Animal-Naming-Test
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CFF	Kritische Flimmerfrequenz
CHE	Coverte Hepatische Enzephalopathie
CRT	Continuous Reaction Time
DEB	Drug Eluding Beads
DOB	Delta Over Baseline
EASL	European Association For The Study Of The Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRQoL	Health Related Quality Of Life
ICG	Indocyangrün
ICT	Inhibitory-Control-Test
IL-6	Interleukin 6
INR	International Normalized Ratio
IQB	Interquartilsbereich
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
KI	Konfidenzintervall
KP	Kreise-Punktieren-Test
LDH	Laktatdehydrogenase
LiMAx-Test	Liver-Maximum-Capacity-Test
LN	Linien-Nachfahren-Test
MASLD	Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease
MHE	Minimale Hepatische Enzephalopathie
OHE	Overte hepatische Enzephalopathie
OR	Odds Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
POS	Post-Embolisations-Syndrom
PSE	Portosystemische-Enzephalopathie-Syndrom-Test
SBP	Spontan Bakterielle Peritonitis
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNM	Tumor Nodus Metastasen
WHC	West-Haven-Kriterien
WP	Wertpunkt
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVA	Zahlen-Verbinden-Test A
ZVB	Zahlen-Verbinden-Test B
γ GT	γ -Glutamyltransferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismen der HE-Entwicklung	4
Abbildung 2: Einordnung der CFF und PSE-Testergebnisse im Kontext der HE.....	9
Abbildung 3: Therapiealgorithmus nach BCLC-Staging.....	15
Abbildung 4: MELD-Score-Formel	19
Abbildung 5: LiMax-Formel	20
Abbildung 6: LiMax-Algorithmus	21
Abbildung 7: LiMax-Reaktionsgleichung	25
Abbildung 8: Aufbau des LiMax-Tests	26
Abbildung 9: ZS-Test.....	27
Abbildung 10: ZVA & ZVB	28
Abbildung 11: KP-Test	28
Abbildung 12: LN-Test.....	28
Abbildung 13: PSE-Score entsprechend ausgewählter Leberfunktionsdiagnostik im Durchschnitt der Patientenmessungen	44
Abbildung 14: MHE-Diagnostik im zeitlichen Verlauf	50
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach PSE-Ergebnis	51
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach CFF-Ergebnis	53
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach PSE- & CFF-Ergebnis	55
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Anzahl pathologischer Tests in PSE & CFF-Diagnostik.....	57
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach ANT-Ergebnis	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: West-Haven-Kriterien und klinische Charakterisierung	2
Tabelle 2: Funktionen der Leber.....	12
Tabelle 3: Ätiologie der Leberzirrhose.....	13
Tabelle 4: Child-Pugh-Kriterien	14
Tabelle 5: Regionale Risikofaktoren des HCC	14
Tabelle 6: Interpretation laborchemischer Indikatoren einer Leberschädigung.....	18
Tabelle 7: Studienablauf.....	24
Tabelle 8: Ausschlussgründe der primär eingeschlossenen Patienten	31
Tabelle 9: Charakteristika des Gesamtkollektivs bei Einschluss.....	32
Tabelle 10: Statische Leberfunktionsparameter des Kollektivs bei Einschluss	33
Tabelle 11: Leberfunktionsscores des Kollektivs bei Einschluss.....	33
Tabelle 12: Klinische Dekompensationszeichen des Kollektivs bei Einschluss	34
Tabelle 13: MHE-Diagnostik bei erstmaliger Messung.....	34
Tabelle 14: MHE-Diagnostik im Vergleich	35
Tabelle 15: MHE-Diagnostik mittels CFF	35
Tabelle 16: MHE-Diagnostik mittels ANT	35
Tabelle 17: Korrelation der Leberfunktion und MHE-Diagnostik im Durchschnitt.....	36
Tabelle 18: Analyse der Leberfunktionsparameter nach PSE (MHE: PSE <-4) im Durchschnitt	37
Tabelle 19: Leberfunktionsparameter nach CFF (MHE: <39Hz) im Durchschnitt	38
Tabelle 20: Leberfunktionsparameter nach PSE und/oder CFF (MHE: PSE <-4 oder CFF <39Hz) im Durchschnitt.....	39
Tabelle 21: Leberfunktionsparameter nach ANT (MHE: ANT ≤ 15) im Durchschnitt	40
Tabelle 22: Leberfunktionsparameter aufgeteilt nach MHE & CFF-Diagnostik im Durchschnitt	41
Tabelle 23: MHE-Ergebnisse aufgeteilt nach Child-Pugh-Stadium im Durchschnitt	42
Tabelle 24: MHE-Ergebnisse aufgeteilt nach ALBI-Grad im Durchschnitt	43
Tabelle 25: MHE-Ergebnisse aufgeteilt nach LiMax im Durchschnitt	43
Tabelle 26: Leberfunktionsparameter Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff)	45
Tabelle 27: MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff).....	46
Tabelle 28: PSE-MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff).....	46
Tabelle 29: CFF-MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff).....	47
Tabelle 30: ANT-MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie	47
Tabelle 31: Leberfunktionsparameter im Studienverlauf.....	48
Tabelle 32: MHE-Diagnostik im Studienverlauf.....	49
Tabelle 33: MHE-Diagnostik (differenziert) im Studienverlauf.....	49
Tabelle 34: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von PSE-Ergebnissen.....	50
Tabelle 35: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von CFF-Ergebnissen	52
Tabelle 36: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von PSE- & CFF-Ergebnissen	54
Tabelle 37: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung gemäß Anzahl pathologischer MHE-Ergebnisse	56
Tabelle 38: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von ANT-Ergebnissen.....	58
Tabelle 39: Korrelation von möglichen Einflussfaktoren und MHE-Diagnostik	60
Tabelle 40: Charakteristika des verunfallten Patienten	60
Tabelle 41: Charakteristika der gestürzten Patienten.....	60
Tabelle 42: Sturzereignisse und MHE-Disposition (PSE oder CFF)	61
Tabelle 43: Overt HE-Phasen im Studienverlauf und MHE-Disposition	61

1 Einleitung/ Ziel der Dissertation

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine Erkrankung, welche als Resultat von akuten oder chronischen Leberfunktionsschäden entsteht. Ihr Auftreten wird neben der Entwicklung von Aszites, spontan bakterieller Peritonitis (SBP), Ösophagusvarizenblutungen und dem hepatorenenalen Syndrom als Dekompensation einer Leberinsuffizienz gewertet und ist mit einer hohen Mortalität assoziiert. Noch bevor die HE klinisch diagnostiziert werden kann, ergeben sich bereits latente Veränderungen der kognitiven und psychometrischen Funktionen. Dieser Zustand wird als minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) beschrieben. Sie ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der „overten“ HE (OHE) und hat zugleich einen negativen Einfluss auf Lebensqualität sowie weitere Funktionsbereiche der Patienten. Der Übergang der MHE in die OHE gestaltet sich oft fließend. Die Pathogenese der HE (inklusive MHE) ist dabei nach wie vor nicht vollständig verstanden und Gegenstand der aktuellen Forschung.

Die Entwicklung einer MHE und OHE wird maßgeblich durch eine akute oder chronische Leberfunktionseinschränkung der Patienten beeinflusst. Diese Einschränkung kann im Rahmen einer chronischen Zirrhose, durch ein malignes Geschehen (z. B. HCC) oder durch dessen Therapie (z. B. TACE) auftreten. Die Diagnostik der globalen Leberfunktion gestaltet sich dabei insofern schwierig, da etablierte Testmethoden die Leberfunktion lediglich in ihren Teilbereichen abbilden können. Dies verdeutlicht die große Anzahl der laborchemischen Parameter und der davon abgeleiteten klinischen Scores. Auch neu entwickelte dynamische Testverfahren können lediglich nur eine Teilfunktion der Leber abbilden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Leberfunktion von Patienten zu bestimmen, die aufgrund ihrer Grunderkrankung (HCC und Leberzirrhose) und Therapie (TACE) von einer akuten und/oder chronischen Leberfunktionsstörung betroffen waren. Die ermittelten Leberfunktionswerte sollten dann mit den Ergebnissen der MHE-Diagnostik verglichen werden, um anhand der verschiedenen Leberfunktionstests Rückschlüsse auf die Entwicklung der MHE und die weitere Prognose zu ziehen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Minimale Hepatische Enzephalopathie

2.1.1 Definition und Klinik

Die hepatische Enzephalopathie, ist ein neuropsychiatrisches Krankheitsbild, das im Zusammenhang mit akuten und chronischen Lebererkrankungen beobachtet wird. Sie umfasst eine reversible Störung der Funktion des ZNS, die auf metabolische Ursachen zurückzuführen ist (1-4). Im Rahmen von subklinischen Veränderungen können sich vielfältige neurologische und psychiatrische Symptome bis hin zum Leberausfallkoma zeigen (5-8). Hierbei variiert das Ausmaß der neuropsychiatrischen Störung, sie kann von der Beeinträchtigung des Bewusstseins über Persönlichkeitsstörungen bis hin zum Verlust kognitiver Fähigkeiten verlaufen (1, 2, 4). Die HE ist dabei ein Symptom der Dekompensation der jeweiligen hepatischen Erkrankung (3). Man betrachtet das Krankheitsbild als potenziell reversibel, wobei es Anzeichen für anhaltende Einschränkungen der kognitiven Funktionen nach Abklingen der klinischen Symptome gibt (9, 10). Die klinisch manifeste Form wird als overte oder offene hepatische Enzephalopathie (OHE) bezeichnet, die durch Desorientiertheit und die pathognomonische Asterixis, einen grobschlägigen Tremor der Hände, charakterisiert ist. Bei Patienten existieren allerdings auch neuropsychologische Veränderungen, die sich der neurologischen Untersuchung

entziehen. Diese Form der HE wurde in ihren Ursprüngen als coverte hepatische Enzephalopathie (CHE) oder minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) charakterisiert. 2011 wurde durch eine Arbeitsgruppe der International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) die Unterteilung der HE in CHE und OHE empfohlen (11). Die CHE umfasst die MHE als auch das Stadium 1 der HE (11). Die MHE wird definiert als das Vorhandensein von messbaren, kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit Lebererkrankung und/oder portosystemischem Bypass, die nicht durch die klinisch-neurologische Untersuchung diagnostiziert werden können. Diese Einschränkungen können per definitionem lediglich durch Veränderungen bei neurophysiologischen Untersuchungen gemessen werden und dürfen nicht durch andere kognitive Beeinträchtigungen ausgelöst werden (12). Von diesen Stadien unterscheidet man die OHE, welche sich anhand der Schwere der Ausprägung in weitere drei Stadien gliedert.

Tabelle 1: West-Haven-Kriterien und klinische Charakterisierung

WHC inkl. MHE	ISHEN	Beschreibung	Diagnostische Kriterien
Unbeeinträchtigt		Keine Anzeichen für HE, keine HE in der Vergangenheit	Physiologische Testergebnisse
Minimal		psychometrische oder neuropsychologische Veränderungen oder pathol. Tests bei Untersuchungen der psychomotorischen Geschwindigkeit, der exekutiven Funktionen oder neurophysiologische Veränderungen ohne klinischen Nachweis einer mentalen Veränderung	Abnormale Ergebnisse bei etablierten psychometrischen oder neurophysiologischen Tests ohne klinische Manifestation
Grad 1	Covert	Verminderte Wahrnehmung Euphorie oder Ängstlichkeit Verkürzte Aufmerksamkeitsspanne Veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus	Trotz zeitlicher und räumlicher Orientierung scheint der Patient einen gewissen kognitiven/verhaltensbezogenen Abbau in der klinischen Untersuchung oder auf die Betreuenden zu zeigen
Grad 2		Lethargie oder Apathie Zeitliche Desorientiertheit Persönlichkeitsveränderungen Unangebrachtes Verhalten Dyspraxie Asterixis	Zeitliche Desorientierung (mind. 3 Falschantworten aus: aktuelles Datum, Wochentag, Monat, Jahreszeit, Jahr) +/- zuvor beschriebene Symptome
Grad 3	Overt	Somnolenz und Stupor Reaktion auf äußere Reize Verwirrung Generalisierte Desorientiertheit Bizarres Verhalten	Zusätzliche, örtliche Desorientierung (mind. 3 Falschantworten aus: Land, Bundesland, Stadt, Standort)
Grad 4		Koma	Keine Reaktion auf Schmerzreiz

Anmerkung: alle Kriterien müssen in Zusammenhang mit einer Leberinsuffizienz und/ oder einem portosystemischen Shunt stehen; Darstellung nach Ridola et al. (13)

MHE

Die MHE ist definiert als kognitive Funktionseinschränkung in den Teilbereichen Aufmerksamkeit, Bewusstsein und integrativen Funktionen bei gleichzeitig fehlenden klinischen Manifestationen (14). Die MHE charakterisiert das früheste Stadium (0 nach WHC) der HE (15, 16). Sie wurde bislang auch unter den Begriffen subklinische oder latente HE geführt und ist per definitionem klinisch inapparent (5). Das Konzept der MHE wurde bereits um 1970 entwickelt. Patienten mit Leberzirrhose wiesen zwar keine klinischen Symptome einer Enzephalopathie auf, dennoch zeigten sie pathologische Ergebnisse in der psychometrischen Testung und ein pathologisches EEG (17). Patienten weisen

Schwächen in verschiedenen kognitiven Aspekten wie bspw. visuell-räumlicher Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und Feinmotorik auf (18). Die neuropsychologischen Störungen bei Patienten mit MHE beeinflussen sowohl die selektive Wahrnehmung als auch die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuelle Auffassungsgabe. Daneben zeigt sich zusätzlich eine verlangsamte Informationsverarbeitung (19, 20). Durch das Fehlen von klinischen Symptomen bedarf es psychometrischen Testungen oder neurophysiologischen Testverfahren, um eine MHE zu diagnostizieren (5, 7, 21).

OHE

Bei der klinisch apparenten Form treten bei den Patienten in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums neben Persönlichkeitsveränderungen mit zunehmender Gereiztheit auch beobachtbare Veränderungen der Kognition und der Motorik auf (5, 22). Charakteristisch sind Unregelmäßigkeiten des Tag-Nacht-Rhythmus, begleitet von deutlicher Tagesmüdigkeit (5, 23). Ohne Behandlung treten fortschreitende räumliche und zeitliche Desorientierung auf, Patienten zeigen ein unangemessenes Verhalten und akute Verwirrheitszustände. In späteren Stadien manifestieren sich Schläfrigkeit, Stupor und Koma. Die vollständige Rückbildung der durch die HE hervorgerufenen Hirnfunktionsstörung wird in Frage gestellt (24). Die American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und die European Association for the Study of the Liver (EASL) empfehlen die Einteilung der HE nach vier verschiedenen Gesichtspunkten (5, 7, 25):

- Nach Ätiologie: Typ A, bedingt durch ein akutes Leberversagen; Typ B, bedingt durch einen portosystemischen Shunt; Typ C, bedingt durch die zugrundeliegende Leberzirrhose.
- Nach klinischer Symptomatik anhand WHC: die Kriterien erlauben eine Klassifizierung basierend auf klinischen Erscheinungsformen der HE (vgl. Tab. 1). Die Stadien 0 und 1 werden als CHE beschrieben, wohingegen die Stadien 2-4 auch als OHE bezeichnet werden.
- Nach zeitlichem Verlauf: in episodische, rezidivierende und persistierende HE.
- Nach spezifischem Auslöser: in eine HE mit spezifischem Auslöser (z.B. Infektionen, GI-Blutungen oder Elektrolytstörungen) und eine HE ohne spezifischen Auslöser.

2.1.2 Pathogenese und Pathophysiologie

Die Pathogenese und Pathophysiologie der HE bei chronischen Lebererkrankungen kann am ehesten als multifaktoriell bedingt und komplex beschrieben werden. Die genauen verantwortlichen Mechanismen sind bislang nicht vollständig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung (7, 26). Aktuelle Erklärungsansätze führen die neurologischen Funktionsstörungen und den kognitiven Verfall vereinfacht auf folgende übergeordnete Mechanismen zurück:

1. Vermehrtes Auftreten von Toxinen/ pathologischen Stoffwechselprodukten im Blut
2. Veränderung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke und astrozytäre Schwellung

Es besteht Einigkeit darüber, dass das Vorhandensein von diversen Toxinen in Blut und Gehirn die Entwicklung der neurologischen Defizite bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen bedingt (27). Eine Leberfunktionsstörung verursacht die Abweichungen physiologischer Spiegel von über zwanzig Stoffwechselprodukten im Blut, welche Entzündung und oxidativen Stress fördern. Im Zuge dessen wird eine multifaktorielle Pathogenese angenommen, in deren Zentrum sich nach wie vor Ammoniak als Schlüssel der Pathophysiologie findet. Schon lange werden die Auswirkungen der diversen Faktoren in einem synergistischen Kontext angenommen (28).

Die unterschiedlichen pathologischen Faktoren fördern eine Astrozytenschwellung sowie oxidativen und nitrosativen Stress in Astrozyten, die sich wiederum beiderseitig begünstigen. Es kommt zu einer kovalenten Modifikation von Proteinen und RNA, darüber

hinaus zu Seneszenz und Veränderungen in der zerebralen Genexpression. Dies führt zu astrozytärer und neuronaler Dysfunktion sowie zur Beeinträchtigung der synaptischen Plastizität. Die astrozytäre Schwellung verursacht Veränderungen der biochemischen Homöostase und Neurotransmission. Es wird vermutet, dass dies verantwortlich für den neurologischen Verfall bei chronischen Lebererkrankungen ist (29). Die gängigsten Mechanismen der Pathogenese der HE werden in den folgenden Abschnitten dargestellt. Eine Übersicht zur multifaktoriellen Pathogenese zeigt Abb. 1.

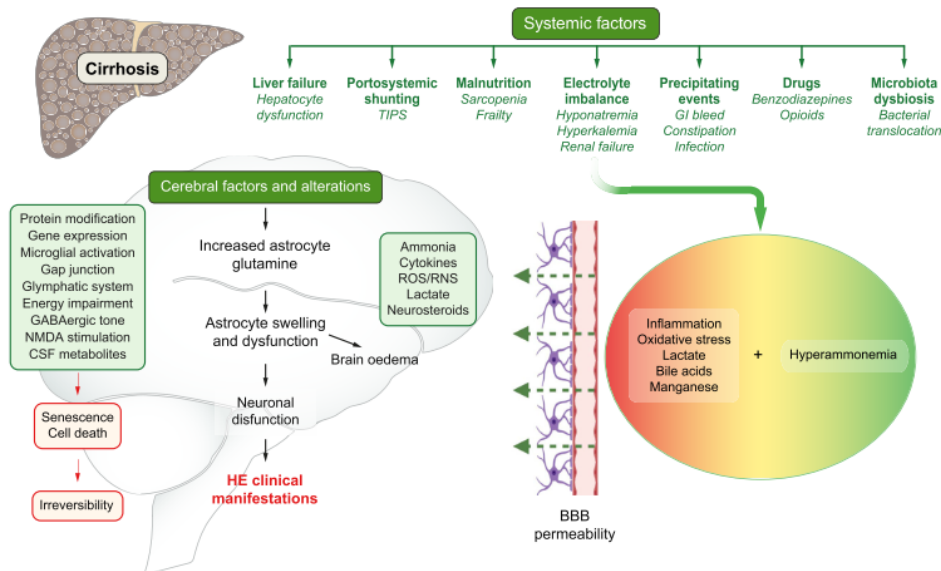


Abbildung 1: Pathomechanismen der HE-Entwicklung

Aus Rose et al. (30)

Störung der Blut-Hirn-Schranke und zerebrales Ödem

Auf der Grundlage des aktuellen Kenntnisstandes kann die HE als die klinische Manifestation eines pathogenetischen Zusammenspiels zwischen osmotischen sowie oxidativen und nitrosativen Stress auf Astrozyten angesehen werden (29, 31). Astrozyten übernehmen vielfältige Aufgaben im zerebralen Verbund. Sie spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Flüssigkeitshaushaltes im Gehirn. Demzufolge tragen Beeinträchtigungen der Astrozyten maßgeblich zur Entwicklung des Hirnödems und den neurologischen Veränderungen bei (32). Astrozyten unterhalten direkten Kontakt mit Neuronen. Mithilfe spezialisierter Transporter nehmen sie Neurotransmitter wie bspw. Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Glycin auf und verstoffwechseln diese. Astrozyten sind der bedeutendste Zelltyp, der an der Eliminierung von Ammoniak beteiligt ist. Dies geschieht durch den Glutaminsynthetase-vermittelten Abbau von Ammoniak und Glutamat zu Glutamin (33). Hierdurch wird die Glutamatkonzentration niedrig gehalten, was eine übermäßige Aktivierung der Neurone und zytotoxische Effekte verhindert. Astrozyten induzieren und bewahren die Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) durch die Wechselwirkung mit dem endothelialen Gewebe. Sie stellen somit die Schlüsselkomponente der BHS dar und schützen Neurone vor Exzitotoxizität. Die BHS verhindert den unkontrollierten Übertritt von Fremdstoffen in das Hirngewebe und schützt damit vor Infektionen und Entzündungen. Über eine Vielzahl verschiedener Mechanismen wie Hepatozytendysfunktion, portaler Hypertension, portalsystemischer Shunts, verändertem Mikrobiom, bakterieller Translokation, Malnutrition, Sarkopenie, Elektrolytverschiebungen sowie Obstipation und GI- Blutungen akkumulieren diverse pathologische Stoffwechselprodukte. Diese systemischen Faktoren beeinflussen allesamt die BHS durch eine Erhöhung der Permeabilität. Es wird ein vermehrter Übertritt von Molekülen erlaubt, welche die BHS unter physiologischen Umständen nicht passieren. Dies führt so zu einer zerebralen Interaktion (30). Da nicht nur Ammoniak, sondern auch

Hyponatriämien, Benzodiazepine und inflammatorische Zytokine eine Gliaschwellung mit oxidativer Stressantwort auslösen, erklärt sich, weshalb auch Infektionen, Traumen, Blutungen, Elektrolytstörungen und verschiedene Medikamente (Sedativa und Diuretika) eine HE bei Zirrhosepatienten auslösen können (34). Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)-Studien bei zirrhotischen Patienten mit MHE konnten eine erhöhte Permeabilität der BHS im Gegensatz zur BHS von Patienten ohne HE oder gesunden Probanden zeigen. Dies gab Anlass zur Annahme, dass die Entwicklung der HE ein Resultat einer gestörten BHS ist (35).

Ammoniak

Die vermehrte Anhäufung des Stoffwechselprodukts Ammoniak im Gehirn wird als zentraler Faktor der Pathogenese der HE angesehen (36, 37). Bereits 1991 konnte sowohl bei MHE- als auch HE-Patienten die vermehrte zerebrale Akkumulation von Ammoniak im Gehirn mittels PET nachgewiesen werden (35). Ammoniak entsteht vornehmlich im Magen-Darm-Trakt als Endprodukt der Proteinverdauung und der bakteriellen Harnstoffverwertung (38). Ammoniak wird für verschiedene Stoffwechselprozesse benötigt, vorrangig ist es jedoch ein Abfallprodukt des zellulären Stoffwechsels. Eine große Menge des im Darm produzierten Ammoniaks wird enteral resorbiert, über den portalvenösen Kreislauf der Leber zugeführt und dort entgiftet (39). Physiologisch reguliert die Leber das zirkulierende Ammoniak über den Harnstoffzyklus (30). Die beteiligten Enzyme finden sich in dieser Zusammensetzung ausschließlich in der Leber, sie verstoffwechseln Ammoniak zu geringer toxischem Harnstoff (39). Bei chronischen Lebererkrankungen besteht eine reduzierte Kapazität des Ammoniakmetabolismus. Es resultiert konsekutiv eine Hyperammonämie. Durch Erkrankungen, die eine eingeschränkte Leberfunktion oder ein Leberversagen verursachen, wird Ammoniak aus dem portalvenösen Blut nur unzureichend entfernt. Dies geschieht ebenso bei portosystemischen Shunts (z. B. einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt, kurz TIPS) durch Umgehung der hepatischen Entgiftungsfunktion (40). Zerebral wird der Ammoniakhaushalt streng reguliert und dient dem Recycling von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern Glutamat und GABA (41). Ammoniak übt seinen pathophysiologischen Effekt durch diverse Mechanismen aus. Hierzu zählen zelluläre Ödembildung, Inflammation, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, und Veränderungen von Membranpotenzialen (28). Glutamin, das bei erhöhten Ammoniakspiegeln gebildet wird, ist osmotisch aktiv und zieht passiv Wasser in den Intrazellulärraum von Astrozyten, was sekundär die Bildung eines zerebralen Ödems bedingt. Im Verband des zentralen Nervensystems sind allein Astrozyten befähigt, überschüssiges Ammoniak durch Glutaminbildung zu reduzieren (39). Erhöhte Ammoniakspiegel im Blut bewirken infolgedessen die vermehrte intrazelluläre Glutaminbildung in Astrozyten. Durch die osmotische Wirkung des Glutamins ergibt sich eine Schwellung der Astroglia, welche bis zur Entwicklung eines zerebralen Ödems führen kann. Darüber hinaus scheint Ammoniak als Triggersubstanz durch oxidativen und nitrosativen Stress auch direkten Einfluss auf die Astrozyten zu nehmen. Neurologische Dysfunktion wie Enzephalopathie, Ataxie, Krampfanfälle und Koma treten allesamt bei Erkrankungen auf, die erhöhte Ammoniakspiegel aufweisen (42, 43). Es ist gesichert, dass die Entwicklung einer HE unter physiologischen Ammoniakspiegeln nicht möglich ist. Nichtsdestotrotz konnte bislang keine direkte Korrelation von Ammoniakspiegeln und dem Schweregrad der HE festgestellt werden. Dieser fehlende Zusammenhang begründet die Idee, dass Patienten eine individuelle Sensitivität gegenüber Ammoniak aufweisen (44).

Entzündung und oxidativer Stress

Neben Ammoniak scheint eine systemische Entzündung, wie sie im Rahmen von Lebererkrankungen sowie bei Translokation von Darmbakterien oder sekundären bakteriellen Infektion hervorgerufen wird, eine bedeutsame Rolle zu spielen. Mediatorvermittelt wird die Integrität der BHS gestört und eine Entzündung von Neuronen begünstigt (45, 46). Desweiteren können daraus resultierender oxidativer und nitrosativer Stress die Permeabilität der BHS weiter schädigen, indem Sauerstoffradikale mit Lipiden,

Proteinen und DNA reagieren (47). Eine zugrunde liegende Hyperammonämie begünstigt die Funktionsstörung von neutrophilen Granulozyten, welche Sauerstoffradikale freisetzen und damit systemischen oxidativen Stress und Entzündung hervorrufen (45, 48).

Elektrolytverschiebungen

Zirrhosepatienten zeigen gehäuft Verdünnungshyponatriämien, welche synergistischen Einfluss auf die bisher beschriebenen pathogenetischen Mechanismen nehmen. Dies betrifft insbesondere die osmotischen Effekte von Ammoniak. Es besteht eine Korrelation zwischen niedrigen Plasma-Natrium-Spiegeln und dem Risiko, eine HE zu entwickeln (49). Veranschaulichend hierfür ist, dass Zirrhosepatienten unter der Behandlung einer Hyponatriämie ihre Ergebnisse in der neurophysiologischen Testung verbessern konnten (50).

Weitere vermutete Pathomechanismen

Es wurden viele weitere Botenstoffe und Moleküle mit der Pathogenese der HE in Verbindung gebracht. Zu den weiteren vermuteten Pathomechanismen zählen Manganablagerungen in Basalganglien, eine erhöhte zerebrale Gallensäurekonzentration, neuroaktive Steroide, eine veränderte Liquorzusammensetzung, die Einschränkung des glymphatischen Systems und ein gestörter zerebraler Energiestoffwechsel. Die Hypothese der multifaktoriell bedingten HE umfasst des Weiteren Indole, Oxindole, Mercaptane, kurzkettige Fettsäuren und GABA als pathologische Faktoren (30, 51-53).

2.1.3 Diagnostik

Für die Diagnose der MHE müssen eine OHE und Differentialdiagnosen, die das neuropsychologische Defizit bedingen können, ausgeschlossen werden (5, 12, 54). Aufgrund der Abwesenheit klinischer Symptome bedarf es einer detaillierten Anamnese und einer umfassenden neurologischen Untersuchung des Bewusstseins, der kognitiven und motorischen Fähigkeiten. Obgleich der hohen geschätzten Prävalenz der MHE von 22-74% bei Patienten mit Leberzirrhose, erfolgt nur in seltenen Fällen die routinemäßige Testung auf MHE, daher bleibt die klinisch relevante Unterform der HE unterdiagnostiziert (55).

Die Diagnose der OHE muss zuerst ausgeschlossen sein, um eine MHE diagnostizieren zu können. Dazu bedarf es einer sorgfältigen neuropsychiatrischen Anamnese und Untersuchung, mit speziellem Augenmerk auf Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Bewusstsein (20). Da die kognitiven Defizite bei Patienten mit MHE durch eine klinische Untersuchung schwer zu detektieren sind, werden spezifische neurophysiologische und neuropsychologische Tests benötigt, um die MHE zu diagnostizieren (6, 56). Für die MHE-Diagnostik wurden in der jüngeren Vergangenheit verschiedene diagnostische Verfahren evaluiert (57-59). Die etablierten Untersuchungen sollen hier im Folgenden beschrieben werden.

Der **Portosystemische-Enzephalopathie-Syndrom-Test, kurz PSE-Test** (oder auch Psychometric-Hepatic-Encephalopathy-Score, kurz PHES, wie er im internationalen Sprachgebrauch benutzt wird) setzt sich aus 5 Einzeltests zusammen und ist ein klassischer Paper-Pencil-Test (59). Er wurde speziell für die Diagnostik der MHE entwickelt und umfasst den „Number-Connection-Test A und B“, den „Digit-Symbol-Test“, den „Serial-Dotting-Test“ und den „Line-Tracing-Test“. Es werden Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Auffassung, visuell-räumliche Handlung, psychomotorische Geschwindigkeit und Genauigkeit beurteilt, allesamt Gebiete, die durch die MHE negativ beeinträchtigt werden (18, 60). Der Vorteil des PSE besteht in der leichten Anwendbarkeit im klinischen Alltag sowie den vergleichsweise niedrigen Kosten. Der Test prüft anhand von normativen alterskorrigierten Referenztabellen ein breites Spektrum der kognitiven Fähigkeiten und wird häufig als Referenzstandard in der MHE-Diagnostik eingesetzt (5, 16, 61). Nachteilig ist die Notwendigkeit eines angeleiteten Untersuchers für die Testdurchführung und -

auswertung sowie der erhöhte Zeitaufwand. Der PSE-Test wurde für Deutschland entwickelt und mittlerweile für diverse Länder validiert. Bei einem Cut-Off-Wert von -4 konnte bei Probanden eine Sensitivität von 96% und Spezifität von 100% für die Diagnose der OHE erreicht werden (62). In Anlehnung an diese Zahlen wurde empfohlen, bei Zirrhosepatienten ohne klinische Symptomatik und pathologischem Testergebnis ≤ -4 die Diagnose MHE zu stellen. Die Test-Retest-Reliabilität ist mit 0,81 hoch (59). Ein pathologisches Testergebnis im PSE-Test geht zudem gehäuft mit der Entwicklung einer OHE (63, 64) und einer erhöhten Mortalität einher (54, 64). Obgleich der PSE-Test nicht länderübergreifend als die Standardmethode bewertet wird, stellt er dennoch das gebräuchlichste Testverfahren für die Diagnostik der MHE dar.

Bei der **Kritischen-Flimmerfrequenz-(CFF)**-Bestimmung handelt es sich um eine neurophysiologische Untersuchung der zentralnervösen Aktivierung. Grundlage der CFF ist die Annahme, dass die Neuroglia der Netzhaut analog zu den Astrozyten des Gehirns einen Funktionsausfall erleidet (1). Das Testverfahren wurde erstmals 2002 für die Diagnostik der MHE empfohlen (65). Seither wurde die Methode durch diverse Arbeitsgruppen evaluiert. Zur Bestimmung der CFF wird den Patienten mit Hilfe eines Flimmerfrequenztubus ein Lichtimpuls mit definierter Wellenlänge und Frequenz präsentiert. Letztere verringert sich schrittweise von 60Hz auf 25Hz und verändert den anfänglichen Eindruck eines Gleichlichtes hin zu einem flimmernden bzw. flackernden Licht. Die CFF beschreibt die Frequenz, bei der sich den Patienten erstmalig das Flimmern präsentiert (24). Die CFF ist geschlechts- und altersunabhängig. Daneben haben Bildung, Training, Tageszeit und Untersucher einen minimalen Einfluss auf das Untersuchungsergebnis (61, 65-67). Sie wird als einfaches, reproduzierbares und präzises diagnostisches Instrument für die Objektivierung der MHE angesehen. Nachteilig sind das erforderliche Binokularsehen der Patienten. Daneben kann eine Abbruchrate von 8% durch zu hohen Anforderungsanspruch resultieren (61, 66). Die Werte zu Sensitivität und Spezifität schwanken in der Literatur stark. Der Nutzen der CFF für die Diagnostik der MHE wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Kircheis et al. beschrieben die Sensitivität und Spezifität mit nahezu 100% in Bezug auf die OHE, wohingegen Goldbecker et al. die Sensitivität für die Diagnostik von Patienten mit den HE-Graden 1 und 2 nur mit 40% angaben (68). Der Grund für die variierenden Angaben könnte in den unterschiedlich definierten Normwerten liegen. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine Altersabhängigkeit der CFF feststellen und gaben eine Abnahme der CFF-Werte von 0,6-0,7Hz pro Lebensdekade an (54, 65, 68). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Ätiologie der Leberzirrhose einen Einfluss auf das Ergebnis der CFF hat. Es schnitten Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose wesentlich schlechter ab als Patienten mit Leberzirrhose anderer Ätiologie (65, 68). Gleichwohl besitzt die CFF sowohl für die Entwicklung der OHE als auch für die Mortalität der Patienten prognostische Wertigkeit (61, 69).

Elektroencephalogramm (EEG): Bereits in den 1950ern erkannten Foley, Watson und Adams charakteristische Wellen in den frontalen Hirnarealen ihrer Patienten, die unter OHE litten (70). Über lange Zeit wurde ein von Parsons-Smith und Kollegen entwickeltes EEG-Graduierungssystem für Patienten mit Leberzirrhose benutzt (71). Die Veränderungen im EEG zeigten eine gute Korrelation, allerdings war keine der Veränderungen spezifisch genug, um die HE in Grade einzuteilen. Penin et al. zeigten, dass auch Patienten mit OHE ein normales EEG aufweisen können und entsprechend auch Patienten ohne HE ein pathologisches EEG zeigen können (72). Patienten mit einem pathologischen EEG ohne klinische Symptome wurden als MHE-Patienten interpretiert. Die EEG-Auswertung wurde über die Jahre überarbeitet und automatisiert (73, 74). Das EEG ist eine valide, objektive Methode für die Diagnostik von zerebralen Veränderungen und weist eine hohe Reliabilität auf. Im Gegensatz zu neuropsychologischen Tests liegt in dieser Methode der Vorteil in der Unabhängigkeit von Alter, Bildung und kulturellen Einflüssen. Allerdings ist die Sensitivität des EEG für die Diagnose der frühen HE-Stadien begrenzt. So zeigten sich bei Amodio et al. pathologische EEG-Veränderungen bei 31% der Zirrhosepatienten ohne HE, bei Weissenborn et al. nur rund 17% und bei Montagnese 8,5% (73, 75, 76). Das EEG ist somit

für die Diagnostik der MHE nicht das Mittel der Wahl. Gleichwohl deutet eine EEG-Veränderung auf ein hohes Risiko für die Progredienz der MHE zu einer OHE und auf eine erhöhte Mortalität hin (74).

Continuous-Reaction-Time-Test (CRT): Vornehmlich in Dänemark wird die CRT für die Diagnostik der MHE benutzt. Die CRT bewertet die Reaktionszeit der Probanden auf 500-Hz-Töne, die in unregelmäßigen Abständen von zwei bis sechs Sekunden über Kopfhörer vorgespielt werden. Patienten mit OHE zeigen einerseits eine Verlängerung der Reaktionszeit und zudem eine vermehrte Variabilität der Reaktionszeit. Die Variabilität der Reaktionszeit nimmt bei Besserung des Patientenzustandes ab und vor Verschlechterung der HE-Symptomatik zu (77). Die Ergebnisse der CRT sind unabhängig von Alter und Geschlecht und zeigen keinen Einfluss durch Lerneffekte (77, 78).

Der **Inhibitory-Control-Test (ICT)** bewertet die höheren exekutiven Funktionen durch die Analyse von Aufmerksamkeit und der sogenannten „Response-Inhibition“ (der Fähigkeit impulsive und automatische Reaktionen zu kontrollieren und zu unterdrücken). Ebenso wie bei der CRT-Testung handelt es sich um einen computerbasierten Test. Patienten werden gebeten, einen Knopf zu drücken so bald innerhalb eines Textes von zufällig angeordneten Buchstaben ein x von einem y gefolgt wird. Innerhalb des Textes befinden sich ca. 40 Paare von XX und YY, sogenannte „Lures“. Die Response-Inhibition bezeichnet die Fähigkeit, die Betätigung des Knopfes bei diesen Ködern zu unterdrücken (79). Patienten mit MHE fallen im Vergleich zu gesunden Probanden wesentlich öfter auf diese „Lures“ herein (79-81). Sowohl Einflüsse des Alters, der Bildung und eines Lerneffekts konnten bislang für den ICT nachgewiesen werden (68, 81). Bajaj et al. konnten an Kollektiven von nichtalkoholischen Leberzirrhosepatienten (79) und an Patienten nach TIPS-Implantation (80) eine hohe Sensitivität und Spezifität für die MHE zeigen. Demgegenüber konnten Amodio et al. den Nutzen des ICT für die MHE-Diagnostik in ihrer Studie 2010 nicht, bzw. nur für ein ausgewähltes Kollektiv, bestätigen (81).

Der **Animal-Naming-Test (ANT)** ist eine Analyse der semantischen Gewandtheit, die darin besteht, innerhalb einer Minute so viele Tiernamen wie möglich zu artikulieren. Es handelt sich um ein leicht zu erfassendes, quantitatives Maß für die Kognition. Wie eingangs beschrieben, wird aufgrund der aufwendigen neuropsychologischen und elektrophysiologischen Verfahren, die geschultes und spezialisiertes Personal erfordern, häufig nicht auf eine MHE untersucht. Angesichts der soziomedizinischen Bedeutung der MHE sind deshalb einfache Tests für die Diagnose erforderlich. In einer kürzlich in Italien durchgeführten Studie wurde dieser standardisierte, einfache verbale Fragebogen evaluiert. Der ANT erwies sich als genau und korrelierte direkt mit dem PHEs, dem Serumammoniak sowie dem MELD-Score (82). Bei gesunden Kontrollprobanden wurde der ANT durch eine geringe Schulbildung und ein hohes Patientenalter beeinflusst. Nach einer ROC-Analyse lieferten fünfzehn benannte Tiere das beste Unterscheidungsmaß zwischen nicht beeinträchtigten Patienten und MHE-Patienten. Es wurde ein dreistufiger Score (0 für $ANT \geq 15$, 1 für $10 \leq ANT < 15$, 2 für $ANT < 10$) ermittelt. Dieser Score korrelierte sowohl mit dem PSE-Score als auch mit der Elektroenzephalographie. Bei der stichprobenartigen Validierung zeigten sowohl der ANT als auch der dreistufige Score einen prognostischen Wert für das Ein-Jahres-Risiko einer OHE und des Todes (82). Agarwal et al. gaben in ihrer Arbeit zum ANT (mit einem Cut-Off-Wert < 14) eine Sensitivität von 89,2% und eine Spezifität von 95,7% für die Diagnose der MHE an. Sie konnten des Weiteren zeigen, dass der ANT mit dem PSE, dem Child-Pugh- sowie dem MELD-Score korreliert (83).

Biomarker im Serum für die Diagnostik der MHE sind Gegenstand der aktuellen Forschung. 3-Nitrotyrosin ist ein Marker für oxidativen Stress und wird für die Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen benutzt (84). Eine Studie von Montoliu und Kollegen zeigte 2011, dass der Serum-3-Nitrotyrosin-Spiegel ein peripherer Biomarker für MHE sein könnte (85). In dieser Studie hatten die 3-Nitrotyrosin-Werte eine gute Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Vorhersagewerte für die MHE. Diese Ergebnisse müssen jedoch noch in einer größeren Kohorte validiert werden. Interleukin 6, kurz IL-6, wurde als

weiterer Biomarker für die Diagnostik der MHE vorgeschlagen. In einer Studie von Gairing et al. konnten doppelt so hohe Serum-IL-6-Spiegel bei Patienten mit Leberzirrhose und MHE im Vergleich zu Patienten ohne MHE gemessen werden (86). Außerdem können die Serum-IL-6-Spiegel Patienten mit Leberzirrhose identifizieren, die ein hohes Risiko für eine OHE aufweisen (87). Obgleich Ammoniak eine wichtige Rolle in der Pathogenese der HE zu spielen scheint, erlaubt ein erhöhtes Serumammoniak nicht, Rückschlüsse auf die Diagnose und die Prognose der HE bei Patienten zu ziehen (7). Der Effekt des Ammoniaks auf zerebrale Funktionen ist erst mit einem Übertritt über die BHS gegeben, jedoch kann der zerebrale Ammoniak-Stoffwechsel bislang durch keine praktikable Untersuchung abgebildet werden (88).

Umsetzung und Konklusion

Trotz Schwierigkeiten in der praktischen Durchführung sollte ein Screening auf MHE bei Patienten mit Zirrhose oder portosystemischen Shunt durchgeführt werden, die über verminderte geistige und berufliche Leistungsfähigkeit klagen (89). Die Anzahl der diagnostischen Verfahren zeigt, dass bislang noch kein Konsens über das optimale Vorgehen gefunden wurde. Obgleich sich bislang viele Studien mit der Diagnostik der MHE beschäftigten, konnte noch kein Testverfahren als Goldstandard etabliert werden. Bisher schafft es kein Testverfahren die HE in ihren verschiedenen Facetten vollständig abzudecken. Keines der Testverfahren konnte eine Sensitivität von nahezu 100% für die Diagnose der MHE erreichen (64, 68, 90, 91). Darüber hinaus konnte kein Testverfahren die Kriterien Validität, Test-Retest Reliabilität, Sensitivität und Spezifität vollständig erfüllen. Nach aktueller Empfehlung soll der PSE durch seine Kombination von verschiedenen psychometrischen Testverfahren den Referenzstandard der MHE-Diagnostik darstellen (5, 92, 93). Die AASLD/EASL Practice Guidelines empfehlen für die Diagnosestellung der MHE die Benutzung des PSE-Syndrom-Tests mit einem weiteren validierten Testverfahren oder dem EEG.

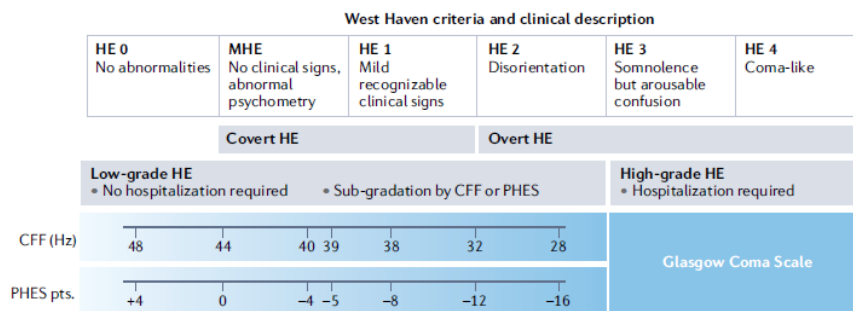


Fig. 5 | Classification of severity of HE. According to the West Haven criteria¹⁸¹, hepatic encephalopathy (HE) is classified into four stages (HE 1–4) in addition to minimal HE (MHE), which only shows abnormalities in psychometric testing¹⁸². The covert/overt classification summarizes MHE and HE 1 as covert and HE 2–4 as overt HE, whereby the presence of disorientation defines overt HE. The low-grade/high-grade classification defines low-grade HE as disease that does not require hospitalization and describes severity within the low-grade HE range by means of critical flicker frequency (CFF) or Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) test results. High-grade HE corresponds to patients requiring hospitalization and is further characterized by the Glasgow Coma Scale.

Abbildung 2: Einordnung der CFF und PSE-Testergebnisse im Kontext der HE

Nach Häussinger et al. (94)

2.1.4 Therapie

Die Prophylaxe und Therapie der MHE ist von entscheidender Bedeutung und kann das Voranschreiten der Krankheit hin zur OHE verhindern. Es gibt eine zunehmende Anzahl von Studien, die sich mit der Behandlung der MHE befassen, wobei sich die Therapie hauptsächlich auf die Behandlungsprinzipien der OHE stützt. Diese Prinzipien zielen in der Regel auf eine intensivierete Entgiftung und eine geringere Ammoniakproduktion ab. Sie umfassen die Erhöhung der Kalorien- und Proteinzufuhr sowie die Substitution von L-Ornithin-L-Asparat, Probiotika, nicht resorbierbaren Disacchariden und nicht absorbierbaren Antibiotika. Im Rahmen dieser Arbeit kann aus Gründen des Umfangs auf die unterschiedlichen Therapieansätze nicht detaillierter eingegangen werden, es sei an dieser Stelle auf entsprechende Fachliteratur verwiesen.

2.1.5 Klinische Relevanz

Da die MHE lange für klinisch irrelevant gehalten wurde, blieb sie in vielen Fällen unterdiagnostiziert und unbehandelt. Die exakte Prävalenz der MHE ist bislang nicht genau bekannt, abhängig vom diagnostischen Instrument und dem beobachteten Patientenkollektiv wird sie mit 10% - 85% (61, 66, 67, 93, 95, 96) angegeben. Daten aus klinischen Studien konnten zeigen, dass zu den Risikofaktoren für die Entwicklung der MHE der Grad der Leberschädigung (19, 97-99), das Vorhandensein von portosystemischen Shunts (98), das Alter der Patienten (54, 97) und frühere klinisch signifikante HE-Episoden (98) zählen. Die Ätiologie der Lebererkrankung scheint dabei keinen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung einer MHE zu besitzen (98-100). Obwohl die MHE eine nicht-letale Erkrankung darstellt und ein Krankenhausaufenthalt in der Regel nicht erforderlich ist, stellt sie sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesundheitssysteme eine erhebliche wirtschaftliche und soziale Belastung dar. Eine Reihe von klinischen Studien der letzten Jahrzehnte hat den negativen Einfluss der MHE auf die Lebensqualität, die Fahrtüchtigkeit, die Sturzneigung und die Schlafqualität der Patienten gezeigt.

In einer multizentrischen Studie untersuchten Wang und Kollegen unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life - HRQoL) von MHE-Patienten. Das Auftreten von MHE und erhöhte Child-Pugh-Werte (siehe hierzu Kap. Leberfunktionsscores) waren mit hohen HRQoL-Werten verbunden, die eine schlechtere Lebensqualität widerspiegeln (101). Bereits 1998 zeigte sich bei Groeneweg et al., dass Patienten mit MHE in ihrem sozialen Umfeld beeinträchtigt sind und darüber hinaus Emotion, Mobilität, und Schlaf-Wach-Rhythmus gestört sind (102). Marchesini et al. zeigten, dass bei dekompensierter Zirrhose eine MHE die Bereiche Aktivität, emotionale Funktion und globale Bewertung die Lebensqualität beeinträchtigt (103). Die MHE kann ebenso den Appetit bei Zirrhosepatienten reduzieren. Wenn sich die Leberfunktionsstörung verschlechtert, kann es zur Mangelernährung kommen, was sich erneut negativ auf die HRQoL auswirkt (104). Prasad et al. zeigten, dass die Behandlung von MHE-Patienten mit Laktulose nicht nur ihre psychometrischen Leistungen, sondern auch ihre HRQoL deutlich verbesserte (105). Entsprechend der zentralen Rolle und dem wachsenden Interesse am Gesundheitsstatus der Patienten gewinnt die Bewertung des HRQoL sowohl in der klinischen Praxis als auch bei der Planung therapeutischer Strategien zunehmend an Bedeutung.

Bei Patienten mit Leberzirrhose besteht ein erhöhtes Risiko von Frakturen aufgrund von Osteoporose als Folge von Unterernährung und Hypogonadismus. Verletzungen, insbesondere Frakturen und chirurgische Folgeschäden sowie damit verbundene Krankenhausaufenthalte sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten. Stürze und nachfolgende Frakturen verursachen darüber hinaus hohe wirtschaftliche Kosten für die gesamte Gesellschaft. Roman et al. zeigten, dass aufgrund von Stürzen der Bedarf an medizinischer Versorgung und Kosten für Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit MHE größer ist als bei Patienten ohne MHE

(106). Ein ähnliches Ergebnis wies auch die Studie von Soriano et al. auf (107). Es wurde gezeigt, dass das Vorhandensein von kognitiven Defiziten oder die Präsenz einer MHE die einzigen unabhängigen Faktoren waren, welche einen Sturz vorhersagten. Außerdem wurde festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit eines Sturzes innerhalb eines Jahres bei Patienten mit MHE signifikant höher war (52% gegenüber 6,5%, $P < 0,0001$) als bei Patienten ohne MHE.

Da die MHE kognitive Funktionen wie bspw. Konzentration, Wachsamkeit, Orientierungsvermögen und Lernprozesse beeinträchtigt, haben Patienten ein höheres Risiko für Autounfälle. Dies wurde in mehreren Studien durch Simulatorfahrten und Realfahrten festgestellt (108-110). Bereits seit Mitte der 1990er Jahre wurden die Fahrtauglichkeit von Zirrhosepatienten untersucht. Bei Fahrsimulationen zeigten die Probanden beeinträchtigte Navigationsfähigkeiten und Reaktionszeiten (111). In einer Studie von Wein et al. wurde festgestellt, dass Patienten mit MHE im Vergleich zu gesunden Probanden insgesamt schlechtere Fahrleistungen zeigen (112). Bajaj et al. detektieren in ihrer Studie, dass bei MHE-Patienten die Wahrscheinlichkeit, gegen die Straßenverkehrsordnung zu verstoßen gegenüber der Kontrollgruppe um 22% erhöht war (108). Erschwerend kommt hinzu, dass HE- und MHE-Patienten eine optimistisch verzerrte Sicht der eigenen Fahrkünste aufweisen, wie von Kircheis et al. gezeigt. In ihrer Studie bezeichneten sich 100% der OHE-Patienten und 96% der MHE-Patienten als sehr gute Fahrer, verglichen mit 92% der Probanden in der Kontrollgruppe (113).

Obwohl die MHE ein frühes Stadium im Spektrum der kognitiven Störungen der Leberzirrhose darstellt, korreliert sie mit einem Anstieg der Mortalität. Amodio et al. waren unter den ersten, die die Rolle psychometrischer Tests bei der Prognose von Patienten mit Leberzirrhose untersuchten und zeigten eine Assoziation von Überlebenszeit und psychometrischer MHE-Testung (114). Auch bei Dhiman et al. wiesen Patienten mit MHE gegenüber Patienten ohne MHE eine höhere Sterblichkeitsrate auf (39,1% vs. 22,9%) (54). Die MHE gilt darüber hinaus als Prädiktor für den weiteren Progress zu einer OHE (19, 115, 116).

2.2 Leberfunktion und Leberfunktionsstörungen

2.2.1 Grundlagen

Als Schlüsselorgan unseres Stoffwechsels übernimmt die Leber vielfältige Aufgaben (vgl. Tab. 2). Zu den wichtigsten Funktionen zählen die Bildung von Serumproteinen, Gerinnungsfaktoren und Proteinen des Komplementsystems. Darüber hinaus spielt die Leber eine zentrale Rolle bei der Verwertung von Nahrungsbestandteilen. Sie ist essenziell für die Glykogensynthese, Glukoneogenese, Glykogenolyse und Glykolyse. Nicht-essenzielle Aminosäuren werden hier synthetisiert, während Aminosäuren ebenfalls abgebaut werden. Zudem ist die Leber für die Produktion von Triglyceriden, Phospholipiden, Ketonkörpern, Fettsäuren und Cholesterin verantwortlich. Über die Biotransformation der Leber werden endogene und exogene Stoffe metabolisiert und entgiftet. Das Aufgabenspektrum der Leber umfasst außerdem die Synthese von Vitaminen und Hormonen, u.a. ist sie an der Bildung von Erythropoetin, Thrombopoetin und der Umwandlung von Thyroxin (T4) zu Triiodthyronin (T3) beteiligt. Pränatal ist die Leber ein zentrales Organ der Blutbildung. Nach der Geburt übernimmt die Leber durch die Synthese und Ausscheidung von Bilirubin eine wichtige Rolle beim Erythrozytenabbau. Schließlich ist eine weitere lebensnotwendige Funktion der Leber die Speicherung von Stoffen wie u.a. Eisen, Kupfer, Lipiden, Glykogen, Vitaminen und Folsäure (117, 118).

Tabelle 2: Funktionen der Leber

Funktion	Beispiele
Synthese	Proteine, Gerinnungsfaktoren, Gallensalze
Homöostase	Glukose-, Protein-, Fettstoffwechsel
Entgiftung/ Filterung	Giftstoffe, Nährstoffe, Medikamente
Speicherung	Vitamine, Glykogen, Cholesterin, Fett
Ausscheidung	Bilirubin, Medikamente, Gallensalze
Immunologisch	IgA, Kupferzellen

Anmerkung: Darstellung angelehnt an Stockmann et al. (119)

Leberfunktionsstörungen resultieren aus einer Interaktion zwischen verschiedenen pathologischen Mechanismen, die zu strukturellen und funktionellen Schäden an Hepatozyten führen. Die wesentlichen Mechanismen umfassen:

Entzündung und Fibrose: Chronische Entzündungen, hervorgerufen durch virale Infektionen (vorrangig Hepatitis B und C), Alkoholabusus oder autoimmune Reaktionen, führen zur Aktivierung von Immunzellen und zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese Entzündung bewirkt über Aktivierung hepatischer Sternzellen eine zunehmende Fibrosierung. Diese wiederum verengt die sinusoidalen Räume, behindert den Blutfluss und beeinträchtigt die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung der Hepatozyten (120).

Steatose: Bei der Metabolismus-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) und alkoholischen Fettlebererkrankung (ALD) kommt es zur Ansammlung von Fett in den Hepatozyten. Diese Lipidansammlung kann zur Lipotoxizität führen, welche oxidativen Stress und eine mitochondriale Dysfunktion verursacht. Der oxidative Stress resultiert in Zellschäden und apoptotischem Zelluntergang (121).

Toxine: Toxine, einschließlich Medikamente und Alkohol, können direkt hepatotoxisch wirken und die Funktion der Hepatozyten beeinträchtigen. Die Substanzen können die zellulären Membranen und Organellen schädigen, was zu einer verminderten Synthese von essenziellen Proteinen, Gerinnungsfaktoren und Stoffwechsellzymen führt (122).

Immunologische Mechanismen: Autoimmunhepatitiden und andere immunvermittelte Erkrankungen führen zu einer anhaltenden Immunreaktion gegen körpereigenes Lebergewebe. Diese immunologischen Angriffe verursachen eine chronische Entzündung und Zerstörung der Hepatozyten, welche zu einer fortschreitenden Narbenbildung und Funktionsverlust führen (123).

Onkogene Mechanismen: Tumoren wie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) resultieren in einer Verdrängung und Zerstörung physiologischen Lebergewebes durch maligne Zellen. Dieser Prozess beeinträchtigt die Leberfunktion durch direkte Zerstörung der Hepatozyten und durch die Beeinträchtigung der Blutversorgung (124).

Diese genannten Mechanismen wirken oft synergistisch und bedingen eine progrediente Verschlechterung der Leberfunktion. Im Weiteren sollen die vorrangigen Gründe der Leberfunktionseinschränkung im Studienkollektiv beschrieben werden.

2.2.2 Leberzirrhose

Die Patienten im Studienkollektiv litten - begründet durch die Natur des Hepatozellulären Karzinoms - an einer Leberzirrhose. Die Leberzirrhose ist eine Erkrankung, die histologisch durch die Entwicklung von regenerativen Knoten mit fibrösem Gewebe charakterisiert ist. Durch den fibrotischen Umbau und die resultierende Parenchymdestruktion ergibt sich eine ausgeprägte Gefäßrarefizierung, welche in einer portalen Hypertonie und dem Verlust von hepatischer Syntheseleistung mündet (125). Die Leberzirrhose ist weltweit die vierzehnt-

häufigste Todesursache unter Erwachsenen, in Europa sogar die vierthäufigste. Die Ein-Jahres-Mortalität der Zirrhose variiert enorm. Abhängig von der Entwicklung akuter Dekompensationen beträgt sie 1% bis 57% (126). Hauptgründe für die Entstehung der Zirrhose sind in Europa Alkoholmissbrauch, die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus und zunehmend auch nicht-alkoholische Lebererkrankungen, wie die Metabolismus-assoziierte Lebererkrankung (MASLD). In Entwicklungsländern ist die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus der vorherrschende Grund (127). Darüber hinaus gibt es diverse weitere Ursachen, die einen Leberschaden hervorrufen und letztendlich zur Leberzirrhose führen können. Einen Überblick hierüber gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Ätiologie der Leberzirrhose

Häufige Ursachen	
Alkohol	In der westlichen Welt dominierend
Virushepatitiden (B, C, +/- D)	Weltweit an erster Stelle
Weitere Ursachen	
Biliäre Zirrhose	Zerstörung des Leberparenchyms von den septalen und interlobulären Gallenwegen aus
Autoimmunhepatitis	
Hereditäre Hämochromatose	Eisenspeicherkrankheit
Lebervenenstauung	Bei chronischer Herzinsuffizienz und Perikarditis constrictiva
Budd-Chiari-Syndrom	Lebervenenverschluss
Morbus Wilson	Hereditäre Kupferspeicherkrankheit
Toxische Hepatitis	Durch Methotrexat
α 1-Antitrypsinmangel	Bildung und Speicherung eines defekten Enzymproteins in den Hepatozyten
Galaktosämie	
Glykogenspeicherkrankheiten	
Kryptogene Zirrhosen	Sammelbegriff für ungeklärte Zirrhosen

Anmerkung: Darstellung angelehnt an Piper W.; Innere Medizin (128)

Die Prävalenz der Zirrhose ist durch ihre initial asymptomatische Natur schlecht detektierbar und vermutlich höher als die Datenlage es widerspiegelt. In einem französischen Screening-Programm wurde die Prävalenz auf 0,3% geschätzt, bei Studien in England und Schweden betrug die jährliche Inzidenz zwischen 15,3/100.000 und 132,6/100.000 (129). Wie bereits beschrieben, verhalten sich chronische Lebererkrankungen bis zum Stadium der Leberzirrhose mit Dekompensation lange asymptomatisch. Der bindegewebige Umbau des Leberparenchyms bedingt einen portalvenösen Hochdruck und eine Leberinsuffizienz. Beides sind entscheidende Gründe für weitere Komplikationen. Dekompensationen umfassen Aszites, Sepsis, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie, das hepatorenale Syndrom und das hepatopulmonale Syndrom (130). Der Verlauf der Leberzirrhose zeichnet sich durch eine lange Abwesenheit von Symptomen aus, dies wird als „kompensierte Phase“ bezeichnet. Sie wird von einer schnell voranschreitenden, dekompensierten Phase gefolgt. Das Auftreten einer der genannten Komplikationen kennzeichnet den Übergang der kompensierten Zirrhose in das dekompensierte Stadium (126, 131, 132). Der initial normale portalvenöse Druck erhöht sich im Verlauf der Erkrankung. Infolgedessen reduziert sich die Leberfunktion. Zur Prognoseprädiktion wurden verschiedene Scores für den klinischen Alltag entwickelt, welche im Folgenden unter Kap. 2.2.5 ausführlich beschrieben werden. Im Rahmen dieser Arbeit kann aus Gründen des Umfangs auf die Unterpunkte Pathogenese, Diagnostik und Therapie nicht detaillierter eingegangen werden. Es sei an dieser Stelle auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen.

Die Einteilung der Leberzirrhose erfolgt klassischerweise nach den Child-Pugh-Kriterien (Tab. 4) in die Stadien A, B und C.

Tabelle 4: Child-Pugh-Kriterien

	1 Pkt.	2 Pkt.	3 Pkt.
Serumalbumin [g/dl]	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Serumbilirubin [mg/dl]	< 2,0	2,0 – 3,0	<30
Quick [%]	>50	30 – 50	
Aszites	Kein	+ / ++	+++
Enzephalopathie	Keine	1-2	3-4

Anmerkung: HE nach WHC

2.2.3 Leberzellkarzinom

Das primäre Leberzellkarzinom - auch Hepatozelluläres Karzinom (HCC) genannt - ist ein maligner Lebertumor. Weltweit wird das HCC als sechsthäufigster Tumor gelistet und stellt den dritthäufigsten Grund für tumorassoziierte Mortalität dar (124, 133). In Deutschland zählt das HCC mit jährlich 9.000 Neuerkrankungen zu den weniger häufigen Tumoren (134). Die Inzidenz von primären Lebertumoren beträgt hierzulande in etwa 5/100.000 Einwohner jährlich, ca. 65% entfallen auf das HCC, 23% auf das Cholangiocelluläre Carcinom (CCC) (134, 135). Das HCC entsteht vorrangig bei leberkranken Patienten als Folge einer Leberzirrhose, dies betrifft über 90% der Fälle (136, 137). Zwischen 1% und 8% aller Zirrhosepatienten entwickeln pro Jahr ein HCC (138). Die größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind, analog zu den Risikofaktoren der Leberzirrhose, Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder C-Virus, Alkoholabusus, MASLD sowie angeborene Stoffwechselstörungen. In den Industrienationen überwiegen die Risikofaktoren Alkoholmissbrauch, Hepatitis C und zunehmend auch die MASLD (139). Eine Übersicht über die regional vorherrschenden Risikofaktoren gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Regionale Risikofaktoren des HCC

	Hepatitis-C-Virus	Hepatitis-B-Virus	Alkohol	Weitere
Europa	60-70%	10-15%	20%	10%
Nordamerika	50-60%	20%	20%	10%
Asien und Afrika	20%	70%	10%	<10%

Anmerkung: Darstellung angelehnt an Llovet et al. (139)

Die Diagnostik, das Staging und die stadienabhängige Therapie orientieren sich an den EASL Clinical Practice Guidelines von 2018 (135). Die Diagnose des HCC wird aufgrund der fehlenden spezifischen Frühsymptome oft erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt. Eine kurative Therapie ist hier oft nicht mehr möglich (140). Lebertumoren können vielfältige Symptome verursachen, die einerseits auf der verminderten Leberfunktion aber auch durch eine Störung des Galleabtransports bedingt sind. Hierzu zählen Ikterus, Müdigkeit, Gewichtsverlust bis Kachexie und ein tastbarer Tumor im Oberbauch (136). Es kann zu einer hepatischen Dekompensation einer Leberzirrhose mit Aszites, HE und Varizenblutung kommen. Da die Entwicklung eines HCC durch eine Leberzirrhose begünstigt wird, ist der Nachweis eines charakteristischen Kontrastmittelverhaltens in der Schnittbildgebung für die Diagnose ausreichend. Die histologische Bestätigung ist nicht zwingend erforderlich (135). Das charakteristische Kontrastmittelverhalten des Tumors mit einer Hypervaskularisation in der arteriellen Phase und einem (spät-) venösen „Wash-Out“ bestätigt schließlich die Diagnose des HCC (135, 141).

Die Rest-Leberfunktion beeinflusst die Prognose und das Überleben der Patienten unabhängig vom Tumorstadium. Daher hat die sonst gebräuchliche TNM-Klassifikation für das Staging des HCC keine klinische Relevanz (142-144). Demgegenüber bewertet die Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Einteilung (BCLC-Einteilung) neben der Tumorausdehnung auch die Leberfunktion und den Allgemeinzustand der Patienten anhand des CP-Scores und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Einteilung (145, 146). Diese haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Prognose der Patienten. Die BCLC-Klassifikation teilt das HCC in fünf Stadien ein: 0, A, B, C und D. Dabei entsprechen die Stadien 0 und A

einem frühen Stadium mit erhaltener Leberfunktion, die unter kurativer Zielsetzung therapiert werden. Das intermediäre Stadium B sowie die Stadien C und D werden in palliativer Intention therapiert (146).

Das Management und die Therapie des HCC sind komplex. Je nach Tumorausdehnung, Leberfunktion und Allgemeinzustand stehen die Optionen Resektion, Lebertransplantation, lokale Ablation (wie die Radiofrequenzablation oder Ethanolinjektion und Chemoembolisation) sowie Systemtherapie zur Verfügung (147). Die kurativen Ansätze der Resektion und lokalen Ablation sind Optionen für Patienten in den frühen Stadien 0 und A. Dabei limitiert eine reduzierte hepatische Reserve die Möglichkeit der Resektion. Die Lebertransplantation, welche ein kurativer Ansatz für das HCC und die zugrundeliegende Lebererkrankung darstellt, ist abhängig von den Mailand-Kriterien (solitärer Tumor <5cm, oder 3 Herde <3cm). Im intermediären Stadium BCLC B wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als Erstlinientherapie empfohlen. Eine Systemtherapie mit der Kombination von Atezolizumab mit Bevacizumab stellt derzeit die Erstlinientherapie für Patienten im Stadium C dar (148). Patienten im fortgeschrittenen Stadium D wird die supportive, palliative Therapie „Best supportive Care“ angeboten (145).

Die Prognose des HCC ist meist ungünstig. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von knapp 18% ist das HCC nach dem Pankreaskarzinom der Tumor mit der zweithöchsten Sterblichkeitsrate (149). Nicht allein das Stadium des HCC beeinflusst die weitere Prognose, sondern auch die noch verbliebene Leberfunktion (150). Nur Patienten mit einem solitären Tumor in einem frühen Stadium (BCLC-Stadium 0 oder A), mit gutem Allgemeinzustand, erhaltener Leberfunktion und ohne klinisch signifikante portale Hypertension, sind für eine Resektion geeignet und weisen die beste Prognose auf. Eine Lebertransplantation kann bei Patienten mit einer begrenzten Tumormass durchgeföhrt werden, die für eine Resektion nicht in Frage kommen. Eine Transplantation bei Patienten mit Tumoren, die die Mailand-Kriterien erfüllen, geht mit einer Überlebensrate von 60% bis 80% nach fünf Jahren einher (151). Das mittlere Überleben der Patienten im intermediären Stadium (BCLC B) beträgt 16 Monate (152). Die TACE-Therapie konnte das mediane Überleben in Studien auf 26- 40 Monate verlängern (153-155). Systemische Therapien werden Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (BCLC-Stadium C) oder mit einer Erkrankung im intermediären Stadium (BCLC-Stadium B) und Fortschreiten der Erkrankung unter TACE empfohlen. Hier wird eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab oder Durvalumab und Tremelimumab empfohlen.

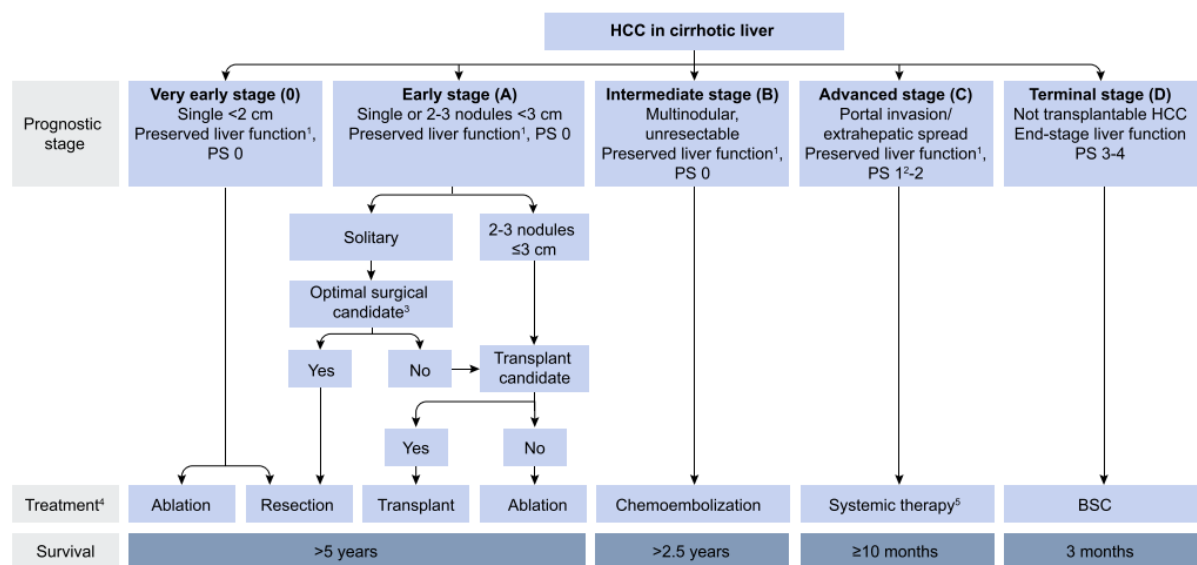


Abbildung 3: Therapiealgorithmus nach BCLC-Staging

Aus Galle et al. (135)

2.2.4 Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) stellt einen interventionellen Therapieansatz dar und ist ein etabliertes Verfahren für das intermediäre, nicht resezierbare Stadium des HCC (153, 156, 157). Voraussetzung für die Indikation nach Leitlinie sind (142, 157):

- Patienten mit HCC im Stadium BCLC B (ohne kurative Therapieoption)
- ein solitäres oder multifokales Wachstum ohne extrahepatischen Befall des Tumors
- ein ECOG-Stadium < 2
- eine kompensierte Zirrhose im Child-Pugh-Stadium A oder B

TACE kann außerdem als Bridging-Verfahren vor Lebertransplantation und bei Patienten im BCLC-Stadium A angewandt werden, falls eine Resektion oder Ablation nicht möglich sind (153). Die Therapie mittels TACE ist der rein supportiven Therapie bei fortgeschrittenen Tumorstadien überlegen. Dies trifft jedoch ausschließlich auf die CP-Stadien A und B zu. Da die erhaltene Restleberfunktion der ausschlaggebende Faktor für die Therapie mit TACE ist, wird Patienten im CP- Stadium C aufgrund der zu geringen Leberfunktion keine TACE-Therapie empfohlen. Die Therapie mit TACE sollte so oft wie nötig durchgeführt werden, um den maximalen Benefit für den Patienten zu erzielen.

Relative Kontraindikationen für eine TACE sind:

- hydrope Dekompensation (CP-Stadium B mit Aszites oder Bilirubinerhöhung)
- große Tumoren (>50% des Leberparenchyms)
- Tumoren mit hohem Zellumsatz (LDH- und Transaminasenerhöhung)

Absolute Kontraindikationen für eine TACE sind:

- Tumorbefall >75% des Lebergewebes
- Fortgeschrittene Leberinsuffizienz (CP-Stadium C, Bilirubin >3mg/dl, HE)
- Floride Infektion
- Verschlussikterus
- Schwere kardiopulmonale Vorerkrankung (158)

Das interventionelle Verfahren macht sich zunutze, dass das HCC überwiegend durch arterielle Gefäße durchblutet wird. Diese können durch Angiographiekatheter selektiv aufgesucht werden, und der Tumor kann durch eine Injektion von Chemotherapeutikum und Embolisat in die Gefäße gezielt behandelt werden. Dies führt zu einer Kombination aus zytotoxischem und ischämischem Effekt und infolgedessen zur Tumornekrose (159). Die Versorgung des restlichen Leberparenchyms über den portalvenösen Blutfluss, ergänzend zur arteriellen Versorgung über die Vasa privata, reduziert den zytotoxischen Effekt der Therapie auf die gesunde Leber. Für die klassische TACE, auch cTACE genannt, wird als Chemotherapeutikum zumeist Doxorubicin eingesetzt. Für das Embolisat werden oft Gelatinepartikel aber auch Polyvinyl-Alkohole verwendet, um einen temporären Gefäßverschluss zu erzeugen (160). Darüber hinaus wird das ölige Röntgenkontrastmittel Lipiodol verabreicht, welches sich fokal im HCC anreichert und damit einem diagnostischen Nutzen dient. Zusätzlich bewirkt es selbst eine kurzzeitige Embolisation (160-162). Die Methodik der cTACE weist einige Limitationen auf: die arterielle Obstruktion fällt heterogen aus und dauert nicht länger als 72 Stunden. Durch den zeitlichen Versatz zwischen Injektion des Chemotherapeutikums und der Gefäßobstruktion resultiert eine systemische Zirkulation mit verminderter Verträglichkeit der Therapie. Eine Weiterentwicklung der cTACE ist die Drug-eluting-Beads-TACE, kurz DEB-TACE. Hierbei erfüllen Embolisationspartikel, die direkt mit dem Chemotherapeutikum beladen sind, sowohl ischämische und zytotoxische Funktionen. Durch die neuere DEB-TACE wird das Gefäß für eine längere Zeit embolisiert, das Chemotherapeutikum wird langsam vor Ort abgegeben. Dadurch ergibt sich eine geringere systemische Wirkung und es können höhere Dosen des Chemotherapeutikums verabreicht werden (163, 164).

Die häufigste Nebenwirkung der TACE ist das Post-Embolisations-Syndrom (POS), das durch Fieber, Übelkeit und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen gekennzeichnet ist (165). Es entsteht vor allem bei Embolisierungen von großen Tumorformationen und Embolisierungen von Non-Target Arealen (158). Weitere Nebenwirkungen sind infektiöse Komplikationen wie Cholecystitiden, Leberabszesse und Cholangitiden (164, 166-168). Eine besonders schwerwiegende Nebenwirkung ist die hepatische Dekompensation, die bis zum Leberversagen reichen kann (169). Bei vielen Patienten ist eine Einschränkung der Leberfunktion nach TACE nachzuweisen. Diese Funktionsstörung ist in der Regel reversibel und nur von vorübergehender Natur (166, 170-172). Nichtsdestotrotz kann sich auch eine irreversible Funktionseinschränkung der Leber ergeben, die auch durch adäquate Therapie nicht behoben werden und bis zum akuten Leberversagen führen kann (166, 173). Die Leberfunktionsstörung kann zur akuten hepatischen Dekompensation mit Entwicklung von Aszites, Ikterus, HE und anschließendem Tod führen (169). Gründe für eine Leberfunktionsverschlechterung sind divers. Im Gegensatz zum Lebergewebe, das nur 20% des Blutbedarfs aus dem arteriellen System und 80% des Blutes aus dem portalvenösen System schöpft, bezieht der Tumor nahezu 100% aus Arterien (174, 175). Nichtsdestotrotz bezieht das Leberparenchym 50% seines Sauerstoffbedarfs aus der arteriellen Versorgung. Durch die Embolisation ergibt sich ein Sauerstoffdefizit, die portalvenöse Versorgung mit Sauerstoff reicht nicht für eine adäquate Oxygenierung aus und es entsteht ein ischämischer Effekt im Lebergewebe (171, 176). Durch die Embolisation von sogenannten „non-target-Arealen“, werden unabsichtlich Leberarterien embolisiert. Dies führt zu einem weiteren Funktionsverlust (166, 177, 178). Der potenzielle Leberfunktionsschaden wiegt bei Patienten mit eingeschränkter hepatischer Reserve besonders schwer. Dementsprechend ergibt sich auch die Kontraindikation im CP-Stadium C (166, 179-181).

2.2.5 Leberfunktionsdiagnostik

Das Ausmaß akuter und chronischer Schädigungen der Leber kann durch verschiedene Methoden beurteilt werden. Grundsätzlich können diese Methoden in zwei Gruppen untergliedert werden: die statische und dynamische Leberfunktionsdiagnostik. Im Rahmen der statischen Leberfunktionsdiagnostik können darüber hinaus Funktionsscores abgeleitet werden, die den Schweregrad des Leberschadens weiter kategorisieren können.

Statische Leberfunktionstests

Zur Beurteilung der statischen Leberfunktion stehen diverse laborchemische Parameter zur Verfügung. Sie spiegeln dabei unterschiedliche Aspekte der eingeschränkten Leberfunktion wider. Dazu zählen Marker für Leberzellschädigung, für Cholestase, für Störungen der Exkretion und Entgiftungskapazität sowie Marker für die Syntheseleistung (182).

Folgende Laborwerte werden hierfür bestimmt: Schäden der Hepatozyten können durch die Bestimmung der Enzymaktivität der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Amino-Transferase (AST), der Glutamatdehydrogenase (GLDH) und der Laktatdehydrogenase (LDH) quantifiziert werden. Die Enzyme, die in den Hepatozyten lokalisiert sind, zeigen bei Leberzellschäden eine erhöhte Serumaktivität, so z. B. bei Hepatitiden, Leberzirrhosen, Karzinomen und Ischämien (183). Dabei muss die unterschiedliche Spezifität und Sensitivität für Leberschäden beachtet werden. So ist die LDH zwar sensitiv aber wenig spezifisch für eine Leberzellschädigung, da sie ubiquitär im Körper vorkommt. Cholestaseparameter umfassen die Parameter Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) und Alkalische Phosphatase (AP) (183). Beide sind ebenfalls nicht leberspezifisch. Die Sensitivität der AP für cholestatische Veränderungen beträgt >80%, die γ GT ist im Kontext chronischer und akuter Lebererkrankungen oft erhöht. Als Zeichen eines Leberschadens ist dies jedoch nur in Kombination mit leberspezifischen Enzymen zu werten (182). Die Syntheseleistung der Leber wird klassischerweise durch die Bestimmung von Albumin, Cholinesterase und einigen Gerinnungsfaktoren (z. B. über die Quick-Wert/

INR Bestimmung) abgeschätzt. Die verminderte Syntheseleistung betrifft dabei primär die Veränderung des Quick/ INR. Erst bei progredienter Leberfunktionsstörung erniedrigen sich Albumin und Cholinesterase. Die Störung der Konjugation und Exkretion wird vornehmlich durch die Erfassung des Bilirubins ermittelt. Dabei kann eine Hyperbilirubinämie durch die Quantifizierung der relativen Anteile von konjugiertem und unkonjugiertem Bilirubin der weiteren Differentialdiagnostik dienen (136, 184, 185). Die klassisch statischen Leberfunktionsparameter haben allerdings Einschränkungen (vgl. Tab. 6). So weist bspw. die AST eine geringe Organspezifität auf. Durch ihr Vorkommen im Skelettmuskel und Myokard kann sie auch bei Traumata oder Myokardinfarkten erhöht sein. Albumin ist aufgrund seiner längeren Halbwertszeit in der Diagnostik der akuten Leberfunktionsstörung den Gerinnungsparametern unterlegen. Jene können durch Therapie mit beispielsweise Cumarinen wiederum eine reduzierte Aussagekraft mit sich bringen.

Tabelle 6: Interpretation laborchemischer Indikatoren einer Leberschädigung

Parameter	Interpretation
Hepatozelluläre Schädigung	
Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST)	10-fache Erhöhung und/ oder 'de-Ritis-Quotient (AST/ALT) >1 gelten als Hinweis auf schwere nekrotische Schädigung
Laktatdehydrogenase (LDH)	Sensitiv, aber wenig spezifisch
Glutamatdehydrogenase (GLDH)	Perizentrale Leberschädigung – vor allem bei Ischämien
Cholestase	
Alkalische Phosphatase (AP)	Wenig spezifisch, 3- bis 4- fache Erhöhung in Verbindung mit einer γ -GT-Erhöhung weist auf eine Cholestase hin
γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT)	Relevant bei gleichzeitigem Anstieg leberspezifischer Enzyme
Syntheseleistung („funktionelle Hepatozytenmasse“)	
Faktor V, Antithrombin III, Fibrinogen, Quick/ INR	Abfall bei Verlust an „funktioneller Hepatozytenmasse“-eingeschränkte Verwertbarkeit bei Intensivpatienten (z. B. bei Gerinnungssubstitution)
Albumin, Cholinesterase	Abfall vor allem bei progredienter Leberinsuffizienz
Ausscheidung bzw. Entgiftungskapazität	
Bilirubin	Prä-, intra-, posthepatisch bedingt; bei Intensivpatienten häufig Sepsis- assoziiert (direktes > indirektes Bilirubin)

Anmerkung: Darstellung angelehnt an Gonnert et al. (182)

Leberfunktionsscores

Für die Einschätzung von chronischen Lebererkrankungen wurden spezielle Score-Systeme entwickelt, die den Schweregrad des Leberschadens und damit den Krankheitsverlauf und die Prognose abschätzen sollen. Diese Score-Systeme setzen sich vornehmlich aus Laborparametern ggf. in Kombination mit klinischen Symptomen zusammen. Im Folgenden sollen die geläufigen Scores vorgestellt werden.

Weit verbreitet ist der **Child-Pugh-Score**, kurz CP-Score, der den Grad der hepatischen Funktionseinschränkung durch einfache Kriterien abschätzt (vergleiche hierzu Tab. 4). Er ergibt sich aus der Beurteilung der Laborparameter Albumin, Quick und Bilirubin in Kombination mit den klinischen Parametern Aszites und HE (183). Der CP-Score wurde ursprünglich für die Risikoevaluation für portosystemische Shunt-Operationen bei Varizenblutung entwickelt (186). Seine prognostische Wertigkeit bewies der Score anschließend auch für die Leberfunktionsbeurteilung bei Leberzirrhose und portaler Hypertension. Durch die Einteilung lassen sich zuverlässige Vorhersagen für das Überleben von Zirrhosepatienten treffen. Das CP-Stadium A entspricht 5-6 Punkten und geht mit einem Ein-Jahres-Überleben von 100% einher. Dagegen beträgt das Ein-Jahres-Überleben im CP-Stadium C (>9 Punkte) unter 50% (186, 187). Zusätzlich lassen sich Aussagen über Eintrittswahrscheinlichkeiten von Komplikationen wie GI-Blutungen, HE

oder einer spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP) treffen. Problembehaftet ist die subjektive Einschätzung des Untersuchers der HE und des Aszites, welche direkten Einfluss auf den Score hat.

Primär für die Entscheidung der Organallokation bei Lebertransplantation wird aktuell der **Model of End Stage Liver Disease Score (MELD-Score)** des United Network for Organ Sharing (UNOS) benutzt. Er bewertet die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Leberzirrhose vor Transplantation (188). Angesichts der Organknappheit werden Patienten mit kurzer Überlebenswahrscheinlichkeit bevorzugt bei der Organvergabe berücksichtigt (189, 190). Der Score beinhaltet die Laborparameter Bilirubin, Kreatinin und INR. Durch den errechneten Punktwert kann eine Abschätzung über die 90-Tage-Sterblichkeit abgegeben werden (191). Der ursprüngliche MELD-Score umfasste neben den laborchemischen Parameter Kreatinin, Bilirubin und INR auch die Ursache der Leberzirrhose. Letztere wurde nachträglich aus der MELD-Score-Formel entfernt (siehe Abb. 3) (188, 190).

Original MELD

$$\text{MELD} = (0.957 \times \text{LN (creatinine)}) + 0.378 \times \text{LN (bilirubin)} + 1.12 \times \text{LN (INR)} + 0.643 + 0.643 \times (\text{cause of cirrhosis}^*)$$

OPTN/UNOS MELD

$$\text{MELD} = (0.957 \times \text{LN (creatinine)**}) + 0.378 \times \text{LN (bilirubin**)} + 1.12 \times \text{LN (INR**)} + 0.643$$

Abbildung 4: MELD-Score-Formel

Nach Freeman et al. (190)

Im Gegensatz zum CP-Score enthält der MELD-Score keine subjektiven Parameter (190). Ursprünglich wurde der MELD-Score - ähnlich wie der CP-Score - entwickelt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation vorherzusagen (192). Wie beim CP-Score wurde beobachtet, dass der MELD-Score die Prognose von Patienten mit weit fortgeschrittenen Leberfunktionsstörungen präzise vorhersagt. 2016 wurde der MELD-Score durch die Integration des Parameters Serumnatrium erweitert. Es können Werte von sechs bis vierzig erreicht werden, wobei ein MELD-Score von zehn in etwa einer Drei-Monatsmortalität von 2% und ein MELD-Score von vierzig einer Drei-Monatsmortalität von über 90% entspricht (190). Darüber hinaus konnten Huo et al. zeigen, dass ein steigender MELD-Score auch mit dem Auftreten von Aszites und Enzephalopathie verbunden ist (193).

Primär als Alternative zum CP-Score wurde der **ALBI-Score** von Johnson et al. 2015 entwickelt (194). Dabei leitet sich der Name aus den beiden Laborparametern ab, aus denen er bestimmt wird. Diese sind das Serumalbumin und -bilirubin. Analog zum MELD-Score basiert der ALBI-Score somit nicht auf den subjektiven Parametern HE und Aszites. Durch den ALBI-Score wurde der Versuch unternommen, einen einfach zu bestimmenden Score für die Objektivierung der Leberfunktion zu entwickeln (194). Die Berechnung des ALBI-Scores erfolgt entsprechend nachfolgender Formel:

$$\text{ALBI-Score} = (\log_{10} \text{ Bilirubin [mol/l]} \times 0,66) + (\text{Albumin [g/dl]} \times -0,085)$$

Ähnlich wie beim CP-Score werden Patienten anhand des ALBI-Score in drei Kategorien eingeteilt: Grad 1 ($\leq -2,60$), Grad 2 ($> -2,60$ bis $\leq -1,39$) oder Grad 3 ($> -1,39$) (194). Bei Patienten mit HCC, die mit potenziell kurativen Methoden (Resektion, Transplantation, Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation) behandelt werden, korreliert der ALBI-Grad nachweislich mit Überleben, Tumorrezidiv und Leberversagen nach Hepatektomie (195).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass statische Leberfunktionsparameter - ob für sich allein oder als Teil eines Scores - hilfreich sind, aber die hepatische Schädigung oft nur in Teilaspekten widerspiegeln. Es besteht darüber hinaus oft eine reduzierte

Aussagekraft über die aktuelle Leberfunktion, da Veränderungen dieser erst mit zeitlicher Latenz laborchemisch erfasst werden können (182, 196).

Dynamische Leberfunktionstests:

Die sogenannten dynamischen Leberfunktionstests beurteilen anhand von Indikatorsubstanzen die Verstoffwechslung bzw. Exkretion der Leber. Der grundlegende Mechanismus basiert auf der Messung eines einzelnen Stoffwechselforgangs der Leber, in der Regel eines p450-Enzyms (196, 197). Die dynamischen Leberfunktionstests umfassen u.a. die Indocyaningrün-Verschwinderate (ICG-Clearance), den Koffein-Test, die Galaktose-Elimination, den Liver-Maximum-Capacity-Test (LiMax-Test) und viele weitere (196). Die Testmethoden unterscheiden sich grundsätzlich in der Quantifizierung des jeweiligen Stoffwechselprozesses. Zudem variieren sie in ihrer Praktikabilität und in ihrem Zeitaufwand (196). Im Folgenden soll näher auf den Liver-Maximum-Capacity-Test (LiMax-Test) als einen Vertreter der dynamischen Leberfunktionstests eingegangen werden.

Der atemgasbasierte **Liver-Maximum-Capacity-Test (LiMax-Test)** ist ein dynamischer Leberfunktionstest, der 2009 von Stockmann et al. (Humedics GmbH, Berlin, Deutschland), entwickelt wurde. Er basiert auf den Grundlagen klassischer ¹³C-Atemtests. Dabei wird dem Körper ein nicht-radioaktives ¹³C-Kohlenstoff-markiertes Substrat zugeführt, durch diesen verstoffwechselt und das dabei entstehende ¹³CO₂ als Indikator für die Leberfunktion in der Ausatemluft bestimmt (198). Atemtests mit ¹³C-markierten Substraten konnten als sichere Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion in der Klinik identifiziert werden (199, 200). Als Substrat dient bei dem LiMax-Test ¹³C-Methacetin, welches leberspezifisch durch das p450 Isoenzym Cyp1A2 zu Acetaminophen (Paracetamol) und ¹³CO₂ verstoffwechselt wird (201). Das entstehende ¹³CO₂ wird nachfolgend über die Lunge abgeatmet und das Verhältnis von ¹³CO₂/¹²CO₂ über die Ausatemluft gemessen, hieraus errechnet sich der sog. LiMax-Wert (siehe Abb. 4) (202).

Das bettseitige Testverfahren wird aktuell größtenteils in der Leberchirurgie angewandt (203). Es konnte gezeigt werden, dass die Resektion eines prozentualen Anteils funktionellen Lebergewebes den äquivalenten Abfall der zuvor gemessenen Leberfunktion nach sich zieht. Der LiMax-Wert konnte somit u.a. als Surrogatparameter für die postoperative Leberfunktion bestätigt werden. Von Stockmann et al. wurde ein Wert von >315 µg/kg/h als normwertig beschrieben. Werte <140 µg/kg/h wurden als pathologisch angesehen. Mithilfe des durch die Autoren postulierten Algorithmus kann eine Entscheidung getroffen werden, ob eine operative Therapie mit Leberteilresektion möglich ist (vergleiche Abb. 5) (198, 203).

Neben dieser präoperativen Bewertung vor Leberteilresektionen konnte der Test seine Wertigkeit auch für die Prognose nach Lebertransplantation und die Prognose bei Sepsis beweisen (204, 205). Es konnte gezeigt werden, dass der LiMax-Test unabhängig von Alter, Geschlecht und Gewicht die Leberfunktion misst (198, 206).

$$\text{LiMax} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} * \text{standard } ^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2 \text{ ratio} * \text{CO}_2 \text{ production} * \text{molar mass } (^{13}\text{C} - \text{methacetin})}{\text{body weight}}$$

Abbildung 5: LiMax-Formel

Aus Jara et al. (207)

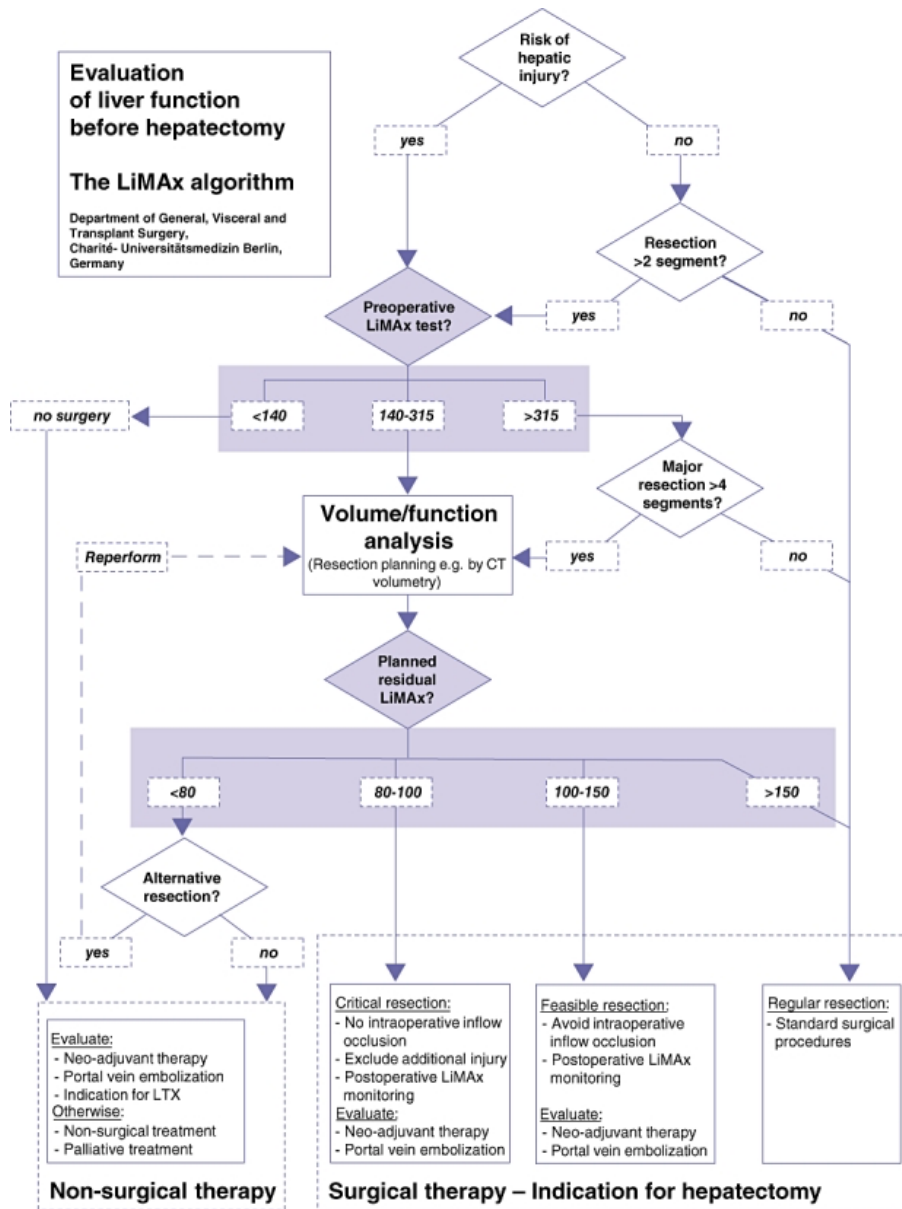


Abbildung 6: LiMAx-Algorithmus

Aus Stockmann et al. (203)

3 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der Arbeit war es, die MHE-Diagnostik innerhalb eines definierten Patientenkollektivs mit Leberzellkarzinom unter TACE-Therapie prospektiv zu evaluieren und mit der Leberfunktion zu vergleichen. Folgende Fragen sollten unter Berücksichtigung verschiedener Gesichtspunkte beantwortet werden:

- Ermittlung der MHE-Prävalenz im Studienkollektiv sowie Analyse der MHE im Studienverlauf: Besteht nach Transarterieller Chemoembolisation eine messbare Änderung in der MHE-Diagnostik?
- Analyse der Leberfunktion und des Verlaufes der Leberfunktion im Studienverlauf: Besteht nach Transarterieller Chemoembolisation eine messbare Änderung der Leberfunktion?
- Korrelations- und Subgruppenanalyse von Leberfunktion und MHE-Diagnostik: Bestehen Unterschiede oder Zusammenhänge zwischen bestimmten Parametern, welche sich ableiten lassen?
- Überlebenszeitanalyse im Studienkollektiv: Lassen sich Unterschiede der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne MHE ermitteln?

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische, prospektive, nicht-randomisierte, diagnostische Beobachtungsstudie. Durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Mainz wurde die Studie zuvor unter der Studiennummer 837.242.17 [11076] genehmigt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die HCC-Ambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Die Therapie der Patienten wurde nicht durch die Untersuchungen und Ergebnisse der Studie beeinflusst.

4.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Dezember 2017 bis Mai 2022 wurden insgesamt 29 Patienten eingeschlossen, welche sich nach Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards der Universitätsmedizin Mainz in der Behandlung eines Hepatozellulären Karzinoms mit TACE befanden. Die Patienten wurden bis zum 15.05.2024 nachverfolgt.

4.1.2 Einschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten mit HCC im BCLC-Stadium A oder B, die nach Beschluss eines multidisziplinären Tumorboards mittels TACE behandelt werden sollten
- 18 Jahre alt oder älter
- ECOG PS 0-1
- Leberfunktion CP-Score von A oder B
- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten
- Unterschriebene Einverständniserklärung

4.1.3 Ausschlusskriterien

- Bekannte Allergie/Unverträglichkeit gegenüber Methacetin oder Paracetamol
- Vorherige transarterielle Therapie mit TACE oder Radioembolisation
- Onkologische Behandlung in den letzten vier Wochen vor der ersten TACE-Behandlung (z.B. Leberchirurgie, lokale Ablation mittels Radiofrequenzablation, perkutane Ethanolinjektion, Mikrowellenablation, irreversible Elektroporation)
- Vorherige oder gleichzeitige Therapie mit Sorafenib
- Schwangerschaft
- Alter unter 18 Jahren
- Patienten mit schwerer Begleiterkrankung (chronisches Nierenversagen mit Dialyseindikation, schwere Herzinsuffizienz NYHA >II, schwere COPD GOLD >II)
- Psychiatrische Erkrankung

4.1.4 Studienabbruch

Ein Studienabbruch ergab sich bei Unverträglichkeit (z. B. Allergie) gegenüber dem für den LiMAx-Test eingesetzten Methacetin oder bei zurückgezogenem Einverständnis. Darüber hinaus führte eine Änderung des Therapieregimes (bspw. Änderung auf Systemtherapie) zur Beendigung der Studie.

4.1.5 Studienablauf

Vor dem Einschluss wurden alle Patienten detailliert über den Verlauf der Studie informiert und über etwaige Risiken und den Nutzen der Studie aufgeklärt. Anschließend wurde ihre schriftliche Einwilligung zur Durchführung der Studie eingeholt. Die Zustimmung zur Teilnahme konnte jederzeit ohne Begründung zurückgezogen werden. Die studienbedingten Untersuchungen fanden ausschließlich im Rahmen der klinischen Routine statt (z. B. bei geplanten Terminen für Diagnostik oder Therapie sowie bei stationärem Aufenthalt).

Tabelle 7: Studienablauf

	Studieneinschluss/ Vor 1. TACE	Vor 2. TACE	Vor weiterer TACE
Anamnese	X	X	X
MHE-Diagnostik	X	X	X
Blutentnahme	X	X	X
LiMAx-Atemtest	X	X	-

4.2 Anamnese und klinische Untersuchung

Zu Beginn der Studie wurden die Probanden anamnestiziert und die Ätiologie der zugrundeliegenden Leberzirrhose erfasst. Zu jeder Untersuchung wurden das aktuelle Gewicht, aufgetretene Nebenwirkungen und aktuelle Medikation ermittelt. Traten Phasen von OHE im Rahmen des stationären Aufenthalts auf, wurden diese durch die behandelnden Ärzten diagnostiziert und nach West-Haven eingeteilt.

4.3 Leberfunktionsmessung

4.3.1 Laborparameter und Leberfunktionsscores

Am Untersuchungstag wurde den Patienten ein venöser Zugang für die nachfolgenden Diagnostik und die LiMAx-Messungen gelegt. Im Rahmen der Anlage erfolgte eine venöse Blutentnahme. Folgende Parameter wurden durch das Labor der Universitätsmedizin Mainz bestimmt und für die Studie dokumentiert:

- Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, CRP, Quick, INR, AFP

Aus den ermittelten Werten wurden sodann nachstehende Leberfunktionsscores errechnet:

- CP-Score, MELD-Score, MELD-Na-Score, ALBI-Score

4.3.2 Maximum Liver Function Capacity Test

Der LiMAx-Test ist ein dynamischer Leberfunktionstest. Er wurde erstmals 2009 von Stockmann et al. beschrieben. Das grundlegende Prinzip basiert auf der enzymatischen Umwandlung eines ^{13}C -markierten Substrats in einen Metaboliten und $^{13}\text{CO}_2$ (119). Vergleiche hierzu auch die Beschreibung des Liver-Maximum-Capacity-Test unter Kapitel 2.2.5 und Abbildung 7.

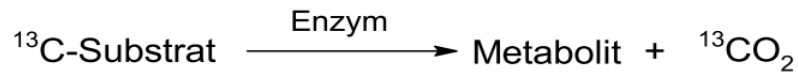


Abbildung 7: LiMax-Reaktionsgleichung

Aus Stockmann et al. (119)

Durchführung des LiMax-Tests

Die Patienten erhielten zu Beginn einen möglichst großlumigen, peripheren Venenverweilkatheter (mindestens 20 Gauge) sowie eine spezielle Atemmaske, über die das Messgerät mit den Patienten verbunden wurde. Nach Anlegen der Atemmaske mussten vorhandene Luftleckagen behoben werden, um ein aussagekräftiges Testergebnis zu erzielen. Die Durchführung des Tests ist generell auch bei sauerstoffpflichtigen und beatmeten Patienten möglich. Um das Testergebnis nicht durch extern zugeführten Kohlenstoff zu beeinträchtigen, musste vor der Durchführung eine Nahrungskarenz von mindestens 3h eingehalten werden.

Nach der Eingabe von Alter, Größe und Gewicht wurde im ersten Schritt über 10 Minuten das Grundverhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ durch das Gerät ermittelt. Durch diesen Vorgang wurde die sogenannte Baseline bestimmt, auf welche sich das spätere Testergebnis und die Berechnung des LiMax-Wertes bezog. Anschließend wurde ein Bolus der Testsubstanz ^{13}C -Methacetin (Humedics GmbH, Berlin, Deutschland) gewichtsadaptiert in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht über den peripheren Venenkatheter appliziert. Der Bolus musste innerhalb von 30 Sekunden verabreicht werden und der Katheter wurde danach mit 20ml 0,9% Kochsalzlösung gespült.

Durch die gewählte Testdosis werden nur geringe Mengen Paracetamol gebildet, dabei ist nicht mit einem hepatotoxischen Effekt zu rechnen (208). Das Methacetin erreicht über den Blutkreislauf die Leber, welche es verstoffwechselt. Über den Zwischenschritt ^{13}C -Formaldehyd entsteht $^{13}\text{CO}_2$, welches dann über die Lunge abgeatmet wird. Die Ausatemluft gelangt schließlich über die Atemmaske in das Messgerät (Humedics, Berlin, Deutschland), das mit Hilfe von Infrarotspektroskopie die Konzentration von $^{13}\text{CO}_2$ bestimmt (siehe Abb. 8). Im nachfolgenden Zeitraum von 60 Minuten wird kontinuierlich die $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration ermittelt. Die Differenz aus Baseline und maximal ermittelter $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration ergibt die sogenannte DOB, „Delta over Baseline“. Aus dieser wird nachfolgend der LiMax-Wert durch das Messgerät berechnet. Der LiMax-Wert gibt damit die größtmögliche Umsatzrate des Cytochroms CYP1A2 wieder. Diese repräsentiert die aktuelle, maximale Leberfunktionskapazität (119). Dabei stellen Werte von $>315\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ eine normale Leberfunktion dar (198, 208).

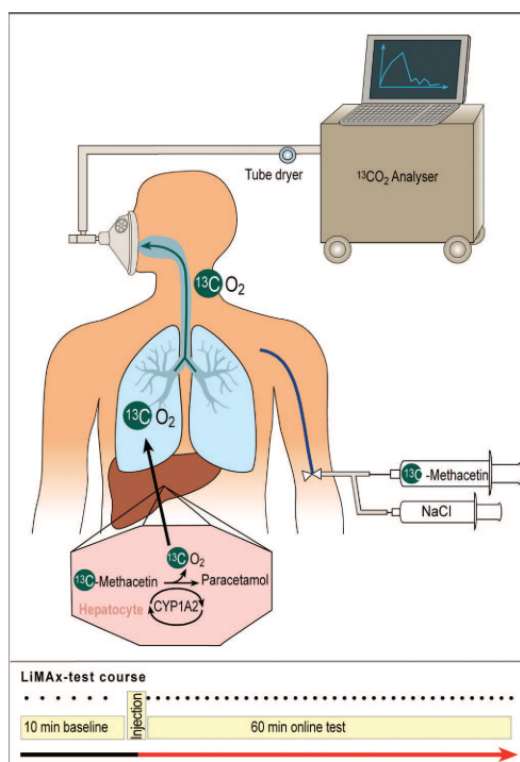


Abbildung 8: Aufbau des LiMAX-Tests

Aus Stockmann et al. (198)

4.4 Screening auf Minimale Hepatische Enzephalopathie

Vor der Durchführung jedes einzelnen TACE-Eingriffes erfolgte bei den Patienten das Screening auf MHE. Hierfür wurden die Patienten anhand des PSE-Tests, der CFF-Bestimmung und des ANT evaluiert.

4.4.1 Portosystemische Enzephalopathie Syndrom Test

Die Durchführung des PSE erfolgte durch geschultes Personal in einem ruhigen Untersuchungszimmer. Die Anleitung der Patienten erfolgte durch einen standardisierten Anweisungstext. Durch vier verfügbare Testversionen wurde ein Lerneffekt bei wiederholter Testung vermieden (68, 209). Die jeweiligen Tests werden im Folgenden vorgestellt:

Zahlen-Symbol-Test: Im ersten Test erhielten die Patienten eine Zuordnung von neun Zahlen-Symbolen-Paaren. Diese setzten sich aus den Ziffern eins bis neun und geometrischen Symbolen zusammen (Abb. 9). Die Aufgabe bestand darin, den danach folgenden Zahlenreihen die jeweils korrespondierenden Symbole zuzuordnen. Zunächst wurde eine Übungsreihe bearbeitet und die Patienten wurden auf etwaige Fehler aufmerksam gemacht. Im folgenden Test mussten innerhalb von 120 Sekunden vier Zeilen mit jeweils zwanzig Zahlen bearbeitet werden. Die Anzahl der korrekt zugeordneten Zahlen-Symbole-Paare stellte das Testergebnis dar.

Zahlen-Verbinden-Test A: Der ZVA ist aus den willkürlich angeordneten Zahlen 1 bis 25 aufgebaut. Das Ziel ist es, die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge auf dem kürzesten Weg zu verbinden (Abb. 10). Auch hier durfte zunächst ein Übungsblatt bearbeitet werden. Im eigentlichen Test wurde die benötigte Zeit für die Bearbeitung des Testblattes gestoppt und stellte das Testkriterium dar. Wenn Fehler in der Durchführung auffielen, wurden die

Patienten auf diese aufmerksam gemacht und die Korrekturzeit floss zusätzlich in die Bearbeitungszeit mit ein.

Zahlen-Verbinden-Test B: Eine Erweiterung zum ZVA stellt der ZVB dar. Er erweitert das Testprinzip durch das Einführen von Buchstaben A bis L. Ziel ist es, Zahlen und Buchstaben alternierend in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Erneut wurde die benötigte Zeit erfasst, auf ein vorheriges Übungsblatt wurde hierbei verzichtet (Abb. 10).

Kreise-Punktieren-Test: Die Aufgabe des KP-Tests besteht darin, mit einem Stift vorgegebene Kreise mittig mit einem Punkt zu markieren. Diese sind auf dem Übungsblatt in zehn Zeilen mit jeweils zehn Kreisen angeordnet. Die Bearbeitung erfolgt dabei zwingend von links nach rechts und beginnend mit der ersten Zeile. Erneut erfolgte die Messung der benötigten Bearbeitungszeit in Sekunden. Dabei dienten die zwei ersten Zeilen mit Kreisen abermals der Übung. Der Test ermittelte hierbei ausschließlich die Psychomotorik der Patienten (Abb. 11).

Linien-Nachfahren-Test: Im letzten Testverfahren, dem LN-Test, wurden die räumlich-visuellen und visuell-motorischen Fähigkeiten der Probanden detektiert. Der LN-Test besteht aus einem Arbeitsblatt, auf welchem ein Weg, bestehend aus zwei parallelen Linien, abgebildet ist (Abb. 12). Aufgabe ist es, diesen Weg mit Hilfe eines Stifts in einer durchgängigen Linie zu durchfahren, ohne die Linien zu berühren oder gar zu „übertreten“. Anhand einer Bewertungsschablone werden anschließend Überschreitungen der Linien mit Fehlerpunkten bewertet. In die Bewertung fließen einerseits die summierten Fehlerpunkte ein, andererseits die benötigte Zeit. Aus beiden errechnet sich die Gesamtnote. Der Bewertungsfokus liegt hierbei zum einen auf der Bearbeitungsgeschwindigkeit und zum anderen auf der Bearbeitungsgenauigkeit. Den Patienten wurde ebenfalls ein Übungsblatt angeboten.

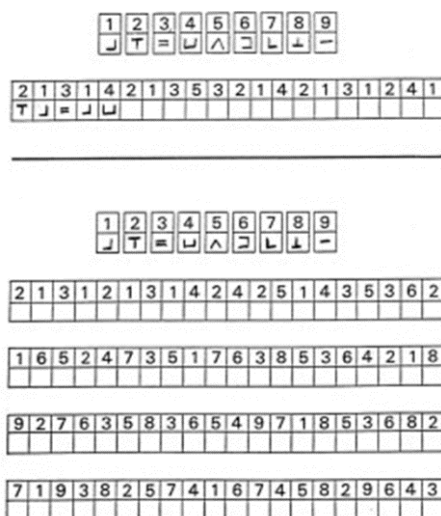


Abbildung 9: ZS-Test

Nach Weissenborn et al. (2)

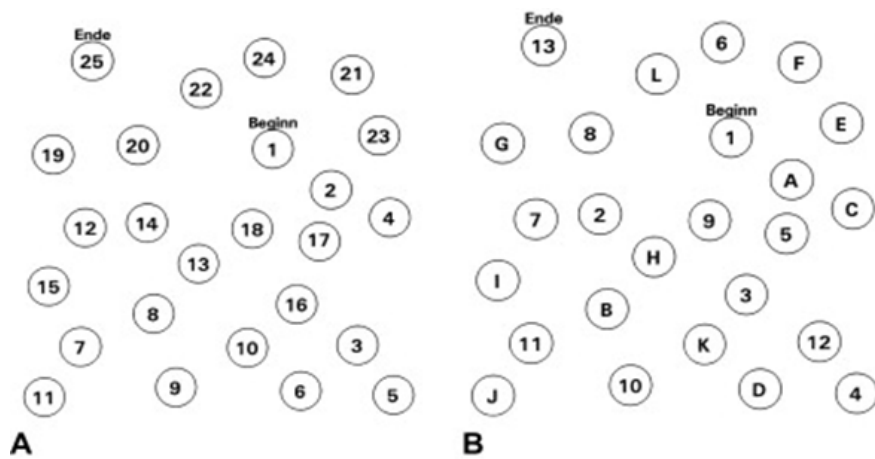
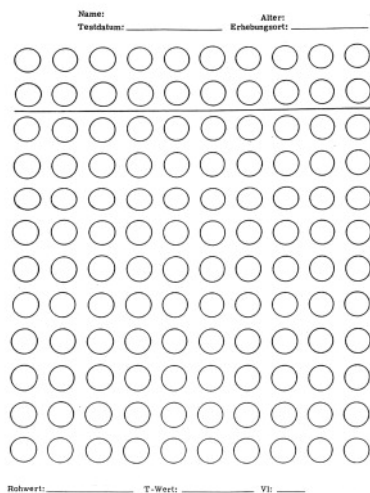


Abbildung 10: ZVA & ZVB

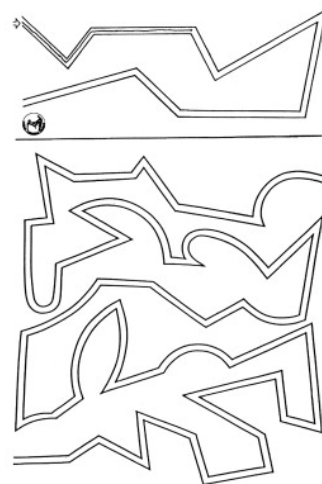
Nach Weissenborn et al. (2)



D

Abbildung 11: KP-Test

Nach Weissenborn et al. (2)



E

Abbildung 12: LN-Test

Nach Weissenborn et al. (2)

Auswertung: Es bestehen altersspezifische Normwerttabellen für die Ergebnisse der jeweiligen Aufgaben mit denen die Testergebnisse der Probanden verglichen wurden. Die Rohwertwerte (in Fehlerzahlen oder Sekunden) wurden in alterskorrigierte Wertpunkte (WP) umgewandelt. Insgesamt waren maximal +6 WP und minimal -18 WP erzielbar. Als pathologisch wurden Werte unterhalb von -4 WP erachtet. Um Lerneffekte bei wiederholter Bearbeitung der Tests auszuschließen, wurden vier unterschiedliche Testbögen ausgehändigt.

4.4.2 Flimmerfrequenz-Analyse

Für die Ermittlung der CFF wurde der HEPAtonorm Analyzer (R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg Deutschland) benutzt. Die Testdurchführung fand in abgedunkelter und ruhiger Umgebung statt. Durch eine LED-Lichtquelle mit definierter Helligkeit und Wellenlänge in Kombination mit einem konvex-konkaven Linsensystem wird den Patienten

durch intrafoveale Stimulation ein virtuelles Bild dargeboten. Der Lichtreiz, der mit einer Anfangsfrequenz von 60 Hz flimmert, wird von Patienten zunächst als Gleichlicht wahrgenommen. Die Frequenz erniedrigt sich im Folgenden zunehmend in Schritten von 0,1 Hz/s bis zu einer minimalen Frequenz von 25 Hz. Die Aufgabe besteht darin, den Übergang des dargebotenen Lichtpunktes vom Gleichlicht zu einem Flimmern zu erkennen. Das Registrieren des Übergangs wird mittels Knopfdruck mit einem Handschalter bestätigt. Die Frequenz, die den Patienten erstmals als Flimmern erscheint, wird als CFF definiert. Die Messung wurde nach einigen Einführungs- und Probeversuchen insgesamt fünfmal wiederholt und der Mittelwert aus diesen Messungen errechnet. Um die Genauigkeit der Messung zu gewährleisten, durfte die maximale Abweichung der Einzelmessungen 0,5 Hz nicht übersteigen. Die Messung dauerte selten länger als zehn Minuten. In Anlehnung an Kircheis et al. wurde eine CFF unter 39 Hz als pathologisch gewertet (65).

4.4.3 Animal-Naming-Test

Wie bereits beschrieben, bedarf die Diagnostik der MHE und HE spezifischer Tests, welche in der klinischen Routine oftmals aufgrund des Arbeitsaufwandes nicht durchgeführt werden. Vor diesem Hintergrund wurde 2017 durch Campagna et al. der einfach durchzuführende Animal-Naming-Test entwickelt. Die Patienten werden aufgefordert, innerhalb einer Zeitspanne von sechzig Sekunden eine möglichst hohe Anzahl von Tieren zu nennen. Dabei sind Mehrfachnennungen und bedeutungsgleiche Wörter, wie bspw. Rind – Kuh, zu vermeiden und werden nicht doppelt gewertet. Die Testdurchführung erfolgte ebenfalls in ruhiger Umgebung. Der Test wurde als Screeningtool entwickelt, dabei entsprechen fünfzehn oder mehr genannte Tiere einem normalen Testergebnis, zehn bis vierzehn Tiere sind MHE-verdächtig und weniger als zehn Tiere sprechen für eine OHE (13). Als einfach durchzuführendes Screening-Instrument für die MHE wurde der ANT für die Implementierung in Diagnosealgorithmen vorgeschlagen. Die Sensitivität für die Diagnostik der MHE wird je nach Testwert zwischen 70% und 89% angegeben (82, 83). Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Test noch nicht für den deutschen Sprachraum validiert.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software (Statistical Package for the Social Sciences, Version 29, IBM, München, Deutschland). Die Daten wurden als absolute Zahlen mit Prozenten bei nominalen Variablen und als Median mit Interquartilsbereich (IQB) bei metrischen Parametern dargestellt. Die statistischen Tests wurden anhand der Variablenverteilung durchgeführt. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov- sowie des Shapiro-Wilk-Tests wurden metrische Merkmale auf die Verteilung gemäß einer Gauß'schen Normalverteilung überprüft. Es zeigte sich, dass die wenigsten Variablen normalverteilt waren. Im Sinne einer einheitlichen Datenpräsentation und einer besseren Lesbarkeit wurde sich dafür entschieden, auch normalverteilte Daten mit Medianen in Kombination mit Interquartilsbereich zu präsentieren.

Zusammenhänge zwischen metrischen Variablen wurden anhand der Rangkorrelation nach Spearman analysiert. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Daten, erfolgte keine Korrelationsanalyse nach Bravais und Pearson. Dieses Vorgehen erfolgte analog für die Zusammenhangsanalyse von ordinalskalierten Variablen. Der Eta-Koeffizient wurde als Zusammenhangsmaß für nominale und metrische Variablen berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen zwei nominalen oder ordinalen Variablen zu bewerten, wurde der exakte Test nach Fisher benutzt. Der Chi-Quadrat-Test wurde aufgrund der geringen Stichprobenzahl (<50) nicht angewandt. Ebenso wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße davon abgesehen eine multivariate Regressionsanalyse durchzuführen.

Da bei den Patienten eine Mehrfachmessung der MHE sowie der Leberfunktion erfolgte, wurde die Zusammenhangs- sowie Unterschiedsanalyse jeweils für die Durchschnittswerte der Patienten durchgeführt.

Um Unterschiede der zentralen Tendenz (Median) eines ordinalen oder nicht-normalverteilten metrischen Merkmals bei zwei Patientenuntergruppen zu ermitteln, wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Bei mehr als zwei Untergruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test benutzt. Für die Analyse der Merkmalsverteilung von dichotomen Variablen (wie bspw. Aszites oder Varizen) wurde der Binomial-Test verwendet. Dabei wurde analysiert, ob die Symptommhäufigkeit in den unterschiedlichen Gruppen (MHE/ Non-MHE bzw. Prä/Post) der jeweils anderen entspricht.

Bei der longitudinalen Änderung von Merkmalen abhängiger Messungen, wie z. B. Prä-Post-Messungen (Mehrfachmessungen von Patienten), wurden für metrische Variablen der Wilcoxon-Test angewandt. Für ordinalskalierte Parameter wurde der Vorzeichentest und für dichotome Parameter der McNemar-Test verwendet. Hingegen wurde bei longitudinalen Änderungen über mehr als zwei Messungen hinweg der Friedman-Test benutzt.

Zusätzlich erfolgte die Analyse der Daten mittels einer Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Hierbei wurden die individuellen Ereigniswahrscheinlichkeiten durch eine entsprechende Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht. Zur Untersuchung von Unterschieden in Bezug auf das Überleben zwischen den Gruppen wurde der Log-Rank-Test angewendet.

Aufgrund des explorativen, hypothesengenerierenden Studiendesigns wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus, z. B. durch Bonferroni-Korrektur, verzichtet. Es muss darauf hingewiesen werden, dass durch die Anwendung des Multiplen Testens die Ergebnisse zufälliger Natur sein können und durch weitere gezielte Studien bestätigt werden müssen. In diesem Zusammenhang wurden „statistisch signifikante“ Testergebnisse ($p < 0,05$) vielmehr als statistisch relevant bezeichnet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum zwischen Dezember 2017 und Mai 2022 wurden 29 Patienten, die an einem HCC im BCLC-Stadium A oder B erkrankt waren und die nach Beschluss eines multidisziplinären Tumorboards mittels TACE behandelt werden sollten, in die Studie eingeschlossen. Von diesen 29 eingeschlossenen Patienten konnten die Daten von 23 ausgewertet werden. Für die statistische Auswertung konnten sechs Patienten aus den unten genannten Ursachen nicht einbezogen werden:

Tabelle 8: Ausschlussgründe der primär eingeschlossenen Patienten

Patientennummer	Ausschlussgrund
17001	Erfassung der MHE-Diagnostik erst ab Pat 19001 begonnen
18001	s. o.
18002	s. o.
20003	Keine MHE-Diagnostik möglich, aufgrund von Sprachbarriere
20006	Keine MHE-Diagnostik möglich aufgrund von Sprachbarriere
20007	Keine Erfassung der MHE-Diagnostik

Ein Großteil der Patienten (n =18; 78,3%) war männlich, der Altersmedian (IQR) der Patienten betrug bei Einschluss 70 Jahre (66/74). Bei der Mehrheit der Patienten (n=15; 65,2%) bestand eine Leberzirrhose äthyltoxischer Genese. Daneben wurden Hepatitis B (n=2; 8,7%) und die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (n=2; 8,7%) als zweithäufigste Genese aufgeführt. Bei zwei Patienten konnte die Ursache der Leberzirrhose nicht bestimmt werden und wurde dementsprechend als kryptogen klassifiziert. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten befand sich im BCLC-Stadium B (n=21; 91,3%), zwei Patienten befanden sich im Stadium A (8,7%). Die weiteren, ermittelten Merkmale des Studienkollektivs werden in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9: Charakteristika des Gesamtkollektivs bei Einschluss

Patienten	23
Grunderkrankung	
Alkohol*	15 (65,2%)
MASLD	2 (8,7%)
Hepatitis B	2 (8,7%)
Hepatitis C*	1 (4,3%)
AIH	1 (4,3%)
Other	2 (8,7%)
Geschlecht (m/w)	18 (78,3%) / 5 (21,7%)
Alter [Jahre]	69 (66 / 74)
Körpergröße [m]	1,77 (1,68 / 1,79)
Körpergewicht [kg]	81 (69,5 / 86)
BMI [kg/m ²]	26 (25,4 / 28,4)
BCLC-Stadium	
A	2 (8,7%)
B	21 (91,3%)
Herdanzahl	
1	1 (4,3%)
2	1 (4,3%)
3	3 (13%)
4	5 (21,7%)
>4	13 (56,5%)
Max. Herdgröße [cm]	3,8 (2,5 / 5,0)
Makrovaskuläre Infiltration	4 (17,4%)
Charlson-Comorbidity-Index	9 (7 / 11)
ECOG-Status	
0	7 (30,4%)
1	11 (47,8%)
2	5 (21,7%)
Dekompensationszeichen in Anamnese	
Aszites	5 (21,7%)
SBP	1 (4,3%)
HRS	3 (13%)
OHE	3 (13%)

Anmerkung: Daten dargestellt als Median mit Interquartilsbereich, oder Häufigkeiten mit Prozentangaben; MASLD - Metabolismus-assoziierte steatotische Lebererkrankung; AIH – Autoimmunhepatitis; BMI – Body Mass Index; ECOG -Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

*Pat. 20009 mit Alkohol sowie Hepatitis C als Auslöser

5.2 Ergebnisse zu Studienbeginn

5.2.1 Leberfunktionsparameter

Statische Leberfunktion: Die statische Leberfunktion wurde durch Blutentnahme am Untersuchungstag bestimmt. Die Laborabnahme fand überwiegend (86,9%) vor der weiteren Diagnostik mittels CT oder MRT bzw. des LiMAx-Testes statt. Die relevanten Laborparameter sind in Tab. 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Statische Leberfunktionsparameter des Kollektivs bei Einschluss

Anzahl	23
Statische Leberfunktion	
Bilirubin [mg/dL]	1,10 (0,70 / 1,94)
Albumin [g/L]	35,0 (31,0 / 38,0)
Quick [%]	81 (66 / 87)
INR	1,2 (1,1 / 1,3)

Anmerkung: Angabe mit Median und IQB

Prognosescores: Aus den erhobenen Laborparametern wurden nachfolgend Prognosescores berechnet (vgl. Tab. 11). Im Falle des CP-Scores flossen zusätzlich die Klinik der Patienten (Aszites & Hepatische Enzephalopathie) mit ein. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten befand sich im CP-Stadium A (69,6%). Die Patienten wiesen einen MELD-Score von 10 (7/13) Punkten im Median und einen ALBI-Score von -2,19 (-2,53/-1,79) auf, dementsprechend wiesen 73,9% der Patienten einen ALBI-Grad von 2 auf. Dies entspricht zusammenfassend einer gering bis moderat reduzierten Leberfunktion.

Tabelle 11: Leberfunktionsscores des Kollektivs bei Einschluss

Anzahl	23
CP Stadium A	16 (69,6%)
CP Stadium B	7 (30,4%)
Child-Pugh-Punkte	6 (5/7)
MELD-Score	10 (7/13)
MELD-Na-Score	11 (8/14)
Albi-Grad	
1	4 (17,4%)
2	17 (73,9%)
3	2 (8,7%)
ALBI-Score	-2,19 (-2,53/-1,79)

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen

Dynamische Leberfunktion: Bei 22 von 23 Patienten konnte mithilfe des dynamischen Leberfunktionstests LiMAx die aktuelle dynamische Leberfunktion beurteilt werden. Aufgrund eines Gerätedefektes musste auf die Messung eines Patienten zu Beginn verzichtet werden. Das mediane Ergebnis betrug 276 µg/kg/h (169/402). Der mediane LiMAx-Wert lag somit unter dem, von Stockmann et al. postulierten, physiologischen Wert von >315 µg/kg/h.

Klinische Zeichen der Dekompensation: Bei 26% der eingeschlossenen Patienten (n=6) wurde Aszites als Zeichen der fortgeschrittenen Lebererkrankung diagnostiziert. Bei 21 Patienten lag zum Auswertungszeitpunkt die Diagnostik auf Ösophagusvarizen vor, in 39,1% (n=9) der Patientenfälle konnten diese nachgewiesen werden (vgl. Tab. 12).

Tabelle 12: Klinische Dekompensationszeichen des Kollektivs bei Einschluss

Anzahl	23
Aszites in der Bildgebung	6 (26,1%)
Ösophagusvarizen	9 (39,1%) *
Pfortaderthrombose	3 (13%)

Anmerkung: kategoriale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen, * Diagnostik auf Ösophagusvarizen bei 21 Patienten vorliegend

5.2.2 MHE-Diagnostik

PSE: Der Gesamtscore des PSE betrug für die erste Messung im Median -4 (7/0). Bei 43,5% der Patienten (n=10) wurde ein Score kleiner -4 ermittelt und somit die Diagnose einer MHE gestellt (vgl. Tab. 13).

Tabelle 13: MHE-Diagnostik bei erstmaliger Messung

PSE	Gesamtscore	Einzelscores					
		NCT-A	NCT-B	ZST	KP	LN-Zeit	LN-Fehler
	-4(-7/0)	-1(-1/0)	0(-1/0)	-1(-2/0)	-2(-2/0)	0(-1/0)	0(0/1)
CFF [Hz]*	48,7 (39,1/54,1)						
ANT	17(15/20)						

Anmerkung: n=23; *n=19 für CFF-Diagnostik

CFF: Aufgrund eines Gerätedefektes konnte bei lediglich neunzehn Patienten die CFF-Analyse zu Studienbeginn erfolgen. Die mediane CFF betrug 48,7 Hz (39,1/54,1), bei einem Cut-Off-Wert von <39 Hz ergab sich anhand der CFF-Testung bei zwei von neunzehn Patienten (10,5%) die Diagnose der MHE.

ANT: Die mediane Anzahl an Tieren, welche die Patienten innerhalb einer Minute aufzählen konnten, betrug 17 (15/20). Dementsprechend ergab sich anhand des Screeningtests bei fünf Patienten (21,7%) der Verdacht einer MHE. Es fanden sich keine Patienten mit einem Testergebnis <10 Tieren und somit keine Probanden mit dem Verdacht auf eine OHE.

Multidimensionales Defizit: Die Diagnose der MHE wurde in Anlehnung an die AASLD/EASL Practice Guidelines durch ein pathologisches Testergebnis des PSE und/oder der CFF gestellt. Um die Patienten weiter zu differenzieren, wurde in der Studie die Unterscheidung zwischen einem pathologischen Test und der Kombination aus zwei pathologischen Tests, einem sog. „multimodalen Defizit“, getroffen. Aufgrund der fehlenden Werte der CFF für vier Patienten, konnte die Diagnose MHE anhand der Kombination von PSE und CFF hier nicht bewertet werden. Gleiches gilt für das Multidimensionale Defizit, welches die CFF umfasst. Somit konnten neunzehn Patienten für die Analyse ausgewertet werden (vgl. Tab. 14).

Tabelle 14: MHE-Diagnostik im Vergleich

MHE-Diagnose gestellt durch:	Messung bei Studienbeginn	Bezugsmenge Patienten
CFF oder PSE	10 (50%)	20
PSE	10 (43,5%)	23
CFF*	2 (10,5%)	19
ANT	5 (21,7%)	23
Multidimensionales Defizit*		
Kein Test pathologisch	10 (52,6%)	19
Ein Test pathologisch	7 (36,8%)	
Beide Tests pathologisch	2 (10,5%)	
OHE	1 (4,3%)	23

Anmerkung: Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen, 4 Patienten ohne CFF-Messung aufgrund eines Gerätedefektes

Der PSE-Test wird in der Literatur oft als Referenzstandard für neu entwickelte diagnostische Tests benutzt. In dieser Arbeit wurde im Hinblick darauf die diagnostische Wertigkeit der weiteren Test- bzw. Screeningverfahren nach dem ersten Testtag analysiert. Dabei zeigte sich für die CFF-Analyse eine Sensitivität von 22,2% und Spezifität von 100% für die MHE (siehe Tab. 15). Der ANT zeigte eine Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 100% (vgl. Tab. 16). Die MHE-Diagnostik ergab bei dem einzigen Patienten, bei welchem im nachfolgenden Klinikaufenthalt eine OHE diagnostiziert wurde, ein pathologisches Ergebnis des PSE sowie der CFF-Messung. Der ANT zeigte jedoch keine Auffälligkeiten.

Tabelle 15: MHE-Diagnostik mittels CFF

		PSE-Ergebnis		
		MHE	Non-MHE	Gesamt
CFF-Ergebnis	MHE	2	0	2
	Non-MHE	7	10	17
	Gesamt	9	10	19
		Sensitivität 2/9= 22,2%	Spezifität 10/10= 100%	

Anmerkung: n =19 bei 4 fehlenden CFF-Werten aufgrund eines Defektes der Flickerbrille

Tabelle 16: MHE-Diagnostik mittels ANT

		PSE-Ergebnis		
		MHE	Non-MHE	Gesamt
ANT-Ergebnis	MHE	5	0	7
	Non-MHE	5	13	16
	Gesamt	10	13	23
		Sensitivität 5/10= 50%	Spezifität 13/13= 100%	

5.3 Korrelationsanalyse

Eine bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman wurde für die metrischen nicht-normalverteilten Variablen angewandt (Tab. 17). Da es sich bei den gemessenen Daten um eine verbundene Stichprobe handelt, erfolgte die Korrelationsanalyse jeweils für die Durchschnittswerte aller Messungen der Patienten im Studienverlauf, um eine Verzerrung durch Mehrfachmessungen einzelner Probanden auszuschließen. Ein Korrelationskoeffizient von $r=0,10$ entspricht dabei einem schwachen Effekt, $r=0,30$ einem mittleren Effekt und ein $r=0,50$ einem starken Effekt. Es konnte eine starke inverse Korrelation des PSE-Scores und der Prognose-Scores gezeigt werden. Die Korrelationskoeffizienten für jeden einzelnen Score befanden sich im Bereich von $-0,50$ ($p<0,05$ mit Ausnahme CP). Daneben zeigte Albumin mit $0,72$ ($p=0,001$) den größten Korrelationskoeffizienten in Bezug auf die MHE-Diagnostik mittels PSE. Der LiMAx-Test beschrieb mit $r=0,38$ ein mittleres Zusammenhangsmaß, blieb dabei jedoch oberhalb des Signifikanzniveaus. Die klinischen Symptome der Leberzirrhose zeigten nach Analyse der Eta-Koeffizienten keinen statistisch relevanten Zusammenhang. Für die Leberfunktion und die MHE-Diagnostik mittels CFF und ANT ergab sich kein statistisch relevanter Zusammenhang. Ausnahme hiervon bildete Albumin und die CFF-Messung ($r=0,43$; $p=0,046$).

Tabelle 17: Korrelation der Leberfunktion und MHE-Diagnostik im Durchschnitt

	PSE-Score	CFF	ANT
Stat. Leberfunktion			
Bilirubin	-0,24 (0,279)	-0,08 (0,709)	0,17 (0,453)
Albumin	0,72 (0,001)*	0,43 (0,046)*	0,28 (0,195)
Quick	0,22 (0,320)	-0,36 (0,100)	-0,01 (0,982)
INR	-0,36 (0,087)	0,26 (0,244)	-0,07 (0,756)
Prognose- Scores			
Child-Pugh-Stadium	-0,41 (0,055)	-0,28 (0,214)	-0,19 (0,376)
Child-Pugh-Punkte	-0,56 (0,006)*	-0,13 (0,566)	-0,17 (0,440)
MELD-Score	-0,47 (0,024)*	0,29 (0,183)	-0,08 (0,712)
MELD-Na-Score	-0,48 (0,020)*	0,30 (0,177)	-0,003 (0,988)
ALBI-Grad	-0,61 (0,002)*	-0,13 (0,565)	0,052 (0,813)
ALBI-Score	-0,61 (0,002)*	-0,27 (0,219)	-0,13 (0,561)
Dynamische Leberfunktion			
LiMAx	0,38 (0,085)	0,33 (0,887)	0,04 (0,872)
Klinische Symptome			
Aszites	0,242 (0,265)	0,141 (0,532)	0,044 (0,842)
Varizen	0,168 (0,442)	0,043 (0,849)	0,099 (0,653)
Pfortaderthrombose	0,051 (0,818)	0,357 (0,103)	0,075 (0,734)

Anmerkung: Korrelationsanalyse nach Spearman; Angabe des Korrelationskoeffizienten r sowie p -Wert in Klammern; Berechnung des Eta-Koeffizienten für klinische Symptome

5.4 Subgruppenanalyse

5.4.1 Subgruppenanalyse nach MHE-Diagnostik

Die verschiedenen diagnostischen Tests ergaben im Patientenkollektiv eine Prävalenz der MHE zwischen 10,5% (CFF) und 50,0% (Kombination PSE & CFF). Anhand der diagnostischen Instrumente wurden Subgruppen (Non-MHE und MHE) erstellt und hinsichtlich der Leberfunktion analysiert. Durch einen zeitweisen Defekt der Flickerbrille entstanden Lücken im Bereich der CFF-Datensätze. Zur Sicherstellung einer robusten Auswertung wurden aus diesem Grund für die Subgruppenanalyse die Durchschnittswerte aller Messungen der Patienten verwendet. Hierdurch konnte eine Analyse mit einheitlicher Gruppengröße gewährleistet werden.

MHE nach PSE

Nach Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-Tests zeigten Patienten mit MHE reduzierte Leberfunktionswerte im Bereich der statischen und dynamischen Leberfunktion sowie bei der Abbildung durch die prognostischen Scores (Tab. 18). Dieser statistisch relevante Unterschied präsentierte sich in allen Leberfunktionsscores. Im Falle des CP-Stadiums und des ALBI-Grades bildete sich ein statistisch relevantes Ergebnis erst nach differenzierter Analyse der CP-Punkte bzw. des ALBI-Scores ab. Ebenso zeigten alle statischen Laborwerte eine reduzierte Leberfunktion, wobei sich einzig das Serumbilirubin und der Quick-Wert mit einem $p > 0,05$ nicht unterhalb des Signifikanzniveaus darstellten. Daneben wurden in der MHE-Gruppe bei einem größeren Anteil der Patienten Aszites ($n=5$; 50%) und Ösophagusvarizen ($n=7$; 70%) festgestellt.

Tabelle 18: Analyse der Leberfunktionsparameter nach PSE (MHE: PSE < -4) im Durchschnitt

Anzahl	No - MHE 13	MHE 10	p-Wert
Dyn. Leberfunktion			
LiMAx [$\mu\text{g/kg/h}$]	285 (196/395)	197 (125/417)	0,283
Leberfunktionsscores			
Child-Pugh-Stadium			
A	11 (84,6%)	6 (60%)	0,313
B	2 (15,4%)	3 (30%)	
C	0 (0%)	1 (10%)	
Child-Pugh-Punkte	6 (5/6)	6 (6/8)	0,021*
MELD-Score	10 (8/12)	14 (10/16)	0,015*
MELD-Na-Score	12 (9/14)	14 (12/17)	0,049*
ALBI-Grad			
1	4 (30,8%)	0 (0%)	0,066
2	8 (61,5%)	8 (80%)	
3	1 (7,7%)	2 (20%)	
ALBI-Score	-2,28 (-2,67/-1,87)	-1,73 (-2,07/-1,34)	0,026*
Stat. Leberfunktion			
Bilirubin [mg/dl]	0,9 (0,7/1,5)	1,7 (1,0/3,2)	0,257
Albumin [g/L]	34 (31/40)	30 (29/33)	0,018*
Quick [%]	76 (64/93)	70 (59/79)	0,186
INR	1,2 (1,1/1,3)	1,3 (1,3/1,7)	0,036*
Klinik			
Aszites	2 (23%)	5 (50%)	0,057
Ösophagusvarizen	6 (46,2%)	7 (70%)	0,117
Pfortaderthrombose	3 (23,1%)	2 (20%)	0,586

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-Tests, sowie Binomial-Tests bei dichotomen Variablen

MHE nach CFF

Die CFF-Diagnostik identifizierte im Durchschnitt aller Patientenmessungen mit n=3 zwar mehr Patienten mit einer MHE als zu Studienbeginn (n=2), nichtsdestotrotz bildete sich eine sehr kleine MHE-Gruppe. Bezüglich der Leberfunktion der zwei Gruppen zeigte sich ein heterogenes Bild. Der Median des LiMAx attestierte der MHE-Gruppe mit 154 µg/kg/h (60/726) eine reduzierte Leberfunktion im Vergleich zur Non-MHE-Gruppe. Gleiches gilt für den erhöhten ALBI-Score, für das erhöhte Bilirubin, für das reduzierte Albumin sowie für den Anteil an Aszites und Ösophagusvarizen. Alle wiesen auf eine reduzierte Leberfunktion der MHE-Gruppe hin. Dieser Unterschied konnte allerdings durch keinen einzigen p-Wert <0,05 als statistisch relevant beschrieben werden. Die gegensätzliche Tendenz wurde jedoch durch den MELD-(Na-)Score und den Quick-Wert beschrieben, ebenso ohne statistische Relevanz. In den Bereichen INR und CP-Score wurde kein Unterschied festgestellt (Tab. 19).

Tabelle 19: Leberfunktionsparameter nach CFF (MHE: <39Hz) im Durchschnitt

	No - MHE	MHE	p-Wert
Anzahl	19	3	
Dyn. Leberfunktion			
LiMAx [µg/kg/h]	272 (157/402) 18	154 (60/726)	0,600
Leberfunktionsscores			
Child-Pugh-Stadium			
A	15 (78,9%)	2 (66,7%)	
B	4 (21,1%)	0 (0%)	0,651
C	0 (0%)	1 (33%)	
Child-Pugh-Punkte	6(5/6)	6(5/12)	0,857
MELD-Score	12 (9/14)	10 (7/21)	0,929
MELD-Na-Score	13 (11/15)	12 (7/21)	1,000
ALBI-Grad			
1	3 (15,8%)	1 (33,3%)	
2	14 (73,7%)	1 (33,3%)	0,907
3	2 (10,5%)	1 (33,3%)	
ALBI-Score	-2,07 (-2,34/-1,82)	-1,62 (-2,69/-1,62)	0,523
Stat. Leberfunktion			
Bilirubin [mg/dl]	1,1 (0,7/2,1)	1,3 (0,5/4,1)	1,000
Albumin [g/L]	33 (30/37)	30 (17/39)	0,408
Quick [%]	73 (63/80)	76 (39/91)	0,857
INR	1,3 (1,2/1,3)	1,3 (1,1/1,9)	0,651
Klinik			
Aszites	5 (26,3%)	2 (66,7%)	0,171
Ösophagusvarizen	10 (52,6%)	2 (66,7%)	0,539
Pfortaderthrombose	2 (10,5%)	2 (66,7%)	0,028*

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-Tests, sowie Binomial-Tests bei dichotomen Variablen

MHE nach PSE und/ oder CFF

Es wurde zudem die MHE-Einteilung, angelehnt an die AASLD/EASL-Practice-Guidelines, nach PSE und bzw. oder CFF getroffen (vgl. Tab. 20). Nach dieser Einteilung zeigte sich eine annähernd identische Gruppen- und Variablenverteilung wie bei der zuvor getroffenen Gruppeneinteilung nach reinem PSE-Ergebnis. Im Vergleich zur vorherigen Gruppeneinteilung wechselten zwei Patientinnen die Gruppenzuteilung, was zu diskreten Änderungen der Gruppenmerkmale führte. In den Gruppen bestand zusammenfassend ein vergleichbares Ergebnis in Bezug auf die Leberfunktion, gleichwohl bildeten sich weniger Variablen mit einem $p < 0,05$ unterhalb des Signifikanzniveaus ab.

Tabelle 20: Leberfunktionsparameter nach PSE und/oder CFF (MHE: PSE < -4 oder CFF < 39 Hz) im Durchschnitt

Anzahl	No-MHE 13	MHE 10	p-Wert
Dyn. Leberfunktion			
LiMAx [$\mu\text{g/kg/h}$]	285 (196/395)	197 (125/417)	0,291
Leberfunktionsscores			
Child-Pugh-Stadium			
A	11 (84,6%)	6 (60%)	0,313
B	2 (15,4%)	3 (30%)	
C	0 (0%)	1 (10%)	
Child-Pugh-Punkte	6 (5/6)	6 (6/8)	0,064
MELD-Score	12 (9/12)	14 (10/16)	0,080
MELD-Na-Score	12 (10/14)	15 (11/17)	0,237
ALBI-Grad			
1	3 (23,1%)	1 (10%)	0,284
2	9 (69,2%)	7 (70%)	
3	1 (7,7%)	2 (20%)	
ALBI-Score	-2,28 (-2,57/-1,87)	-1,73 (-2,07/-1,34)	0,047*
Stat. Leberfunktion			
Bilirubin [mg/dl]	1,1 (0,7/1,5)	1,7 (0,6/3,2)	0,554
Albumin [g/L]	34 (31/39)	30 (29/33)	0,029*
Quick [%]	73 (63/91)	74,5 (59/79)	0,709
INR	1,2 (1,1/1,4)	1,3 (1,2/1,5)	0,282
Klinik			
Aszites	1 (8,3%)	4 (40%)	0,003*
Ösophagusvarizen	6 (46,2%)	6 (60%)	0,334
Pfortaderthrombose	2 (15,4%)	2 (20%)	0,414

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-Tests, sowie Binomial-Tests bei dichotomen Variablen

MHE nach ANT

Anhand der ANT-Unterteilung in MHE und Non-MHE wurden im Durchschnitt aller Patientenmessungen lediglich drei Patienten der MHE-Gruppe zugeordnet. Es zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied der Ergebnisse der Leberfunktionsdiagnostik in den einzelnen Gruppen (vgl. Tab. 21).

Tabelle 21: Leberfunktionsparameter nach ANT (MHE: ANT ≤ 15) im Durchschnitt

Anzahl	No - MHE 20	MHE 3	p-Wert
Dyn. Leberfunktion			
LiMAx [µg/kg/h]	261 (154/401)	236 (158/464)	0,811
Leberfunktionsscores			
Child-Pugh-Stadium			
A	15 (75%)	2 (66,7%)	
B	4 (20%)	1 (33,3%)	0,812
C	1 (5%)	0 (0%)	
Child-Pugh Punkte	6 (5/7)	6 (6/6)	0,436
MELD-Score	12 (9/14)	10 (9/10)	0,963
MELD-Na-Score	13 (10/16)	11 (11/12)	0,680
ALBI-Grad			
1	4 (20%)	0 (0%)	
2	13 (65%)	3 (100%)	0,866
3	3 (15%)	0 (0%)	
ALBI-Score	-2,06 (-2,44/-1,62)	-1,83 (-2,14/-1,43)	0,465
Stat. Leberfunktion			
Bilirubin [mg/dl]	1,2 (0,7/2,5)	1,1(0,5/2,9)	0,714
Albumin [g/L]	33 (30/38)	30 (30/31)	0,198
Quick [%]	73 (63/86)	79 (61/80)	0,784
INR	1,3 (1,1/1,4)	1,3 (1,2/1,4)	0,675
Klinik			
Aszites	7 (35%)	1 (33,3%)	0,718
Ösophagusvarizen	12 (60%)	1 (33,3%)	0,352
Pfortaderthrombose	5 (25%)	0 (0%)	0,422

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-Tests, sowie Binomial-Tests bei dichotomen Variablen

Multidimensionales Defizit

Nach der Gruppenaufteilung in jeweils 2 Gruppen erfolgte im nächsten Schritt die Aufteilung in nun 3 Subgruppen gemäß der zuvor getroffenen Einteilung des multidimensionalen Defizits. Dies definierte sich durch die Ergebnisse der CFF-Messung und des PSE-Tests. Hierbei wurde die Unterscheidung zwischen „kein Test pathologisch“, „ein Test pathologisch“ (egal ob CFF oder PSE) und „beide Tests pathologisch“ getroffen. Zu bemerken ist hierbei, dass der Fall „ein Test pathologisch“ nur durch die PSE-Testung bedingt war. Die CFF-Messung war nie einzeln pathologisch, sondern ausschließlich in Kombination mit einem auffälligen PSE-Ergebnis. Die Einteilung zeigte eine schrittweise Abnahme der Leberfunktion in den Subgruppen. Bei Patienten ohne pathologischen Test wurde eine geringe Leberfunktionseinschränkung festgestellt. Bei Patienten mit einem pathologischen Test war die Leberfunktion stärker beeinträchtigt. Die größte Leberfunktionsstörung konnte bei Probanden mit zwei pathologischen Tests detektiert werden. Die geringste Leberfunktion zeigte sich bei den Patienten mit pathologischen CFF-Ergebnissen. Die Unterschiede der jeweiligen Testergebnisse blieben allerdings oberhalb des Signifikanzniveaus. Hierbei war zu beobachten, dass sich die Leberfunktion - unabhängig von der Messmethode - von der Non-MHE-Gruppe, über die MHE-Gruppe hin zur Multidimensionalen-Defizit-Gruppe sukzessive verschlechterte (vgl. hierzu Tab. 22). Dementsprechend wiesen Patienten mit pathologischen CFF-Werten die niedrigste Leberfunktion im Studienkollektiv auf.

Tabelle 22: Leberfunktionsparameter aufgeteilt nach MHE & CFF-Diagnostik im Durchschnitt

	Non-MHE (kein Test pathologisch)	MHE (ein Test positiv)	MHE - Multidimension. Defizit (PSE & CFF pathologisch)	p-Wert
Anzahl	14	7	2	
Dynamische Leberfunktion				
LiMAx [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	282 (204/385)	236 (141/464)	107 (61/154)	0,157
Leberfunktionsscores				
Child-Pugh-Stadium				
A	11 (81,8%)	5 (71,4%)	1 (50%)	0,495
B	3 (21,4%)	2 (28,6%)	0 (0%)	
C	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	
Child-Pugh-Punkte	6 (5/6)	6 (6/8)	9 (6/12)	0,288
MELD-Score	12 (9/12)	14 (9/15)	11 (10/21)	0,464
MELD-Na-Score	13 (10/15)	14 (11/15)	18 (12/24)	0,593
ALBI-Grad				
1	3 (21,4%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0,317
2	10 (71,4%)	5 (71,4%)	1 (50%)	
3	1 (7,1%)	1 (14,3%)	1 (50%)	
ALBI-Score	-2,25 (-2,52/-1,77)	-2,01 (-2,14/-1,43)	-0,94 (-1,62/-0,25)	0,101
Statische Leberfunktion				
Bilirubin [mg/dl]	1,1 (0,7/1,8)	1,1 (0,5/2,9)	2,7 (1,3/4,1)	0,502
Albumin [g/l]	34 (31/39)	31 (30/36)	24 (17/30)	0,084
Quick [%]	70 (63/90)	79 (66/80)	58 (39/76)	0,476
INR	1,3 (1,1/1,5)	1,3 (1,2/1,3)	1,6 (1,3/1,9)	0,379
Klinik der Dekompensation				
Aszites	3 (21,4%)	4 (57,1%)	1 (50%)	
Ösophagusvarizen	7 (50%)	4 (57,1%)	2 (100%)	
Pfortaderthrombose	3 (21,4%)	1 (14,3%)	2 (100%)	

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests

5.4.2 Subgruppenanalyse nach Leberfunktion

Die Studienpopulation wurde nach der Aufteilung mittels MHE-Diagnostik auch anhand gebräuchlicher Gruppenunterscheidungen nach ihrer Leberfunktion differenziert. Hierzu wurde die Kohorte sowohl nach CP-Status, nach ALBI-Grad als auch nach der von Stockmann et al. getroffenen LiMAx-Einteilung (Abb. 5) aufgeteilt. Patienten zeigten in der MHE-Testung bessere Ergebnisse, wenn sie sich in den Subgruppen der günstigeren Leberfunktion befanden.

Die Testergebnisse des PSE verschlechterten sich graduell mit der reduzierten Leberfunktion. Gleichsinnig stieg der Anteil der mittels PSE diagnostizierten MHE-Patienten in den Gruppen mit der verminderten Leberfunktion an (vgl. Tab. 23, 24, 25). Für diese Unterschiede ergab sich mit $p=0,110$, $p=0,057$ und $p=0,131$ kein statistisch relevantes Ergebnis. Auch für die MHE-Diagnostik mittels CFF und ANT ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse. Der Anteil an Patienten, bei denen sich ein multidimensionales Defizit zeigte, nahm in den einzelnen Gruppen mit reduzierter Leberfunktion zu. Der einzige Patient mit einer overtren HE befand sich jeweils in der Kategorie der schlechtesten Leberfunktion (CP C; ALBI 3; LiMAx $<140 \mu\text{g/kg/h}$)

Tabelle 23: MHE-Ergebnisse aufgeteilt nach Child-Pugh-Stadium im Durchschnitt

	CP A	CP B	CP C	p-Wert
Anzahl	17	5	1	
PSE				
MHE nach PSE	6 (35,3%)	3 (60%)	1 (100%)	
PSE-Gesamtscore	-2 (-5/0)	-4 (-7/-3)	-9(-9/-9)	0,110
CFF				
MHE nach CFF	2 (11,8%)	0 (0%) *	1 (100%)	
CFF [Hz]	51,8 (40,5/54,6)	48,8 (43,5/51,4) *	36,1 (36,1/36,1)	0,223
ANT				
MHE nach ANT	2 (11,8%)	1 (20%)	0 (0%)	
ANT-Tiere	19 (16,5/20,5)	19,0 (14,0/20,5)	15 (15/15)	0,495
Multidimensionales Defizit*				
Kein Test pathol.	11 (64,7%)	3 (60%)	0(0%)	
Ein Test pathol.	5 (29,4%)	2 (40%)	0(0%)	
Zwei Tests pathol.	1 (5,9%)		1 (100%)	
OHE	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests
*ein Patient in CP B Gruppe mit fehlender CFF- Messung -> n=4

Tabelle 24: MHE-Ergebnisse aufgeteilt nach ALBI-Grad im Durchschnitt

	ALBI-Grad 1 (≤-2,60)	ALBI-Grad 2 (-2,60 - -1,39)	ALBI-Grad 3 (>-1,39)	p-Wert
Anzahl	4	16	3	
PSE				
MHE nach PSE	0 (0%)	8 (50%)	2 (66,7%)	
PSE-Gesamtscore	1,0 (-1,5/2,8)	-4,0 (-5,8/-1,0)	-7,0 (-4,0/-9,0)	0,057
CFF				
MHE nach CFF	1 (25%)	1 (6,3%) *	1 (33,3%)	
CFF [Hz]	46,7 (38,5/56,9)	50,7 (42,4/53,0) *	46,8 (36,1/51,6)	0,629
ANT				
MHE nach ANT	0 (0%)	3 (18,8)	0 (0%)	
ANT-Tiere	19,3 (16,8/19,9)	19,0 (15,3/20,8)	20 (15,0/21,0)	0,629
Multidimensionales Defizit				
Kein Test pathol.	3 (75%)	10 (62,5%)	1 (33,3%)	
Ein Test pathol.	1 (25%)	5 (31,3%)	1 (33,3%)	
Zwei Tests pathol.	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (33,3%)	
OHE	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests; *ein Patient in ALBI-Grad 2 Gruppe mit fehlender CFF- Messung -> Bezugsmenge n=15

Tabelle 25: MHE-Ergebnisse aufgeteilt nach LiMax im Durchschnitt

	LiMax >315 µg/kg/h	LiMax 140 – 315 µg/kg/h	LiMax <140 µg/kg/h	p-Wert
Anzahl	8	12	2	
PSE				
MHE nach PSE	3 (37,5%)	5 (41,7%)	2 (100%)	
PSE-Gesamtscore	-3,0 (-5,0/-0,2)	-3,3 (-5,8/-1,0)	-8,5 (-8,0/-9,0)	0,131
CFF				
MHE nach CFF	1 (12,5%)	1 (9,1%) *	1 (50%)	
CFF [Hz]	43,6 (40,1/54,4)	50,7 (42,4/53,0) *	40,0 (36,1/43,9)	0,564
ANT				
MHE nach ANT	1 (12,5%)	2 (16,7%)	0 (0%)	
ANT-Tiere	19,0 (16,3/19,9)	19,5 (15,3/20,8)	16,5 (15,0/18,0)	0,904
Multidimensionales Defizit*				
Kein Test pathol.	5 (62,5%)	8 (66,7%)	0 (0%)	
Ein Test pathol.	3 (37,5%)	3 (25,0%)	1 (50%)	
Zwei Tests pathol.	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (50%)	
OHE	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	

Anmerkung: Metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests; *eine Patient.in in LiMax 140-315 Gruppe mit fehlender CFF- Messung -> Bezugsmenge n=11

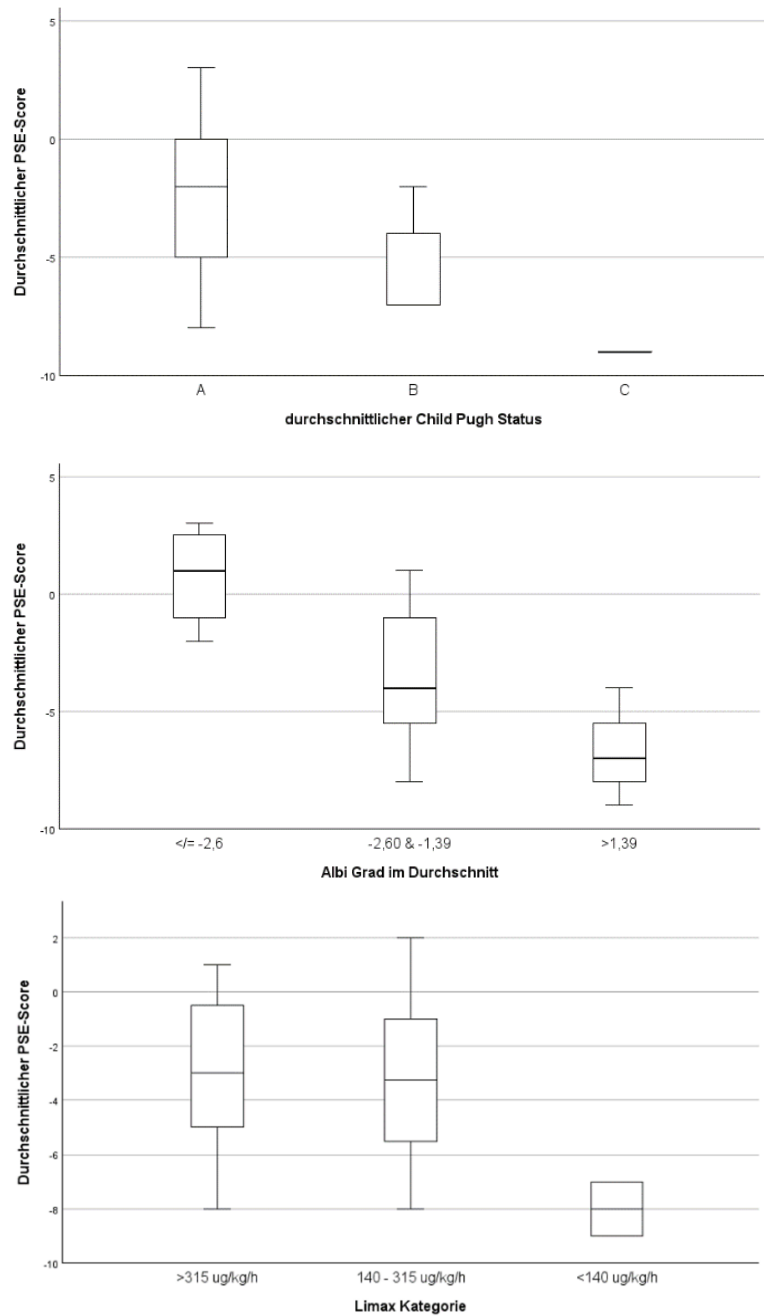


Abbildung 13: PSE-Score entsprechend ausgewählter Leberfunktionsdiagnostik im Durchschnitt der Patientenmessungen

5.5 Analyse der Veränderungen von Leberfunktion und MHE-Diagnostik im Studienverlauf

5.5.1 Veränderungen nach erstem TACE-Eingriff

Leberfunktion

Im Mittel erhielten Studienpatienten 3 (2/5) Messungen und 3 (1/4) TACE-Eingriffe. Die zweite Messung erfolgte im Median 40 (32/57) Tage nach dem ersten TACE-Eingriff. Nach der ersten Messung und dem erfolgten TACE-Eingriff erhielten 20 der eingeschlossenen 23 Patienten mindestens eine weitere Leberfunktionsuntersuchung und konnten dementsprechend in einen Prä-Post-Vergleich eingeschlossen werden. Zunächst erfolgte die statistische Auswertung nach dem ersten TACE-Eingriff.

Die Analyse der dynamischen Leberfunktionsmessung mittels LiMAx zeigte am ersten Tag ein Ergebnis von 291 µg/kg/h (173/401). Verglichen mit der Analyse am zweiten Termin von 268 µg/kg/h (156/460) zeigte sich keine statistisch relevante Veränderung der Messwerte ($p=0,918$). Die Leberfunktionsscores vor und nach TACE-Therapie zeigten sich nahezu unverändert. Weder die dynamischen noch die statischen Leberfunktionswerte und auch nicht die Leberfunktionsscores konnten eine statistisch relevante Veränderung bei den Patienten nachweisen (vgl. Tab. 26).

Tabelle 26: Leberfunktionsparameter Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff)

Anzahl	Prä-TACE 20	Post-TACE 20	p-Wert
Dynamische Leberfunktion			
LiMAx [µg/kg/h]	291 (173/401) ¹⁷	268 (132/426) ¹⁷	0,918
Leberfunktionsscores			
Child-Pugh-Stadium			
A	14 (70,0%)	14 (70,0%)	
B	6 (30,0%)	4 (20,0%)	0,655
C	0 (0%)	2 (10,0%)	
Child-Pugh-Punkte	6 (5/7)	6(5/7)	0,565
MELD-Score	10 (7/13)	11 (7/15)	0,129
MELD-Na-Score	12 (8/14)	12 (9/15)	0,092
ALBI-Grad			
1	3 (15,8%)	4 (21,1%)	
2	14 (73,7%)	13 (68,4%)	0,784
3	2 (10,5%)	2 (10,5%)	
ALBI-Score	-2,16 (-2,52/-1,80) ¹⁹	-2,23 (-2,53/-1,63) ¹⁹	0,384
Statische Leberfunktion			
Bilirubin [mg/dl]	1,1 (0,7/1,9)	0,9 (0,7/2,6)	0,959
Albumin [g/l]	35 (31/38)	35 (31/39)	0,363
Quick [%]	81 (67/87)	77 (64/90)	0,172
INR	1,2 (1,1/1,3)	1,2 (1,0/1,3)	0,231
Klinik der Dekompensation			
Aszites	5 (25,0%)	7 (35,0%)	0,214
Ösophagusvarizen	9 (45,0%)	11 (55,0%)	0,249
Pfortaderthrombose	3 (15%)	5 (25,0%)	0,170

Anmerkung: 3 Patienten erhielten aufgrund eines Gerätedefekts keine LiMAx Messung Post-TACE; tatsächliche Patientenzahl als Exponent dargestellt; metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung anhand Variablenverteilung (Wilcoxon-Test, Vorzeichentest, McNemar-Test)

MHE-Diagnostik

Die Analyse der MHE bei Patienten im Prä-Post-Vergleich war durch den Gerätedefekt der Flickerbrille nur eingeschränkt möglich. Durch diesen Defekt konnte lediglich ein kleineres Kollektiv hinsichtlich der CFF-Veränderung bewertet werden (vgl. Tab 27). Sowohl vor als auch nach der ersten TACE-Therapie zeigte sich bezüglich der MHE ein nahezu identisches Ergebnis in der Diagnostik. Dies betraf zum einen die Unterteilung nach PSE, CFF und ANT, zum anderen das hieraus abgeleitete multidimensionale Defizit.

Tabelle 27: MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff)

Anzahl	Prä-TACE 14	Post-TACE 14	p-Wert
MHE-Diagnose gestellt durch:			
CFF oder PSE	6 (42,9%)	6 (42,9%)	0,609
PSE	8 (57,1%)	7 (50,0%)	0,391
CFF	2 (14,3%)	2 (14,3%)	0,667
ANT	3 (21,4%)	4 (28,6%)	0,351
Multidimensionales Defizit			1,000
Kein Test pathologisch	6 (42,9%)	6 (42,9%)	
Ein Test pathologisch	6 (42,9%)	7 (50,0%)	
Zwei Tests pathologisch	2 (14,1%)	1 (7,1%)	
Overte HE	1 (7,1%)	1 (7,1%)	0,587

Anmerkung: Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen, Auswertung mithilfe Vorzeichentest und McNemar-Test

Der PSE-Score vor TACE-Therapie zeigte mit -5,5 (-7/-2) ein schlechteres Ergebnis als nach TACE-Therapie. Analog hierzu wurden 8 (57%) statt 7 (50%) Patienten mit MHE diagnostiziert (vgl. Tab. 28). Dieser Unterschied sowie die Einzeltests bildeten kein statistisch relevantes Ergebnis unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 ab.

Tabelle 28: PSE-MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff)

Anzahl	Prä-TACE 14	Post-TACE 14	p-Wert
MHE-Diagnose	8 (57,1%)	7 (50,0%)	
PSE-Score	-5,5 (-7/-2)	-4 (-7/-2)	0,344
PSE-Untertests			
NCT-A	-1 (-2/0)	-1 (-1/0)	1,000
NCT-B	0 (-1/0)	0 (-1/0)	1,000
ZST	-2 (-2/0)	-2 (-2/-1)	0,453
KP	-2 (-2/-1)	-1 (-2/0)	1,000
LN-Zeit	-1 (-2/0)	0 (-1/0)	0,180
LN-Fehler	0 (0/1)	0 (-1/0)	0,109

Anmerkung: Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen, Auswertung mithilfe des Vorzeichentests

Die CFF betrug im Median 45,9Hz (39,1/52,6) vor und 43,9Hz (41,3/56,5) nach dem TACE-Eingriff. Die Diagnose MHE wurde sowohl prä- als auch post-TACE bei zwei Patienten gestellt. Folglich gab es keine messbare Veränderung der CFF vor und nach der ersten TACE-Behandlung.

Tabelle 29: CFF-MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie (erster TACE-Eingriff)

	Prä-TACE	Post-TACE	p-Wert
Anzahl	14	14	
MHE-Diagnose	2 (14,3%)	2 (14,3%)	
CFF [Hz]	45,9 (39,1/52,6)	43,9 (41,3/56,5)	0,463

Anmerkung: Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen, CFF-Angabe mit Median und IQB, Auswertung mithilfe des Wilcoxon-Tests

Die Ergebnisse der MHE-Diagnostik mittels ANT werden in Tab. 30 dargestellt. Die mittlere Anzahl an genannten Tieren blieb mit 17 bzw. 17,5 Tiernamen gleich. Die Verdachtsdiagnose MHE wurde nach TACE geringgradig öfter gestellt.

Tabelle 30: ANT-MHE-Diagnostik Prä- und Post-TACE-Therapie

	Prä-TACE	Post-TACE	p-Wert
Anzahl	14	14	
MHE-Diagnose	3 (21,4%)	4 (28,6%)	
ANT	17,5 (14,7/19,3)	17 (11,5/19,3)	0,655

Anmerkung: ANT-Score mit Median und IQB, Auswertung mithilfe des Wilcoxon-Tests

5.5.2 Veränderungen im gesamten Studienverlauf

Patienten erhielten aufgrund ihres Krankheitsverlaufes unterschiedlich viele TACE-Eingriffe. Dementsprechend unterschieden sich die Anzahl der Messungen der einzelnen Patienten im Studienverlauf. Aus diesem Grund wurde neben der Analyse vor und nach der ersten TACE-Behandlung auch der Vergleich der jeweils ersten und letzten Messung im Studienverlauf durchgeführt.

Leberfunktion

Im Vergleich zur ersten Messung zu Studienbeginn zeigte sich die Leberfunktion in der letzten Messung in allen Teilbereichen reduziert. Die dynamische Leberfunktion (welche lediglich zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt gemessen wurde) fiel mit 253 $\mu\text{g/kg/h}$ (130/409) gegenüber 291 $\mu\text{g/kg/h}$ (173/401) bereits zum zweiten Untersuchungszeitpunkt reduziert aus. Dieser Unterschied zeigte in der Auswertung jedoch keine statistische Relevanz. Die Leberfunktionsscores MELD, MELD-Na und ALBI sowie die statischen Leberfunktionsparameter Bilirubin, Albumin, Quick und INR attestierten hingegen über den gesamten Studienverlauf hinweg eine reduzierte Leberfunktion im, bzw. nahe des Signifikanzniveaus von 0,05 (vgl. Tab. 31).

Tabelle 31: Leberfunktionsparameter im Studienverlauf

Anzahl	Erste Messung	Letzte Messung	p-Wert
	20	20	
Dynamische Leberfunktion			
LiMax [$\mu\text{g/kg/h}$]	291 (173/401) ¹⁸	253 (130/409) ¹⁸	0,845
Leberfunktionsscores			
Child-Pugh-Stadium			0,687
A	14 (70%)	12 (60%)	
B	5 (25%)	7 (35%)	
C	1 (5%)	1 (5%)	
Child-Pugh-Punkte	6 (5/7)	6 (5/7)	0,281
MELD-Score	10 (7/13)	14 (11/17)	0,005*
MELD-Na-Score	12 (8/13)	15 (12/19)	0,005*
ALBI-Grad			
1	3 (15%)	2 (10%)	
2	15 (75%)	13 (65%)	0,219
3	2 (10%)	5 (25%)	
ALBI-Score	-2,16 (-2,52/-,180)	-1,82 (-2,31/-1,34)	0,004*
Statische Leberfunktion			
Bilirubin [mg/dl]	1,3 (0,7/1,9)	1,3 (0,7/3,1)	0,014*
Albumin [g/l]	35 (31/38)	31 (28/36)	0,002*
Quick [%]	81 (67/87)	65 (49/80)	0,065
INR	1,2 (1,1/1,3)	1,3 (1,1/1,7)	0,029*
Klinik der Dekompensation			
Aszites	5 (25%)	7 (35%)	0,214
Ösophagusvarizen	9 (45%)	11 (55%)	0,249
Pfortaderthrombose	3 (15%)	8 (40%)	0,006

Anmerkung: Zwei Patienten erhielten aufgrund eines Gerätedefekts keine zweite LiMax-Messung; tatsächliche Patientenzahl als Exponent dargestellt; metrische Variablen mit Angabe von Median und IQB; kategoriale und ordinale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; Auswertung anhand Variablenverteilung (Wilcoxon-Test, Vorzeichentest, McNemar-Test)

MHE-Diagnostik

Die Ergebnisse der MHE-Diagnostik wiesen im Vergleich der Messungen zu Beginn und am Ende der Studie keinen statistisch relevanten Unterschied auf. Man konnte ein nahezu identisches Verteilungsmuster der MHE-Diagnosen unabhängig vom diagnostischen Kriterium feststellen (vgl. Tab. 32).

Tabelle 32: MHE-Diagnostik im Studienverlauf

Anzahl	Erste Messung	Letzte Messung	p-Wert
	20	20	
MHE-Diagnose gestellt durch:			
CFF oder PSE ¹⁸	10 (55,0%)	9 (50,0%)	0,506
PSE	9 (45,0%)	8 (40,0%)	0,414
CFF ¹⁸	2 (11,1%)	2 (11,1%)	0,604
ANT	4 (20,0%)	6 (30,0%)	0,196
Multidimensionales Defizit¹⁸			0,625
Kein Test pathologisch	9 (50,0%)	10 (55,5%)	
Ein Test pathologisch	8 (44,4%)	7 (38,8%)	
Zwei Tests pathologisch	2 (11,1%)	1 (5,6%)	
Overte HE	1 (5%)	1 (5%)	0,642

Anmerkung: Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; zwei Patienten mit fehlender CFF-Messung in erster oder letzter Messung; Tatsächliche Patientenzahl als Exponent aufgeführt, Auswertung mithilfe des McNemar-Tests

In der detaillierten Analyse der einzelnen diagnostischen Tests zeigte sich eine diskrete Verbesserung im PSE-Gesamtscore von -4 (-7/-1) auf -3 (-8/-1) und in der CFF-Messung von 48,2 Hz (29,1/55,1) auf 50,1 Hz (41,5/56,3). Es konnte dabei allerdings kein statistisch relevanter Unterschied festgestellt werden (vgl. Tab. 33).

Tabelle 33: MHE-Diagnostik (differenziert) im Studienverlauf

Anzahl	Erste Messung	Letzte Messung	p-Wert
	20	20	
PSE-Score	-4 (-7/-1)	-3 (-8/-1)	0,513
PSE-Untertests			
NCT-A	-1 (-2/0)	-1 (-2/0)	0,424
NCT-B	0 (-1/0)	0 (-1/0)	0,508
ZST	-1 (-2/0)	0 (-1/0)	0,146
KP	-2 (-2/0)	-2 (-3/0)	1,000
LN-Zeit	-1 (-2/0)	0 (-1/0)	0,146
LN-Fehler	0 (0/1)	0 (-1/0)	0,022
CFF [Hz]¹⁸	48,2 (39,1/55,1)	50,1 (41,5/56,3)	0,758
ANT	17 (15/20)	17 (14/22)	0,669

Anmerkung: Variablen in absoluten Zahlen und Prozentsätzen; zwei Patienten mit fehlender CFF-Messung in erster oder letzter Messung; Tatsächliche Patientenzahl als Exponent aufgeführt; Auswertung anhand Variablenverteilung (Wilcoxon-Test, Vorzeichentest)

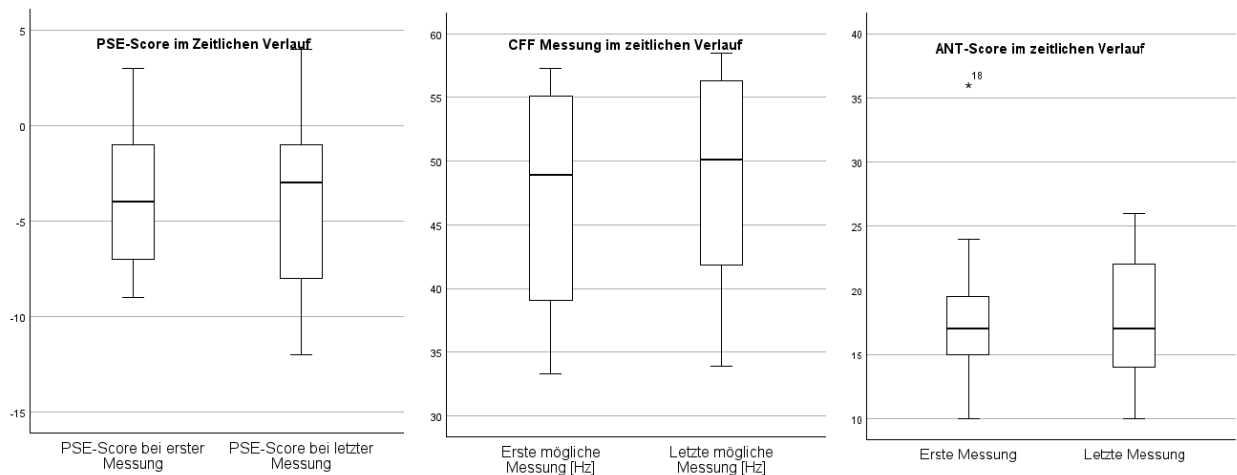


Abbildung 14: MHE-Diagnostik im zeitlichen Verlauf

5.6 Überlebenszeitanalyse

Die mediane Überlebenszeit der beobachteten Teilnehmern belief sich auf 450 (264/1072) Tage. Zum Endpunkt der Nachbeobachtung am 15.05.2024 waren 14 der 23 (60,9%) Patienten verstorben. Die Patientenkohorte wurde mittels der unterschiedlichen MHE-Diagnostikverfahren in Subgruppen eingeteilt und hinsichtlich ihrer Überlebenszeit verglichen. Dies erfolgte einerseits für das MHE-Testergebnis zu Studienbeginn, andererseits für die gemittelten Testergebnisse im Studienverlauf. Darüber hinaus wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der Patienten mit einem auffälligen MHE-Testergebnis in den ersten 90 Tagen nach Studienbeginn mit Patienten mit unauffälligen Testergebnissen verglichen wurden.

In der Analyse der Überlebenszeit zeigten Patienten, welche die Diagnose MHE mittels **PSE** erhielten, eine kürzere Überlebenszeit als Patienten, die keine MHE aufwiesen (vgl. Tab 34 und Abb. 15). Die geringere Überlebenszeit der MHE-Patienten bestand gleichgerichtet in allen drei zeitlichen Auswertungsmethoden, jedoch konnte der Unterschied der Überlebenszeiten lediglich nach Analyse der gemittelten Gesamtergebnisse im Studienverlauf hinweg als statistisch relevant beschrieben werden ($p=0,039$). Das mittlere Überleben betrug hierbei 1130 (738/1523) Tage für Non-MHE Patienten und 517 (237/796) Tage für MHE-Patienten.

Tabelle 34: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von PSE-Ergebnissen

	MHE	Non-MHE	p-Wert
Zeitpunkt der MHE-Diagnostik			
Studienbeginn	695 (304/1086)	1021 (628/1413)	0,240
90-Tage-Zeitraum ab Studienbeginn	724 (386/1063)	1066 (610/1522)	0,296
Gemittelte Ergebnisse im Studienverlauf	517 (237/796)	1130 (738/1523)	0,039

Anmerkung: Angabe in Tagen; Angabe der Überlebenszeiten als Schätzer des Mittelwerts mit 95%-Konfidenzintervall; Berechnung des Median nach Unterteilung in Subgruppen bei zensierten Daten teilweise nicht möglich

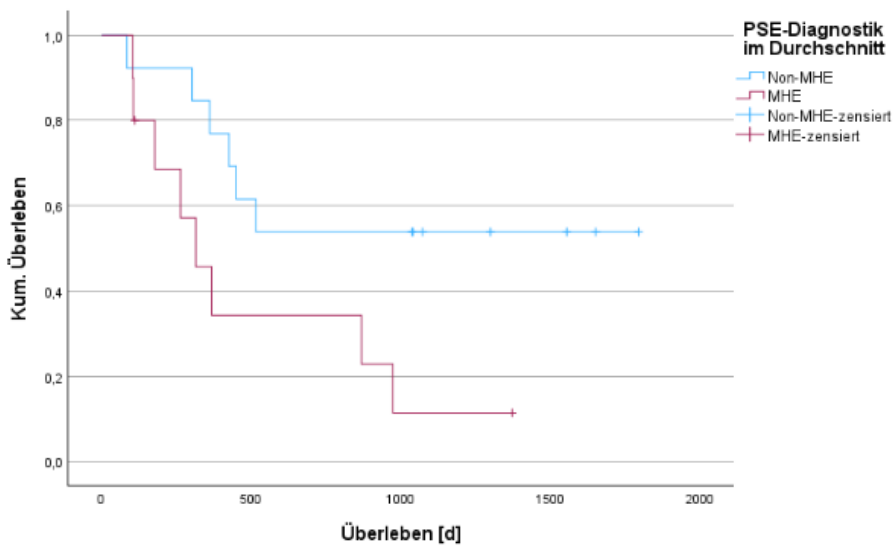
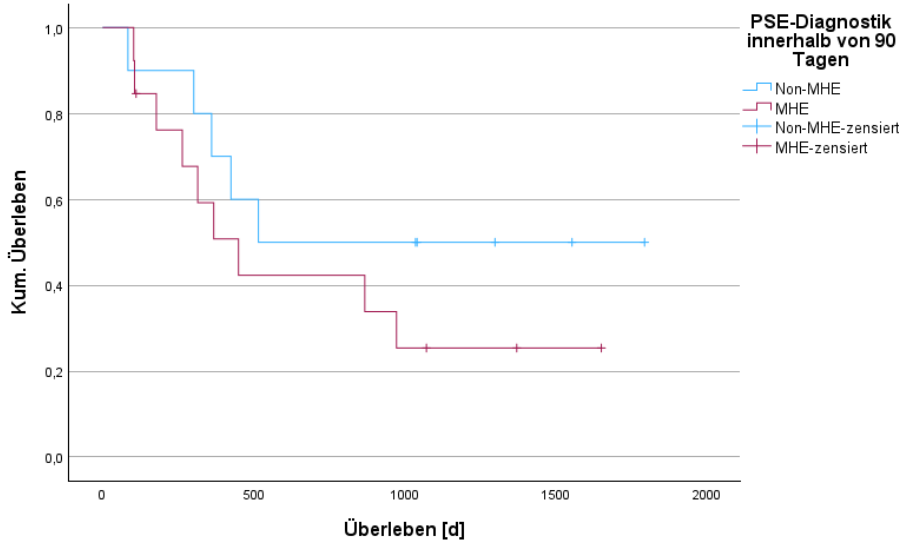
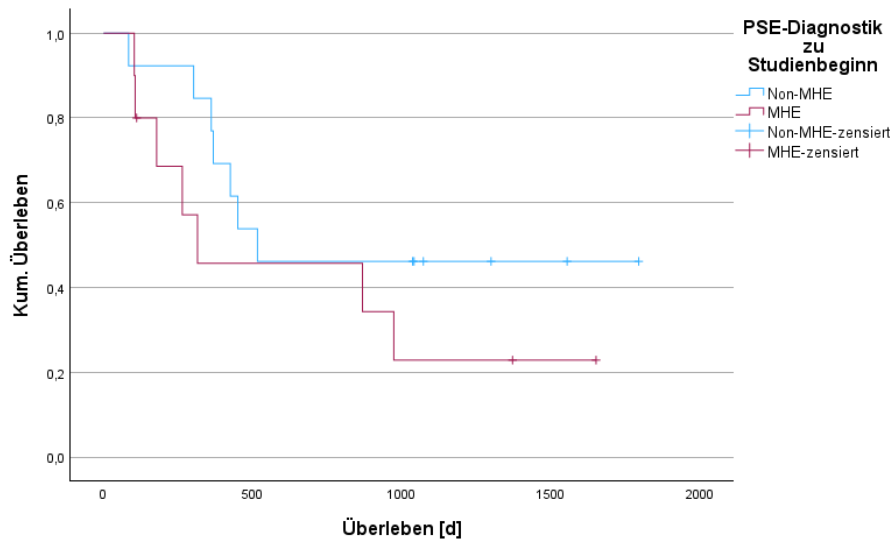


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach PSE-Ergebnis

Mittels Differenzierung anhand von **CFF**-Ergebnissen konnte eine deutlich reduzierte mittlere Überlebenszeit von 142 (71/213) Tagen für die MHE-Gruppe, im Gegensatz zu 907 (580/1236) Tagen für die Non-MHE-Gruppe nach Messung am Studienbeginn aufgezeigt werden. Dieser Unterschied fiel bei Betrachtung der MHE-Diagnosen innerhalb des 90-Tage-Zeitraums und der gemittelten Testergebnisse im Studienverlauf wesentlich geringer aus, gleichsinnig ergab sich lediglich für die Diagnostik des ersten Messtages ein statistisch relevanter Unterschied (vgl. Tab. 35 und Abb. 16). Zu beachten ist hierbei erneut, dass mit n=2 und n=3 eine sehr kleine MHE-Gruppe durch die CFF-Messung gebildet wurde.

Tabelle 35: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von CFF-Ergebnissen

Zeitpunkt der MHE-Diagnostik	MHE	Non-MHE	p-Wert
Studienbeginn	142 (71/213)	907 (580/1236)	0,070
90-Tage-Zeitraum ab Studienbeginn	612 (385/1367)	823 (509/1138)	0,680
Gemittelte Ergebnisse im Studienverlauf	612 (385/1367)	925 (614/1238)	0,526

Anmerkung: Angabe in Tagen; Angabe der Überlebenszeiten als Schätzer des Mittelwerts mit 95%-Konfidenzintervall; Berechnung des Median nach Unterteilung in Subgruppen bei zensierten Daten teilweise nicht möglich

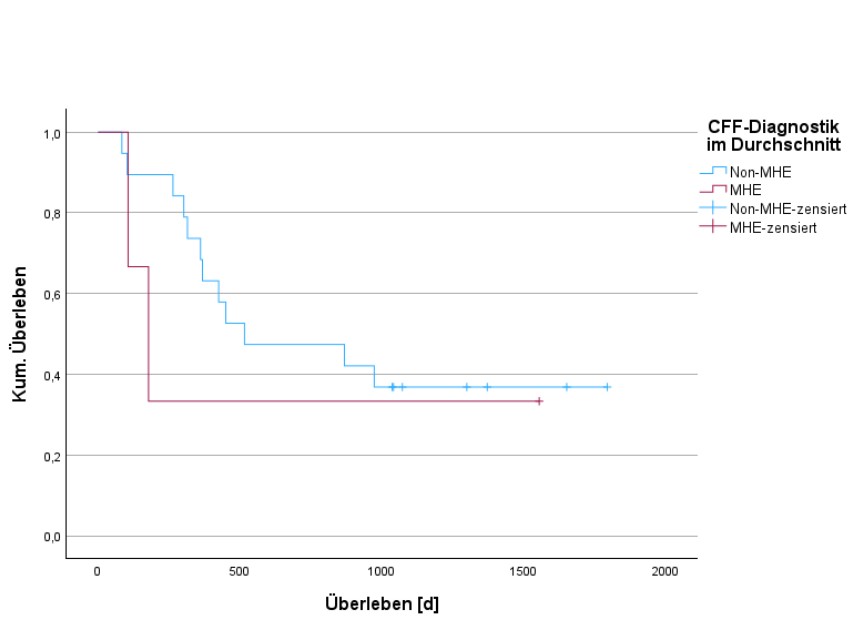
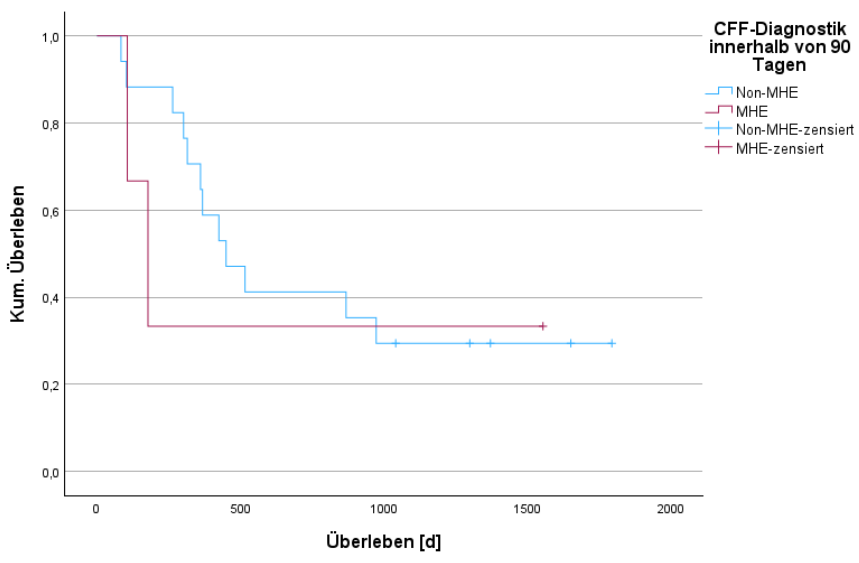
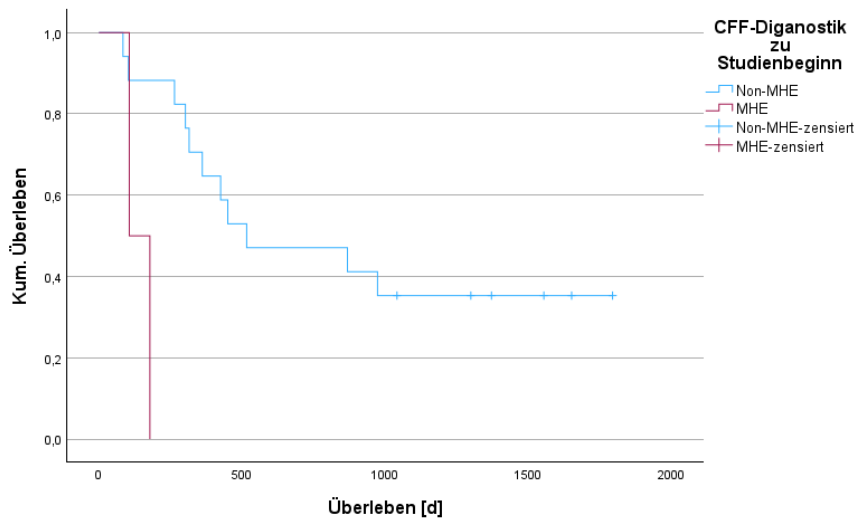


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach CFF-Ergebnis

Nach MHE-Auswertung unter Empfehlung der AASLD/EASL-Practice-Guidelines ergab sich ein ähnliches Bild zur Aufteilung nach PSE. Auch hier ergab sich eine kürzere Überlebenszeit der MHE-Patienten im Vergleich zu Non-MHE-Patienten. Abermals konnte ein statistisch relevanter Unterschied der Überlebenszeit lediglich für den gesamten Studienverlauf nachgewiesen werden (vgl. Tab. 36 und Abb. 17).

Tabelle 36: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von PSE- & CFF-Ergebnissen

	MHE	Non-MHE	p-Wert
Zeitpunkt der MHE-Diagnostik			
Studienbeginn	695 (304/1086)	956 (552/1361)	0,339
90-Tage-Zeitraum ab Studienbeginn	796 (456/1135)	884 (389/1378)	0,831
Gemittelte Ergebnisse im Studienverlauf	537 (229/846)	1130 (737/1523)	0,039

Anmerkung: Angabe in Tagen; Angabe der Überlebenszeiten als Schätzer des Mittelwerts mit 95%-Konfidenzintervall; Berechnung des Median nach Unterteilung in Subgruppen bei zensierten Daten teilweise nicht möglich

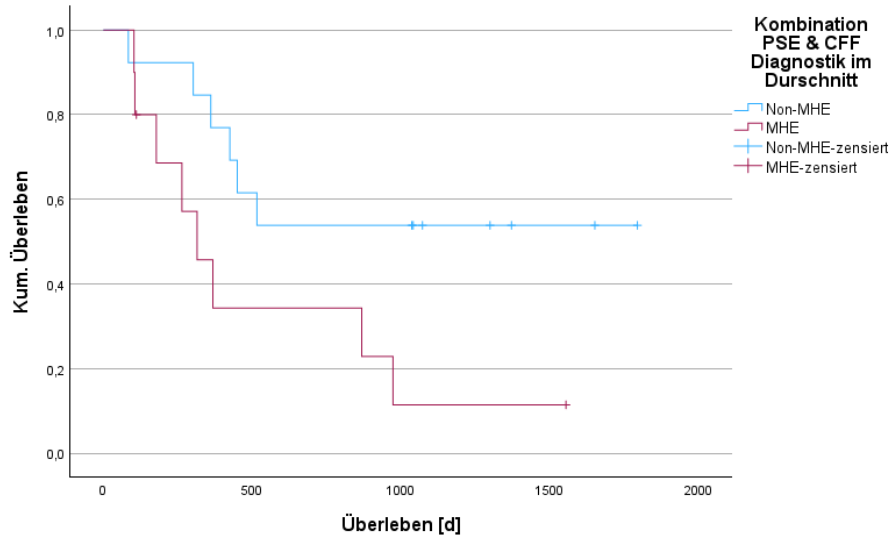
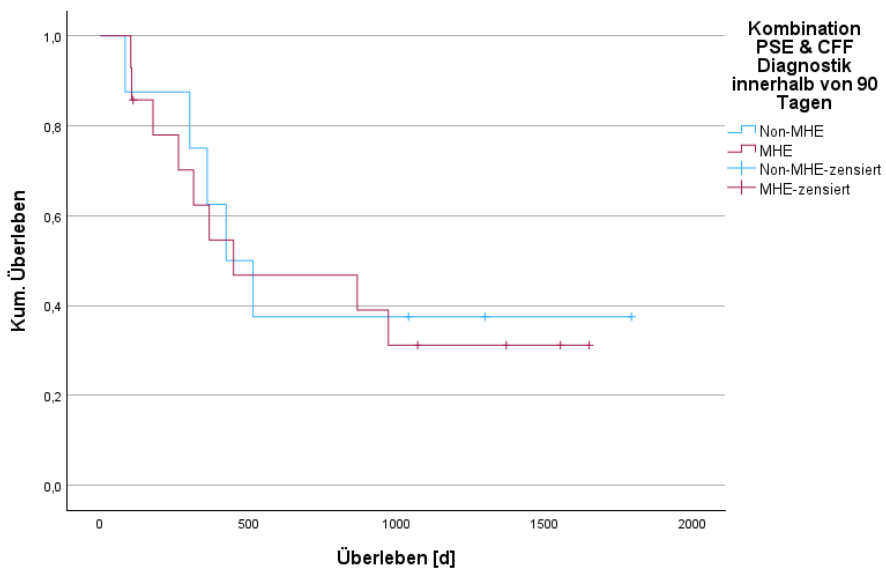
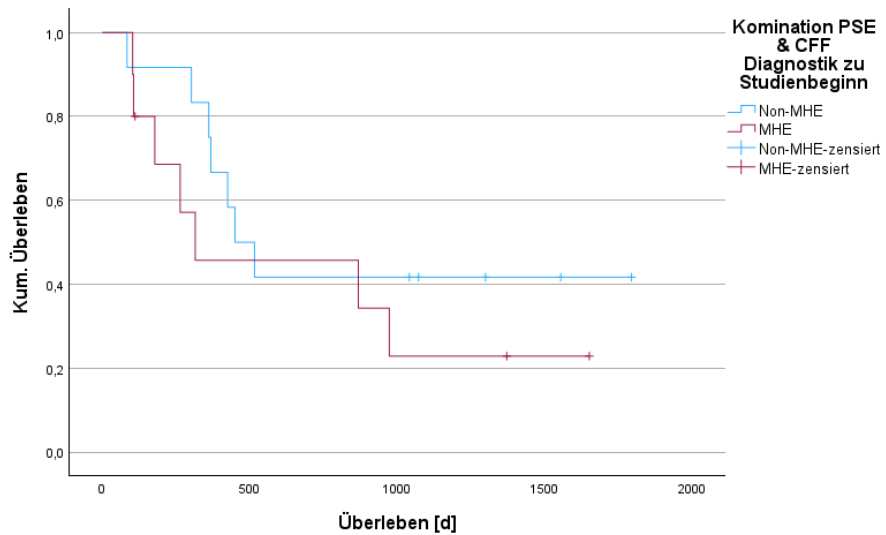


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach PSE- & CFF-Ergebnis

In einem weiteren Schritt erfolgte die Differenzierung der Probanden anhand der PSE- und CFF-Ergebnisse in drei Subgruppen ohne, mit einem und mit zwei pathologischen Testergebnissen. Hier konnte ein statistisch relevanter Unterschied der Überlebenszeiten in allen drei Analysevarianten festgestellt werden. Nach Evaluation der Testergebnisse im Durchschnitt reduzierte sich das mittlere Überleben dabei mit 1137 (746/1527), 635 (280/990) und 142 (71/213) Tagen schrittweise bei steigender Anzahl an pathologischen Testergebnissen (vgl. Tab. 37 & Abb. 19).

Tabelle 37: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung gemäß Anzahl pathologischer MHE-Ergebnisse

	2 path. Tests	1 path. Test	Kein path. Test	p-Wert
Zeitpunkt der MHE-Diagnostik				
Studienbeginn	142 (71/213)	832 (391/1274)	931 (490/1373)	0,025
90-Tage-Zeitraum ab Studienbeginn	142 (71/213)	829 (462/1197)	884 (389/1379)	0,020
Gemittelte Ergebnisse im Studienverlauf	142 (71/213)	635 (280/990)	1137 (746/1527)	0,03

Anmerkung: Angabe in Tagen; Angabe der Überlebenszeiten als Schätzer des Mittelwerts mit 95%-Konfidenzintervall; Berechnung des Median nach Unterteilung in Subgruppen bei zensierten Daten teilweise nicht möglich

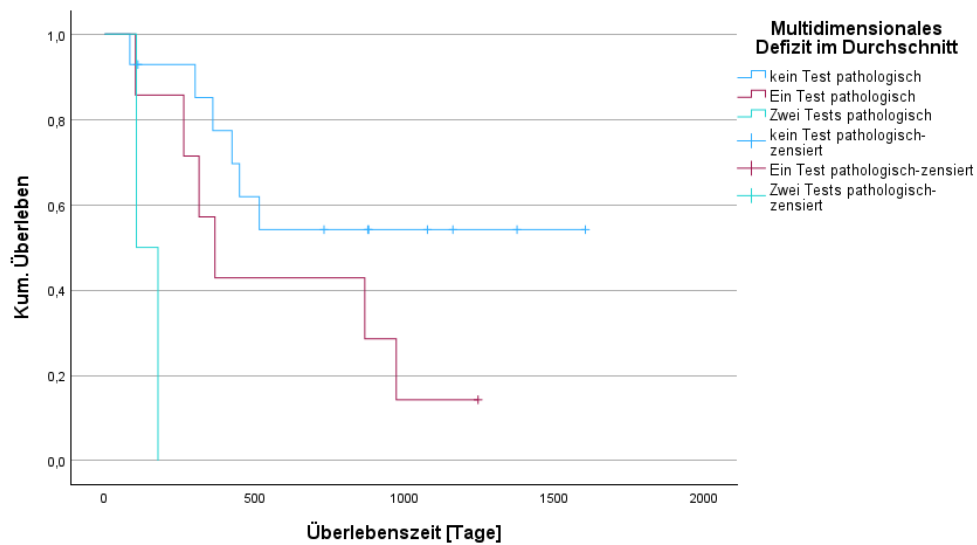
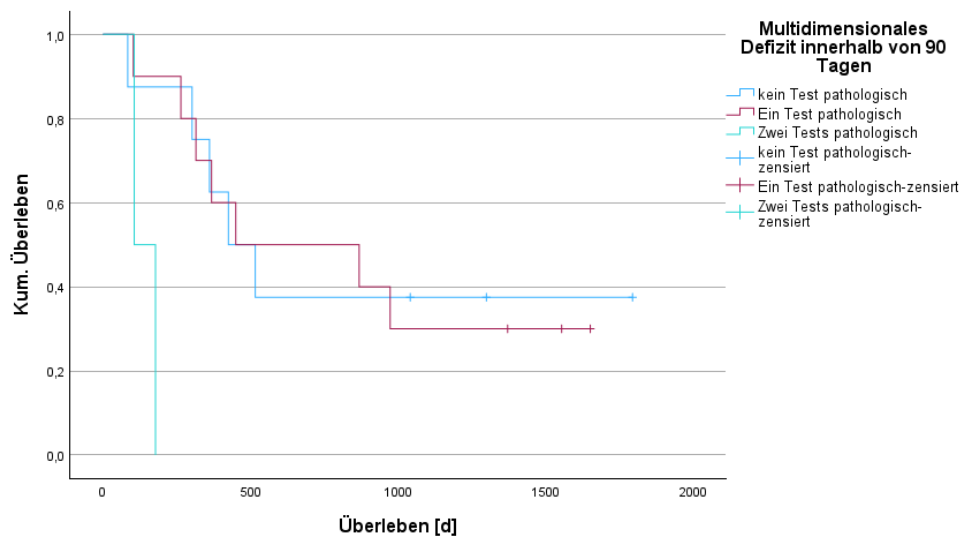
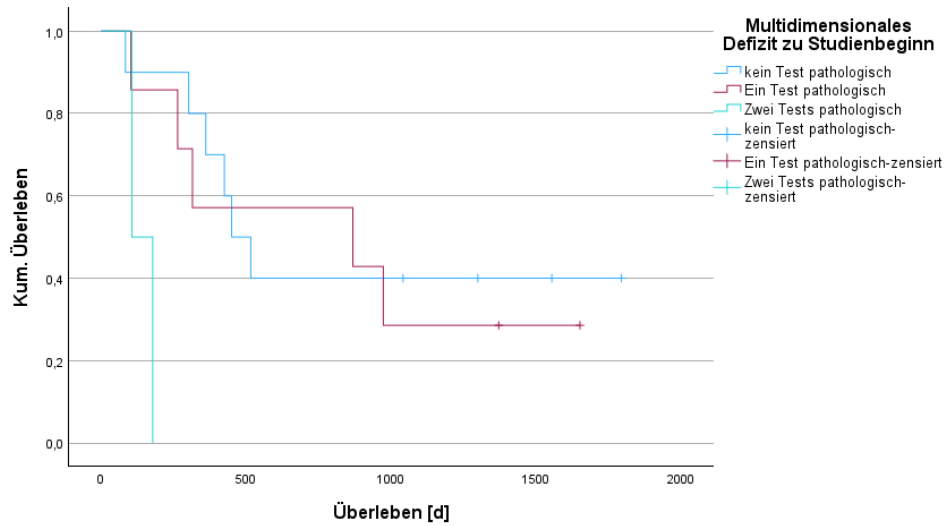


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Anzahl pathologischer Tests in PSE & CFF-Diagnostik

In der Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit des ANT-Ergebnisses ergab sich abermals eine verringerte mittlere Überlebenszeit in der MHE-Gruppe (vgl. Tab. 38 und Abb. 19). Der Unterschied konnte mittels Log-Rank-Analyse jedoch nicht als statistisch relevant festgehalten werden ($p=0,260$ & $0,258$). Die resultierenden Kaplan-Meier-Kurven der beiden Gruppen zeigten mehrere Überschneidungen im Verlauf der Zeitachse.

Tabelle 38: Überlebenszeitanalyse nach Unterteilung anhand von ANT-Ergebnissen

Zeitpunkt der MHE-Diagnostik	MHE	Non-MHE	p-Wert
Studienbeginn	596 (204/987)	967 (622/1312)	0,260
90-Tage-Zeitraum ab Studienbeginn	536 (242/829)	1028 (664/1393)	0,132
Gemittelte Ergebnisse im Studienverlauf	429 (228/876)	972 (647/1298)	0,119

Anmerkung: Angabe in Tagen; Angabe der Überlebenszeiten als Schätzer des Mittelwerts mit 95%-Konfidenzintervall; Berechnung des Median nach Unterteilung in Subgruppen bei zensierten Daten teilweise nicht möglich

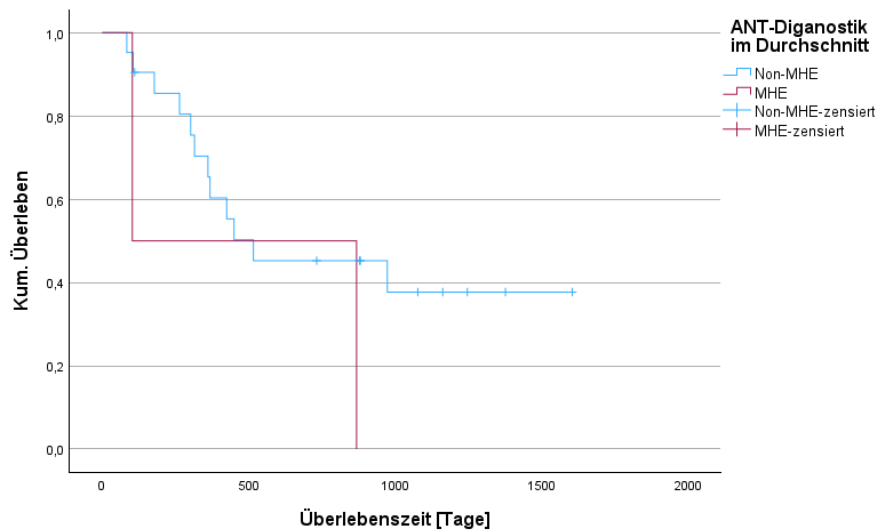
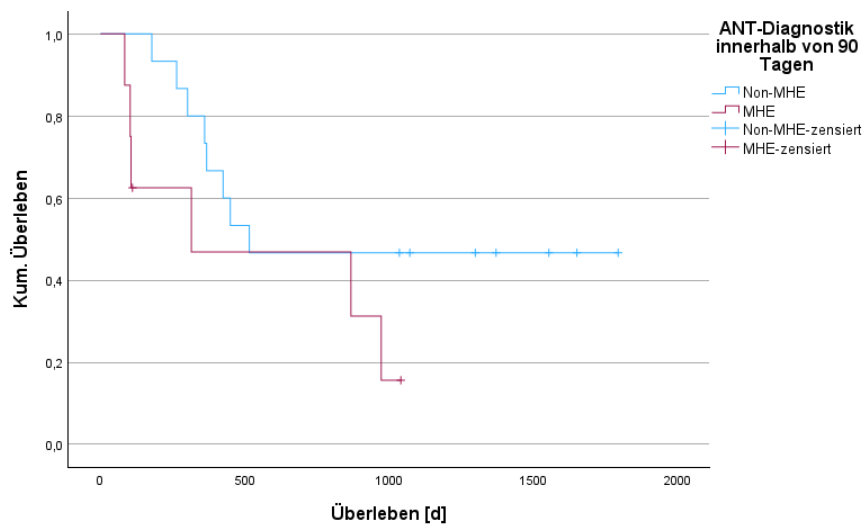
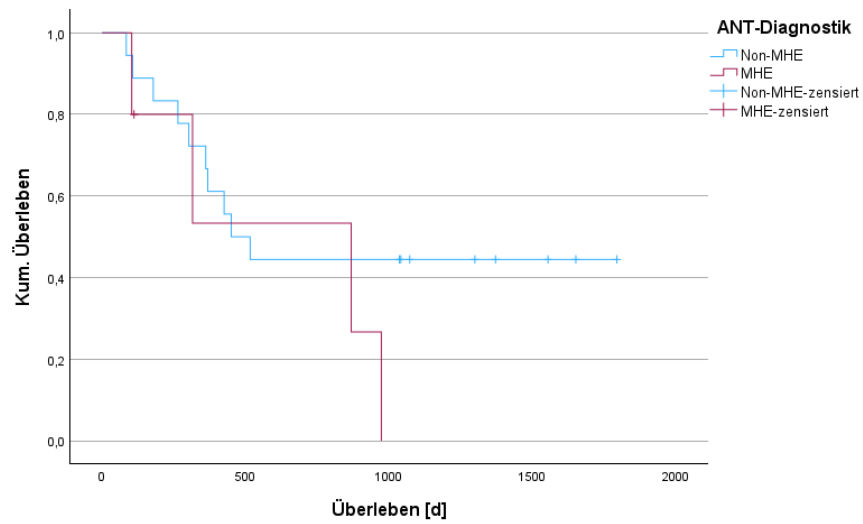


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach ANT-Ergebnis

5.7 Einflussfaktoren & Folgeerscheinungen

In der Literatur werden das Patientenalter sowie ein erniedrigtes Serumnatrium als mögliche Einflussfaktoren auf die MHE-Diagnostik beschrieben. Aus diesem Grund wurde eine weitere Korrelationsanalyse für die o. g. Variablen ergänzt. Es zeigte sich im Studienkollektiv keine relevante Korrelation dieser Variablen in Bezug auf die MHE-Diagnostik (vgl. Tab. 39).

Tabelle 39: Korrelation von möglichen Einflussfaktoren und MHE-Diagnostik

	PSE-Score	CFF	ANT
Patientenalter	-0,197 (0,368)	0,143 (0,525)	-0,68 (0,758)
Natrium	0,347 (0,105)	0,131 (0,562)	0,001 (0,997)

Anmerkung: Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten r sowie p -Wert in Klammern; Korrelationsanalyse der gemittelten Werte im Studienverlauf

Im Studienkollektiv gaben siebzehn der 23 Patienten an, regelmäßig aktiv im Straßenverkehr teilzunehmen (sechzehn Autofahrern und ein Rollerfahrer). Während des Studienverlaufs ereignete sich ein Verkehrsunfall mit Beteiligung eines Patienten. Dieser Patient wies in der MHE-Diagnostik eine reduzierte CFF von <39Hz auf, darüber hinaus waren sein PSE-Test und der ANT-Test unauffällig. Die Leberfunktion kann im Vergleich zum übrigen Studienkollektiv als gut beschrieben werden (vgl. Tab. 40).

Tabelle 40: Charakteristika des verunfallten Patienten

MHE-Diagnostik										
Leberfunktion										
CP-Score	CP-Punkte	MELD	MELD-Na	ALBI	LiMAx	Bilirubin	Albumin	Quick	INR	Klinik
A	5	7	7	-2,69	726	0,45	37,8	91	1,1	Aszites

Bei fünf Patienten ereigneten sich Stürze im Studienverlauf. Von diesen fünf Patienten fielen zwei mit einem pathologischen PSE-Score und ein Patient mit einem pathologischen CFF-Wert auf (vgl. Tab. 41).

Tabelle 41: Charakteristika der gestürzten Patienten

MHE-Diagnostik			
	PSE	CFF	ANT
Scores	-1 (-6,5/-1)	52,3 (39,0/52,9)	19 (15,5/23,0)
MHE nach Test	2 (40%)	1 (20%)	0 (0%)

Anmerkung: $n=5$

Gemäß der Bewertung nach AASLD/EASL-Practice-Guidelines (PSE oder CFF) bestand bei drei dieser Patienten eine MHE. Es wurde nachfolgend im Vergleich von MHE-Patienten gegenüber Non-MHE-Patienten eine Odds-Ratio für Stürze von 2,35 im Studienkollektiv ermittelt (vgl. Tab. 42).

Tabelle 42: Sturzereignisse und MHE-Disposition (PSE oder CFF)

	MHE	Non-MHE	Gesamt
Sturz	3	2	5
Kein Sturz	7	11	18
	10	13	

Anmerkung: MHE-Ergebnisse im Patientendurchschnitt

$$\frac{\text{Odds MHE}}{\text{Odds NoMHE}} = \frac{\frac{3}{7}}{\frac{2}{11}} = 2,35$$

Bei zwei Patienten wurden bei jeweils zwei Klinikaufenthalten eine OHE im Studienverlauf detektiert. Bei beiden wurden mittels PSE mit jeweils Werten von -9 und -8 sowie -6 und -5 pathologische Ergebnisse ermittelt. Die CFF-Testung ergab bei einem Patienten eine pathologische CFF von 33,3 und 33,9 Hz. Hingegen konnten bei dem zweiten Patienten CFF-Werte von 55,9 Hz und 57,4 Hz festgestellt werden, welche weit oberhalb des gewählten Cut-Off-Wertes von 39 Hz lagen und somit gegen das Vorliegen einer OHE sprachen (vgl. Tab. 43).

Tabelle 43: Overt HE-Phasen im Studienverlauf und MHE-Disposition

	MHE	Non-MHE	Gesamt
OHE im Verlauf	2	0	2
Keine HE im Verlauf	8	13	21
	10	13	

Anmerkung: MHE-Ergebnisse im Patientendurchschnitt; MHE-Disposition ermittelt anhand PSE oder CFF

6 Diskussion

6.1 Hintergrund der Studie

Die Diagnose der MHE bei Zirrhosepatienten ist von großer klinischer Bedeutung, denn sie zeigt u.a. negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, den Schlaf-Wach-Rhythmus und die Erwerbsfähigkeit der Patienten. Zusätzlich sind Patienten einem erhöhten Sturzrisiko und einem erhöhten Risiko für Verkehrsunfälle ausgesetzt. Die Krankheit belastet Patienten, ihre Angehörigen sowie das Gesundheitssystem gleichermaßen. Als unabhängiger Prädiktor für eine OHE und somit für eine Dekompensation der Leberzirrhose, kann die MHE daneben als Warnsignal angesehen werden. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden und Gegenstand der jüngsten Forschung. Aktuelle Studien nehmen eine multifaktorielle Genese an. Bisherige Arbeiten zeigten widersprüchliche Aussagen in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Leberfunktion und der Entwicklung sowie der Prävalenz einer MHE. Es ist unklar, wann eine MHE auftritt und wann eine Dekompensation im Sinne einer OHE entstehen kann.

6.2 Patientencharakteristika und Prävalenz der MHE

6.2.1 Patientencharakteristika und Einordnung der Leberfunktionsstörung

Die Studienpatienten hatten ein medianes Alter von 69 Jahren (66/74), und der Anteil der männlichen Patienten betrug 78,3%. Damit entsprach das Patientenalter des Studienkollektivs dem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose des HCC (60 bis 70 Jahre) (210, 211). Auch die Geschlechterverteilung war vergleichbar mit dem der HCC-Patienten in Deutschland. Diese weist einen Männeranteil von 75% auf. Im Patientenkollektiv hatte ein vergleichsweise hoher Anteil an Patienten eine alkoholbedingte Leberzirrhose (69,5%). Die durchschnittliche äthyltoxisch Ätiologie der Leberzirrhose wird in Deutschland mit ca. 50-55% angegeben (212).

Patienten mit HCC, die eine TACE-Therapie erhalten, befinden sich in der Regel im intermediären Stadium B nach BCLC-Klassifikation. Dieses geht regelhaft mit einer normalen bis leichtgradig eingeschränkten Leberfunktion einher und spiegelt sich auch im vorliegenden Studienkollektiv wider. Die Laborparameter zeigten eine niedrignormale statische Leberfunktion, was durch das Serumbilirubin von 1,10 mg/dL (0,70/1,94) (Referenzbereich $\leq 1,1$ mg/dL), das Albumin von 35,0 g/L (31,0/38,0) (Referenzbereich 35-52 g/L), den Quick von 81% (66/87) (Referenzbereich $\geq 70\%$) und den INR von 1,2 (1,1/1,3) (Referenzwerte ≈ 1) veranschaulicht wird. Die Beurteilung der Patienten anhand von Leberfunktionsscores zeigte, dass sich fast 70% im CP-Stadium A und 26,1% im CP-Stadium B befanden. Sie wurden im Durchschnitt mit 6 CP-Punkten (5/7) eingestuft. Auch der MELD-Score von 10 (7/13) befindet sich am unteren Ende der Skala (6-40) und weist eine vergleichsweise niedrige Drei-Monats-Mortalität von 6% auf. Der ALBI-Score ergab mit -2,19 (-2,53/-1,79) einen Grad 2, welcher mit einem medianen Überleben von fünf bis 46 Monaten einhergeht. Die dynamische Leberfunktion, die mittels LiMAx bestimmt wurde, zeigte mit einem Median von 276 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (169/402) ebenso eine leicht reduzierte Kapazität, welche unterhalb der von Stockmann et al. beschriebenen normwertigen Ergebnisse von $>315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ lag. Zusammenfassend sind die Patientencharakteristika in Bezug auf die Leberfunktion vergleichbar mit den Ergebnissen früherer Studien zur Leberfunktion bei TACE-Therapie (169, 170, 172).

6.2.2 Diagnostik und Prävalenz der MHE

Obgleich des klinischen Stellenwertes bleibt die MHE in großen Teilen unterdiagnostiziert, weil es einer differenzierten Diagnostik bedarf, die bislang personal- und zeitaufwändig ist. Nach einem Goldstandard wird bisweilen gesucht. Im Jahr 2007 gaben in einer repräsentativen Umfrage unter 137 Ärzten in den USA 84% an, dass die MHE ein signifikantes Problem darstelle (insbesondere aufgrund der reduzierten Lebensqualität). Jedoch hatten 38% der Befragten in ihrer Klinik noch kein einziges Mal bei Zirrhosepatienten auf eine MHE getestet. Als Gründe hierfür wurden der zeitliche Aufwand, umständliche Testverfahren und eine Unsicherheit bezüglich der therapeutischen Konsequenz angegeben (55). Bislang kamen in Studien abweichende Methoden sowie unterschiedliche Cut-Off-Werte zum Einsatz, um eine MHE zu diagnostizieren. Die Angaben zu Sensitivität, Spezifität und Prävalenz variieren enorm bei den unterschiedlichen diagnostischen Verfahren und den untersuchten Patientengruppen (61, 66, 67, 93, 95). In Übereinkunft mit den AASLD/EASL-Practice-Guidelines wurde in dieser Studie der PSE-Test in Kombination mit einem weiteren validierten Testverfahren, der CFF-Messung, verwendet. Ergänzend wurde der ANT als einfaches Screeninginstrument analysiert. Die Kombination aus CFF und PSE ergab im Studienkollektiv eine Prävalenz der MHE von 50%. Dabei wurde anhand des PSE eine Prävalenz von 43,5% und anhand der CFF-Testung eine Prävalenz von 10,5% festgestellt. Der ANT-Screeningtest ergab bei 21,7% der Patienten den Verdacht auf eine MHE. Damit ist die Prävalenz der MHE in dieser Arbeit im mittleren Bereich einzuordnen. Ein vergleichbares Ergebnis zeigten Dhiman et al. im Jahr 2010. In ihrer Studienkohorte von 100 Zirrhosepatienten ohne OHE konnte mithilfe des PSE eine Prävalenz von 48% festgestellt werden, hingegen wurde eine Prävalenz von 21% durch die CFF-Messung detektiert (54). Im Vergleich zu Dhiman und Kollegen wies unsere Studienkohorte einen größeren Anteil an Patienten mit einem niedrigeren CP-Score auf (A: 69,6; B: 26,1%; C: 4,3% vs. A:16%; B: 50%; C: 23%). Ebenso zeigten Patienten einen geringeren Anteil an Ösophagusvarizen (39,1% vs. 71%) und somit seltener ein klinisches Zeichen der hepatischen Dekompensation. Somit war die Kohorte der vorliegenden Arbeit weniger beeinträchtigt in ihrer Leberfunktion.

Psychometrische Testverfahren, wie der NCTA, NCTB und DST, wurden in den Anfängen der MHE-Diagnostik zunächst einzeln angewandt und mussten erst validiert werden, bevor Sie in heutige Diagnostiksysteme (wie z. B. den PSE) Einzug fanden. Sie zeigten bei Patienten mitunter hohe Prävalenzen von 62% und 87%. Auch hier wiesen die Studienkollektive einen größeren Anteil an Patienten im CP-Stadium B und C auf (19, 67).

Duarte-Rojo et al. konnten mithilfe des PSE in ihrem Studienkollektiv eine recht niedrige Prävalenz der MHE mit 15% feststellen. Die Leberfunktion der Patienten kann bei einem ähnlichen MELD-Score von 8 (+/-0,5) und einem großen Anteil der Patienten im CP-Stadium B als tendenziell reduzierter beschrieben werden. Es zeigten sich deutlich mehr Patienten mit einer viralen Ätiologie und deutlich weniger Patienten mit einer alkoholbedingten Ätiologie der Leberzirrhose (10,5% vs. 69,5%) (93). Auch Merli und Kollegen zeigten bei ihrer Kohorte von Zirrhosepatienten eine niedrigere MHE-Prävalenz mit 36%. Auch hier waren die Patienten in ihrer Leberfunktion eingeschränkter mit einem größeren Anteil an CP-B und einem medianen MELD von 13 (7/23). Die Patienten wiesen einen ähnlichen Anteil an Männern (66%) auf, diese waren mit 62 (+/-13) Jahren im Vergleich jünger und die zugrunde liegenden Leberzirrhosen nur zu 22% durch Alkohol bedingt (95).

Im Vergleich zu Vorstudien von Duarte-Rojo, Merli, Riggio, Dhiman, Campagna und Agarwal, welche die Prävalenz der MHE bei Patienten ohne OHE mithilfe des PSE mit 15% bis 48% angaben, zeigt sich in unserem Studienkollektiv die Prävalenz von 43,5% im oberen Spektrum. Dabei ist festzustellen, dass die Patientenkohorte dieser Arbeit mit 69,6% der Patienten im CP-Stadium A und einem medianen MELD von 10 (7/13), im Vergleich zu den aufgeführten Studien, eine geringer eingeschränkte Leberfunktion aufwies. Im Kontrast

dazu zeigte keine der Studien einen höheren Anteil an älteren Patienten (69 Jahre; 66/74), Männern (78,3%) sowie alkoholbedingten Leberzirrhosen (69,5%) (54, 63, 82, 83, 93, 95).

Die Diagnostik mittels CFF zeigte auch in anderen Studien eine geringere MHE-Prävalenz unter den Zirrhosepatienten im Vergleich zur Diagnostik mittels Psychometrik und EEG. Verglichen mit den Prävalenzen von Romero-Gomez (30,7%) sowie Lauridsen (33%) zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine recht niedrige Prävalenz von 10,5% (61, 90). Mit 50,7% äthyltoxischer Ätiologie, 71,9% Männern, 57 (+/-10) Jahren und 50,9% der Patienten im CP-Stadium A war die Studienkohorte von Romero-Gomez annähernd vergleichbar. Der pathologische Cut-Off-Wert von 38Hz für die Diagnostik der MHE unterschied sich von dem hier benutzten Cut-Off-Wert von 39Hz. Dabei hätte sich auch unter Anwendung eines Cut-Off-Wertes von 38Hz in unserem Studiendesign dieselbe, niedrige Prävalenz von 10,5% ergeben. Verschiedene Forschungsgruppen konnten feststellen, dass die CFF altersabhängig ist. Es wurde beobachtet, dass die CFF-Werte pro Lebensdekade um 0,6-0,7Hz abnehmen (54, 65, 68). Darüber hinaus schnitten Patienten mit einer alkoholbedingten Leberzirrhose in der CFF-Testung schlechter ab als solche mit einer Leberzirrhose anderer Ätiologie (65, 68). Unser Studienkollektiv wies ein vergleichsweise hohes Alter mit einem hohen Anteil an äthyltoxisch bedingten Leberzirrhosen auf. In Anbetracht dessen hätte eine höhere Anzahl von pathologischen CFF-Ergebnissen (ggf. falsch positiv) nicht verwundert.

Ein neues Screeninginstrument, das sich bislang einfach in der Durchführung zeigte und in Studien eine gute Sensitivität und Spezifität für die MHE bewies, ist der ANT. Mithilfe des Screening-Tests wurde mit einem Cut-Off-Wert von fünfzehn Tieren bei 21,7% der Patienten der Verdacht auf eine MHE gestellt. Keine der Patienten benannte weniger als zehn Tiere. Campagna et al., die den Test zuerst validierten, konnten in ihrem Studienkollektiv von Zirrhosepatienten (69% männlich; Alter 60 +/-13 Jahre; CP A 39%, CP B 32%, CP C 29%; MELD-Score 12(9/16); 50% virale Zirrhose, 26% Alkoholätiologie) mithilfe eines dreistufigen Scores eine MHE-Prävalenz von 37% unter den Patienten ohne OHE ermitteln (82).

Agarwal und Kollegen konnten in ihrem Studienkollektiv von Zirrhosepatienten, die bezüglich der Leberfunktion annähernd vergleichbar mit dem Studienkollektiv dieser Arbeit waren (CP A 59%, CP B 26,5%, CP C 14,5%; MELD 13,7; 55% Alkoholätiologie; Alter 48 Jahre) eine Prävalenz von 35,9% mithilfe des ANT ermitteln, hierfür wurde der niedrigere Cut-Off-Wert von vierzehn Tieren angewandt (83).

Die diagnostische Wertigkeit der CFF-Messung und des ANT wurde in der Literatur wiederholt mithilfe des „Goldstandards“ PSE/ PHES verglichen. In unserer Studie konnte für die CFF eine Sensitivität von 22% und eine Spezifität von 100% bestimmt werden. Insbesondere die hier ermittelte niedrige Sensitivität unterscheidet sich zu anderen Studien, wie beispielsweise von Sharma und Kollegen. Sie konnten eine Sensitivität von 96% und Spezifität von 96% ermitteln (67). Golbecker et al. stellten hingegen eine niedrige Sensitivität (33,3%) der CFF-Testung für die HE 1° fest, im Vergleich zu einer höheren Sensitivität (75%) für höhere HE-Stadien (>HE 2°) (68). Dieses Ergebnis von 33,3% war annähernd vergleichbar mit den vorliegenden Daten.

Die Sensitivität und Spezifität für den ANT betrug in der vorliegenden Arbeit 50% und 100%. Insbesondere die hier festgestellte Sensitivität kann als moderat beschrieben werden, verglichen mit Ergebnissen von Campagna et al. (Sensitivität 78%; Spezifität 63% für <HE 2°) und Agarwal et al. (Sensitivität 89,2%; Spezifität 95,7% für MHE mit Cut-Off-Wert <14) (82, 83).

6.3 Korrelationsanalyse

In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen beeinträchtiger hepatischer Funktionalität und den Leistungen in der MHE-Diagnostik ermittelt werden. In diesem Kontext wurden die höchsten Korrelationskoeffizienten und relevanten Ergebnisse bei der Verwendung des PSE festgestellt, während bei der CFF- und ANT-Diagnostik lediglich eine relevante Korrelation (bei einem Signifikanzniveau von 0,05) zwischen Serumalbumin und der CFF ($r=0,43$; $p=0,046$) nachgewiesen wurden. Insbesondere die Verwendung des PSE-Tests zeigte einen eindeutigen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Leberfunktion und pathologischen Ergebnissen in der MHE-Diagnostik. Dies betraf insbesondere die Prognose-Scores (CP-Score, MELD und ALBI), bei denen in der univariaten Analyse ein hoher Korrelationskoeffizient von $r=-0,5$ festgestellt wurde. Dieser Zusammenhang wurde bereits im Jahr 2008 von Amodio et al. beschrieben, die eine moderate Korrelation zwischen dem PSE und dem CP-Stadium ($r=-0,31$) sowie dem MELD-Score ($r=-0,30$) in der univariaten Analyse feststellten (75).

Im Rahmen der Validierung der CFF-Diagnostik als diagnostisches Instrument wurden in früheren Studien wiederholt Korrelationsanalysen zwischen der Leberfunktion und der CFF durchgeführt. Eine Analyse der MHE bei Zirrhosepatienten durch Romero-Gomez et al. ergab insbesondere für die CFF-Diagnostik eine schwache Korrelation mit dem CP-Status ($r=-0,22$; $p=0,018$) und keine Korrelation mit dem MELD-Score ($r=0,11$; $p=ns$) (61). Auch Lauridsen und Kollegen konnten in ihrer Studie im Jahr 2011 keine Korrelation der metabolischen Leberfunktion (gemessen durch die Galaktose-Eliminations-Kapazität) ermitteln (90). Der ANT wurde durch Campagna et al. im Jahr 2017 und Agarwal et al. im Jahr 2020 mit einer inversen Korrelation zum MELD-Score ($r=-0,16$, $p<0,025$ & $r=-0,318$, $p=0,01$) beschrieben. Dieser Zusammenhang konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden (82, 83).

6.4 Subgruppenanalyse

6.4.1 Subgruppenanalyse nach MHE

Gemäß den AASLD/EASL-Practice-Guidelines wurde zunächst die Einteilung der Patienten in eine MHE- und Non-MHE-Gruppe anhand von PSE und CFF vorgenommen. Ähnlich zur Korrelationsanalyse ergaben sich relevante Unterschiede für das Serumalbumin, den ALBI-Score und das klinische Symptom Aszites. Eine Unterteilung der Patienten allein nach PSE-Ergebnissen in MHE- und Non-MHE-Gruppen zeigte darüber hinaus einen relevanten Unterschied in Bezug auf die Leberfunktionsscores zwischen diesen Gruppen. Die Subgruppenanalyse mithilfe von CFF- und ANT-Diagnostik konnte dabei keine statistisch relevanten Unterschiede in der Leberfunktion zwischen den jeweiligen Gruppen detektieren. Aufgrund der kleinen Gruppengröße, welche sich durch die pathologischen CFF- und ANT-Ergebnisse ergab, ist in beiden Fällen der statistisch relevante Nachweis von Unterschieden erschwert. Durch die Einteilung „kein, ein oder zwei pathologische MHE-Testergebnisse“ ließen sich drei Subgruppen bilden, welche eine graduelle Verschlechterung der Leberfunktion demonstrierten. Diese Beobachtung konnte sowohl in der aktuellen, dynamischen Leberfunktion, als auch in den Leberfunktionsscores und in der statischen Leberfunktion gemacht werden. Die Einschränkung der Leberfunktion in den Subgruppen blieb allerdings oberhalb des Signifikanzniveaus.

In der Literatur wurden bislang uneinheitliche Ergebnisse in Bezug auf einen möglichen Unterschied in der Leberfunktion zwischen MHE-Patienten und Non-MHE-Patienten beschrieben. Während einige Studien eine signifikante Assoziation zwischen MHE und Leberfunktionsstörungen aufzeigen konnten, konnten andere Studien keinen signifikanten Unterschied feststellen. Bislang wurden Korrelationsanalysen und Subgruppenanalysen zur MHE mit den gängigen Leberfunktionsscores CP und MELD durchgeführt. Es erfolgten

bisher keine differenzierte Unterteilung der Leberfunktion nach Teilbereichen, wie in der vorliegenden Arbeit.

Im Jahr 2000 führten Groeneweg und Kollegen ein Screening für die MHE, damals als subklinische HE bezeichnet, bei 179 Zirrhosepatienten durch. Die MHE-Diagnose wurde durch psychometrische Tests (NCT und DST) sowie durch EEG-Diagnostik gestellt. In ihrer Studie zeigte sich, dass 48% der Patienten mit MHE eine CP-B- oder CP-C-Zirrhose aufwiesen, im Vergleich zu nur 15% der Patienten ohne MHE (98). Dieses Ergebnis entspricht zum Teil dem Resultat der vorliegenden Arbeit, bei der 15,4% der Non-MHE-Patienten und 31% der MHE-Patienten eine CP-B- oder CP-C-Zirrhose aufwiesen.

Die Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch zu den Ergebnissen von Duarte-Rojo und Kollegen. Sie hatten keinen Unterschied in Bezug auf den MELD-Score (MELD 8+-5 vs. 8+-5; $p=0,789$) und den CP-Status (CP A/B/C 24/41/6 vs. 3/8/2; $p=0,614$) zwischen der MHE- und Non-MHE-Gruppe festgestellt (93). Auch Riggio et al. konnten keine signifikanten Unterschiede in den MHE- und Non-MHE-Gruppen (nach PSE) bezüglich CP-Klassifikation und MELD-Score detektieren (63). Auch in unserer Studie konnte kein statistisch relevanter Unterschied des CP-Stadiums ermittelt werden. Allerdings ergab sich ein relevanter Unterschied der CP-Punkte, welche in den beiden genannten Studien nicht dezidiert erfasst wurden. Gleiches gilt für den ALBI-Score, welcher in beiden Studien nicht analysiert wurde. Somit scheint es, dass dezente Unterschiede der Leberfunktion bestehen, welche durch die „unscharfe“ Einteilung nach CP-Score nicht ermittelt werden können, bei genauerer Betrachtung der Leberfunktion durch die CP-Punkte und ALBI-Score jedoch deutlich gemacht werden können.

In einer frühen Analyse der CFF als diagnostisches Mittel zeigten Kircheis und Kollegen im Jahr 2002 bei 92 Zirrhosepatienten eine Sensitivität von 55% und Spezifität von 100% für die subklinische HE. Daneben konnte eine Korrelation der CFF mit dem HE Stadium detektiert werden (65). Die schwankenden Angaben zur Sensitivität der CFF, die Suche nach dem idealen Cut-Off-Wert und unterschiedliche CFF-Ergebnisse bei alkoholbedingten und nichtalkoholbedingten Leberzirrhosen erschweren die Interpretation des hier vorliegenden Ergebnisses. In dieser Arbeit wiesen lediglich drei verschiedene Patienten ein pathologisches Testergebnis im Studienverlauf auf. Unter zwanzig Patienten, die im Verlauf eine CFF-Messung erhielten, entsprach dies 15%. Verglichen mit vierzehn von 23 Patienten, die mindestens einmalig ein pathologisches Ergebnis in der PSE-Diagnostik erzielten, wäre in Anlehnung an die Literatur ein höherer Anteil an MHE-Diagnosen durch die CFF zu erwarten gewesen. Insbesondere bei Betrachtung der graphischen Aufarbeitung und Beobachtung der unterschiedlichen Mediane zeigte sich in dieser Arbeit, dass Patienten mit einem pathologischen CFF-Ergebnis die geringsten Leberfunktionen aufwiesen. Auch in Vorstudien konnten bei höheren HE-Graden eine bessere Sensitivität und Spezifität gezeigt werden. Dies könnte Anhalt dafür sein, dass ein pathologisches CFF-Ergebnis mit einer höhergradig reduzierten Leberfunktion einhergeht und somit einen Marker für die Entwicklung einer OHE und Dekompensation der Leberfunktion darstellt. Ebenso könnte dies eine Erklärung für die geringe MHE-Prävalenz nach CFF-Testung im Studienkollektiv sein, da die Kohorte eine niedrignormale, kompensierte Leberfunktion aufwies. Aufgrund der geringen Anzahl an pathologischen CFF-Messungen im Studienkollektiv kann diese Hypothese jedoch nicht gefestigt werden. Gleiches gilt auch für die Analyse der ANT-Diagnostik. Lediglich drei Patienten wiesen im Mittel ein pathologisches Testergebnis auf, so dass die Unterschiede der Leberfunktion - sofern sie bestanden - als nicht relevant gewertet wurden. Insbesondere konnten in der hier vorliegenden Arbeit keine Unterschiede des CP-Stadiums, des MELD-Scores und der Serumalbuminspiegel anhand einer Gruppeneinteilung nach ANT, wie bei Agrawal et al., gemessen werden (83).

6.4.2 Subgruppenanalyse nach Leberfunktion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine unterschiedliche Prävalenz der MHE in den verschiedenen CP-Gruppen gefunden (CP-A 35,3%; CP-B 60%; CP-C 100%). Dieses Ergebnis ähnelt damit dem von Dhiman et al., die unter 100 Zirrhosepatienten in den Gruppen CP-A 36%, CP-B 45% und CP-C 72,2% eine MHE feststellten (54). Auch Agarwal und Kollegen zeigten 2020 mithilfe des PSE ein ähnliches Ergebnis mit 19,7%, 51,9% und 73,3% bei den CP-A-, CP-B- und CP-C-Patienten (83). Ein sehr ähnliches Ergebnis präsentierten auch Li und Kollegen in einem großen Patientenkollektiv mit 39%, 55% und 71,8% ($p < 0,001$). Die Diagnose der MHE wurde hier jedoch mit Hilfe des NCTA und DST in Verbindung mit einem Wechsler-Intelligenztests gestellt (99). Dies unterstreicht die Tatsache, dass die MHE bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion häufiger diagnostiziert werden kann. Es herrscht relative Einigkeit über eine Korrelation des PSE und der Einteilung nach CP-Stadium. Eine Analyse nach ALBI-Score sowie LiMAX-Test steht bislang aus. Die Zunahme der Prävalenz in den Gruppen der niedrigen Leberfunktion wurde in dieser Arbeit auch in der Gruppenaufteilung nach ALBI-Grad (0%, 50%, 66,7%) sowie der von Stockmann et al. getroffenen Einteilung nach LiMAX (37,5%, 41,7%, 100%) festgestellt. Dabei wurde für die Graduierung nach ALBI mit $p = 0,057$ die Grenze zur statistischen Signifikanz knapp verfehlt. Die Einteilung nach LiMAX zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied ($p = 0,131$), jedoch ähnelte die Verteilung nach LiMAX sehr der Verteilung nach CP-Stadium, welche auch in dieser Arbeit kein Ergebnis unterhalb des Signifikanzniveaus $< 0,05$ zeigen konnte. In anderen Arbeiten konnte die Signifikanz aber wiederholt festgestellt werden (99, 101). Daher ist zu vermuten, dass sich ein statistisch relevantes Ergebnis in einem größeren Patientenkollektiv hätte ergeben können.

Wir analysierten zudem die diagnostischen Ergebnisse der CFF-Testung und des ANT in den einzelnen Leberfunktionsgruppen. Im Gegensatz zur PSE-Diagnostik zeigte sich kein erkennbarer Unterschied in den jeweiligen Klassen. Es muss jedoch erneut auf die geringe Anzahl an Patienten, die mit einem pathologischen CFF- bzw. ANT-Ergebnis auffielen, hingewiesen werden. Damit stellt sich grundsätzlich die Frage, inwieweit Erkenntnisse aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden können.

Schon vielfach wurde bei der unterschiedlich ermittelten Sensitivität und Spezifität der CFF-Messung diskutiert, ob durch die CFF-Diagnostik eine andere Dimension der (minimalen) hepatischen Enzephalopathie gemessen wird.

Bereits im Jahr 2011 postulierten Montagnese et al., dass es womöglich verschiedene HE-Phänotypen gibt. In ihrer Studie zeigten der PSE-Test und das EEG - zwei validierte und allgemein akzeptierte diagnostische Verfahren - eine geringe Korrelation zueinander. Interessanterweise korrelierte der PSE mit erhöhten Entzündungsparametern, wie CRP, IL6 und TNF α , wohingegen das EEG mit im Blut gemessenen Indolen und Ammoniak korrelierte. Es wurde in Betracht gezogen, dass der PSE besonders anfällig für die neurotoxische Wirkung einer aktivierten Entzündungskaskade zu sein scheint, wohingegen das EEG stärker die zerebrale Beeinträchtigung durch Toxine wie Ammoniak oder Tryptophan-Metabolite widerspiegelt. Falls die CFF-Testung, ähnlich dem EEG, eine andere Dimension der (M)HE widerspiegelt, könnte dies eine Erklärung für die unterschiedlich ermittelten Angaben zu Sensitivität sowie Spezifität in Bezug auf den PSE sein.

6.5 Longitudinaler Verlauf

6.5.1 Verlauf der Leberfunktion

Bei vielen Patienten, die eine TACE erhalten, kann eine Einschränkung der Leberfunktion festgestellt werden. In den meisten Fällen handelt es sich um eine reversible Funktionsstörung, die jedoch zeitweise bestehen bleiben kann (170, 171). Es ist allerdings auch möglich, dass eine irreversible Funktionseinschränkung auftritt, die auch durch angemessene Therapie nicht behoben werden kann und infolgedessen zu einem akuten Leberversagen führen kann (172). Es ist wichtig zu betonen, dass eine Leberfunktionsstörung zur akuten hepatischen Dekompensation führen kann, die sich in Form von Aszites, Ikterus und HE äußert und letztendlich tödlich verlaufen kann. Buijs und Kollegen konnten im Jahr 2009 bei 190 Patienten den Einfluss der TACE auf die Leberfunktion zeigen. Bei den Patienten wurden - ähnlich unserer Studie - zwischen ein und drei TACE-Eingriffe durchgeführt. Ergänzend wurde die Leberfunktion vor sowie sechs und zwölf Monate nach dem ersten TACE-Eingriff bestimmt. Es konnte bei einem relevanten Anteil der Patienten eine Verschlechterung der statischen Leberfunktion nach sechs Monaten gemessen werden. Der Anteil der Patienten mit Leberfunktionseinschränkung stieg nach zwölf Monaten weiter an. Dies ging mit einer Erhöhung der AST-Werte bei 15% bei Patienten nach sechs Monaten und 18% nach einem Jahr einher. Gleiches zeigte sich für die ALT (10% vs. 18%), aPTT (8% vs. 18%) und Bilirubin (10% vs. 22%). Daneben präsentierte sich eine Hypalbuminämie (10% vs. 19%). Ein akutes Leberversagen ergab sich bei 2,6% der Patienten (169).

Auch ohne Intervention besteht bei Zirrhosepatienten ein relevantes Risiko einer Verschlechterung der Leberfunktion. Eine prospektive Analyse von Huo et al. im Jahr 2005 zeigte, dass bei 58 Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Lebertransplantation befanden und keine weitere Therapie erhielten, der MELD-Score nach 6 Monaten signifikant anstieg ($10,9 \pm 2,5$ vs. $14,5 \pm 3,2$). Dies weist auf eine fortschreitende Leberfunktionsstörung hin (193).

Die erhobenen Daten dieser Arbeit konnten im Verlauf der TACE-Therapie nach dem ersten TACE-Eingriff keine relevante Veränderung der Leberfunktion messen. Es zeigte sich dagegen über den kompletten Studienverlauf hinweg eine statistisch relevante Reduktion der hepatischen Funktion, welche sich in den Veränderungen des MELD-(Na-)Score, des ALBI-Score sowie der statischen Leberfunktionsparameter Bilirubin, Albumin und INR widerspiegelte.

Damit zeigte sich keine Veränderung der Leberfunktion im direkten postinterventionellen Zeitraum nach TACE, wie etwa bei Miksad et al. beschrieben. Diese analysierten die Veränderung der statischen Leberfunktion in der Akutphase (0-30 Tage) und in der chronischen Phase (30-90 Tage) nach TACE-Eingriff. In der 2019 publizierte Studie konnte eine Erhöhung des Bilirubins, der Leberenzyme AST und ALT sowie des INR und eine Erniedrigung des Serumalbumins sowohl im akuten und als auch im chronischen Zeitraum beobachtet werden (213).

In einer weiteren Studie von Miyoshi und Kollegen wurde im Jahr 1988 die dynamische Leberfunktion vor und nach einmaligem TACE-Eingriff mittels ICG-Clearance bei dreizehn Patienten ermittelt. Bei sieben dieser Patienten (53%) veränderte sich die ICG-Clearance nach vier Monaten nicht, wohingegen bei sechs Patienten (46%) die ICG-Rate um bis zu 50% innerhalb der ersten Woche abnahm (170). Die Ergebnisse der Studie stehen im Kontrast zu den Ergebnissen dieser Arbeit, in der sich die dynamische Leberfunktion mittels LiMAx nach dem ersten TACE-Eingriff nicht relevant veränderte. Es muss hierbei jedoch bedacht werden, dass es sich bei der ICG-Clearance und dem LiMAx-Test um zwei verschiedene enzymatische Prozesse handelt und die TACE-Therapie von 1988 nicht zu 100% vergleichbar mit der TACE-Therapie von 2018 ist.

6.5.2 Verlauf der MHE

Longitudinale Daten zum Verlauf der MHE sind nur begrenzt vorhanden. Prospektive Studien analysierten bislang vornehmlich das Risiko der Entwicklung einer OHE bei Patienten, bei denen eine MHE diagnostiziert wurde.

In den Daten dieser Arbeit zeigte sich zwar einerseits ein Zusammenhang zwischen Leberfunktion und der PSE-Diagnostik und andererseits eine Reduktion der Leberfunktion über den gesamten Studienverlauf hinweg. Eine entsprechende, Verschlechterung der MHE-Diagnostik mittels PSE blieb jedoch aus. Die Patienten zeigten zu allen Zeitpunkten im Studienverlauf vergleichbare Ergebnisse der MHE-Diagnostik.

6.6 Überlebenszeitanalyse

Obwohl die MHE das früheste Stadium der kognitiven Störungen der Leberzirrhose darstellt, ist sie mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate verbunden. Die ersten, die dies aufzeigten waren Amodio et al., die bereits 1999 mittels ausgewählter psychometrischer Tests einen statistisch signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten von MHE und Nicht-MHE Patienten belegten (163).

In unserer Studie wiesen Patienten, bei denen mittels PSE während der Studienteilnahme die Diagnose MHE gestellt wurde, ebenfalls eine statistisch relevant kürzere Überlebenszeit auf ($p=0,039$). Diese Ergebnisse gleichen den Ergebnissen der prospektiven Studie von Dhiman et al. (54). Hier konnte bei Zirrhosepatienten mittels des PHES-Tests eine erhöhte Sterblichkeitsrate für Probanden mit MHE gegenüber denen ohne MHE nachgewiesen werden. In unserem Studienkollektiv zeigte sich darüber hinaus eine deutlich erniedrigte Ein-Jahres-Überlebensrate, sowohl für MHE-, als auch für Non-MHE-Patienten (40,0% & 76,9% vs. 67,7% & 88,7% bei Dhiman et al.), was in den unterschiedlichen Studienkollektiven (Leberzirrhose vs. Leberzirrhose & HCC) und der Intervention (TACE) begründet sein dürfte.

In der genannten Studie konnten Dhiman und Kollegen darüber hinaus keine Unterschiede in der Mortalität in Bezug auf die CFF-Diagnostik ermitteln. In unserem kleinen Patientenkollektiv mit einer geringen Anzahl von pathologischen CFF-Messungen hingegen bildete sich eine statistisch relevant verkürzte Überlebenszeit ab. Dieses verkürzte Gesamtüberleben bei Probanden mit einer pathologischen CFF-Messung wurde auch bei Romero-Gomez und Kollegen in ihrer Arbeit zur Evaluation der CFF bei einem spanischen Zirrhose-Patientenkollektiv in der univariaten Analyse beobachtet, konnte allerdings in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Mortalitätsprädiktor identifiziert werden. Aufgrund der geringen Anzahl in unserem Patientenkollektiv muss kritisch hinterfragt werden, inwieweit eine multivariate Analyse zum selben Ergebnis geführt hätte.

Die Kombination der beiden Testverfahren CFF und MHE erlaubte eine Dreiteilung der Probanden anhand der Anzahl pathologischer Ergebnisse. Auch Montagnese et. al. evaluierten ihr Patientenkollektiv in Anlehnung an die AASLD/EASL-Practice-Guidelines mittels PSE und dem EEG, als Alternative zur CFF-Messung. Abermals wurde ein pathologisches PSE-Ergebnis, neben einem auffälligen EEG, als unabhängiger Prädiktor für das Versterben ausgemacht. Darüber hinaus konnte auch die Dreiteilung des Studienkollektivs im Sinne eines „multidimensionalen Defizits“ eine statistisch signifikante Erhöhung der Mortalität mit steigender Anzahl der pathologischen Ergebnisse nachweisen, so wie auch wir es in unserem Kollektiv beobachten konnten. Das in unserer Studie ermittelte, mediane 1-Jahres Überleben war hierbei erneut deutlich niedriger mit 71,4% (kein Test pathologisch), 57,2% (ein Test pathologisch) und 0% (beide Tests pathologisch), gegenüber 96%, 78% und 49% bei Montagnese. Mögliche Gründe hierfür wurden bereits beschrieben.

Von Campagna et al. wurde für den ANT bislang eine prognostische Wertigkeit für das Ein-Jahres-Risiko des Versterbens angegeben, obgleich ohne statistische Signifikanz (82). In Bezug hierauf offenbarten unsere Daten keine neuen Informationen und vermochten nicht, dieses Ergebnis zu bekräftigen. Es zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede in der Überlebenszeit.

6.7 Folgen und Einflussfaktoren

6.7.1 Stürze, Verkehrsunfälle und OHE

Vorstudien belegen, dass das Vorliegen einer MHE als ein unabhängiger Prädiktor für Stürze gilt (OR 10,2; 95%-KI 3,4-30,4; $P < 0,001$) (106). Patienten mit MHE stürzten innerhalb eines Jahres signifikant häufiger als Patienten ohne MHE (52 % vs. 6,5%; $P < 0,001$). Auch in unserer Arbeit stürzten MHE-Patienten häufiger (30% vs. 18%). Verglichen mit den Ergebnissen von Román et al. ermittelten wir eine niedrigere OR von 2,35. In der Literatur wurde mehrfach die Relevanz der MHE als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer OHE aufgezeigt. Dies umfasst sowohl die durch PSE diagnostizierte MHE (63, 116), als auch die durch CFF diagnostizierte MHE (61, 68). Auch in dieser Arbeit trat bei 20% der MHE-Patienten im nachfolgenden Klinikverlauf eine OHE auf. Keine der Patienten, die ein physiologisches Ergebnis in der MHE-Testung zeigten, entwickelten eine OHE. Dieses Resultat ähnelt dem Ergebnis von Riggio et al., bei denen 30,4% der MHE-Patienten (mittels PSE diagnostiziert) eine OHE entwickelten (63).

Die MHE wurde darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für Verkehrsunfälle in Verbindung gebracht. Eine statistisch signifikante Korrelation ergab sich in der Studie von Bajaj et al. 2009 dabei lediglich für die MHE, welche mittels ICT diagnostiziert wurde. Es ergab sich keine Assoziation mit der durchgeführten Psychometrik (108). Auch in unserem Kollektiv ereignete sich im Studienverlauf ein Verkehrsunfall. Der entsprechende Patient war dabei durch die CFF-Diagnostik der MHE-Gruppe zugeteilt, bei gleichzeitig normwertigem PSE- und ANT-Score.

Zusammengefasst traten die in der Literatur beschriebene Folgeerscheinungen auch im Studienkollektiv auf und fanden sich hier vermehrt oder auch ausschließlich bei Patienten mit einer diagnostizierten MHE.

6.7.2 Confounder

Wiederholt wurden diverse Einflussfaktoren auf die MHE-Diagnostik beschrieben, welche auch in der vorliegenden Arbeit eine mögliche Einwirkung auf die Ergebnisse bewirkt haben könnten.

Diverse Studien zeigen, dass Alkoholmissbrauch die CFF beeinflussen kann und Patienten eine geringere CFF aufweisen (68, 98). Es wird vermutet, dass Alkoholmissbrauch mit einer kortikalen Dysfunktion einhergeht und somit neuronale Bereiche einschränkt, die durch die CFF bewertet werden. Zusätzlich konnten Dhiman et al. eine Abnahme der CFF im Alter um ca. 0,6 Hz pro Lebensdekade feststellen (54). Trotz dieser beider Umstände und der Tatsache, dass im hier vorliegenden, vergleichsweise alten Studienkollektiv ein großer Anteil an alkoholbedingten Leberzirrhosen bestand, wurden nur sehr wenige pathologische CFF-Ergebnisse beobachtet.

Wiederholt wurde ein Alterseffekt auf die Ergebnisse der PSE-Diagnostik ermittelt (61, 75, 93). Entsprechend den Empfehlungen durch die AASLD/EASL-Practice-Guidelines wurden in der Arbeit altersadaptierte Normwerte für die PSE-Auswertung benutzt, um diesem systematischen Fehler vorzubeugen

Unter anderem durch Merli und Kollegen wurde eine Hyponatriämie als Prädiktor für die Entwicklung der MHE festgestellt (95). Bei der Querschnittsanalyse der MHE lag hier lediglich bei einem Patienten eine moderate Hyponatriämie von 133 mmol/l vor. Dieser Patient wurde sowohl durch die CFF-Testung als auch durch den PSE als MHE-Patient gewertet und wurde im anschließenden Klinikaufenthalt mit einer OHE diagnostiziert. Die übrigen Patienten wiesen darüber hinaus eine Normonatriämie auf. Erwartungsgemäß konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Serumnatrium und den Ergebnissen der MHE Diagnostik beobachtet werden.

6.8 Limitationen der Studie

In dieser Arbeit müssen Limitationen berücksichtigt werden. Die Stichprobengröße mit 23 Patienten war klein. Aufgrund dieser geringen Anzahl an Patienten wird die Wahrscheinlichkeit, einen statistisch relevanten Unterschied oder Zusammenhang nachzuweisen, deutlich gesenkt. Obwohl die Daten in vielen Fällen einen Unterschied oder Zusammenhang andeuteten, wiesen sie in vielen Fällen keine statistisch signifikanten Kennzahlen auf. Es müsste daher eine größere Anzahl an Daten gesammelt werden, um diese Unterschiede oder Zusammenhänge als statistisch relevant nachweisen zu können und um eine konfirmatorische Statistik zu berechnen. Weiterhin variierte die Anzahl der durchgeführten TACE-Eingriffe zwischen den Teilnehmern, was zu einer Heterogenität in den durchgeführten Messungen und somit auch den erhobenen Daten führte. Die CFF-Diagnostik fiel aufgrund eines Gerätedefekts bei einigen Teilnehmern aus, was zu einer weiteren Verringerung der Stichprobengröße führte und den Vergleich der MHE-Diagnostik erschwerte. Des Weiteren wurde die Schulbildung der Probanden nicht erfasst. In Studien von Duarte-Rojo (PSE), Romero-Gomez (CFF) und Campagna (ANT) wurde gezeigt, dass die Dauer der Schulbildung einen relevanten Unterschied in der MHE-Diagnostik verursacht (61, 82, 93). Zuletzt bestand bei einem großen Anteil der Patienten eine äthyltoxische Leberzirrhose als Grunderkrankung. Es ist bekannt, dass diese Patienten schlechter bei psychometrischer Diagnostik abschneiden und dies könnte somit die relativ hohe Prävalenz der MHE anhand des PSE erklären.

Diese Limitationen beeinflussen die Interpretation der Ergebnisse und sollten bei der Bewertung der Studie berücksichtigt werden.

7 Zusammenfassung

Die HE stellt eine gravierende Komplikation von hepatischen Erkrankungen mit einhergehenden Leberfunktionsstörungen dar. Hierbei zeigt sich kein einheitliches Bild, sondern ein großes Spektrum neurologischer und psychiatrischer Symptome. Diese reichen von subtilen Veränderungen im Sinne der subklinischen MHE, bis hin zum Leberausfallkoma. Bereits die MHE beeinflusst Patienten in ihrer Lebensqualität, nimmt Einfluss auf ihren Schlaf-Wach-Rhythmus und reduziert ihre Sicherheit im Straßenverkehr. Lange wurde die MHE für klinisch irrelevant gehalten und ist daher bis heute unterdiagnostiziert und untertherapiert. Die genaue Prävalenz der MHE variiert je nach diagnostischer Methode und untersuchter Population und liegt zwischen 10% und 85%.

Die Pathogenese der MHE und HE ist vielschichtig und nicht vollständig verstanden. Es werden verschiedene Ansätze der Pathogenese diskutiert, welche gemeinsam auf einer reduzierten Leberfunktion beruhen. Gleichwohl zeigten bisherige Studien heterogene Ergebnisse in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer MHE und der Leberfunktion der Patienten.

Die Entwicklung der MHE und OHE wird stark von akuter oder chronischer Leberfunktionsstörung beeinflusst. Dies kann aufgrund von Erkrankungen wie Leberzirrhose und HCC oder durch Therapien wie z. B. Leberresektion oder TACE auftreten. Um die komplexe Natur der Leberfunktion abzubilden, werden verschiedene Testverfahren benötigt, die laborchemische Parameter, Funktionsscores sowie dynamische Verfahren beinhalten. Diese Arbeit hatte zum Ziel, die Leberfunktion bei Patienten mit HCC und Leberzirrhose im Verlauf der TACE-Behandlung zu bestimmen und diese im Kontext der MHE-Diagnostik zu analysieren, um weitere Erkenntnisse über die MHE- und HE-Entwicklung zu erlangen.

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine monozentrische, prospektive, nicht-randomisierte, diagnostische Beobachtungsstudie.

Das Studienkollektiv wies in allen erfassten Domänen gleichermaßen (statisch, dynamisch und Scores) eine niedrignormale bis leichtgradig erniedrigte Leberfunktion auf. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit früheren Leberfunktionsanalysen von Patienten während einer TACE-Therapie. Im Vergleich zum beobachteten Studienkollektiv wiesen vorherige MHE- und HE-Studien eine reduzierte Leberfunktion der Zirrhosepatienten auf. Die mittels des „Goldstandards“ PSE ermittelte MHE-Prävalenz von 43,5% ist dagegen im oberen Spektrum anzusiedeln. Die MHE-Diagnostik mittels CFF und das Screening mittels ANT konnten maximal eine moderate Sensitivität in Bezug auf die MHE-Ergebnisse mittels PSE zeigen.

Die Studie untersuchte den longitudinalen Verlauf der Leberfunktion von Patienten unter TACE-Therapie. Es wurde festgestellt, dass sich über den kompletten Studienverlauf hinweg eine Reduktion der Leberfunktion in verschiedenen Bereichen ergab. Ein sofortiger Abfall nach TACE-Eingriff wurde nicht beobachtet. Im Gegensatz zur reduzierten Leberfunktion im zeitlichen Verlauf konnte keine statistisch relevante Veränderung der MHE-Diagnostik bei den Patienten festgestellt werden.

In dieser Studie wurde ein Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Leberfunktion und verminderten Leistungen in der MHE-Diagnostik gefunden. Bei der Analyse wurden verschiedene diagnostische Tests wie der PSE, die CFF und der ANT verwendet. Festzuhalten ist, dass der PSE-Test besonders relevante Ergebnisse in Bezug auf die Leberfunktion aufwies, während die CFF- und ANT-Messung nur begrenzt Zusammenhänge mit der Leberfunktion aufzeigten. Insbesondere konnte durch den PSE-Test ein klarer Zusammenhang zwischen eingeschränkter Leberfunktion und abnormen MHE-Ergebnissen nachgewiesen werden. Dies galt vor allem für Prognosescores wie den CP-Score, MELD-Score und ALBI-Score.

Die Studie untersuchte auch die Prävalenz von MHE in verschiedenen Subgruppen von Patienten basierend auf den Testergebnissen. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit reduzierter Leberfunktion häufiger von einer MHE betroffen waren. Es wurden Unterschiede in den Leberfunktionsscores zwischen den MHE- und Non-MHE-Gruppen beobachtet. Die CFF- und ANT-Diagnostik zeigten jedoch weniger eindeutige Unterschiede in der Leberfunktion zwischen den jeweiligen Gruppen. Die Ergebnisse der Untersuchungen betonen die Bedeutung einer differenzierten Betrachtung der Leberfunktion und ihrer Auswirkungen auf die MHE-Diagnostik.

Zuletzt konnten wir in unserer Studie eine erhöhte Mortalität der MHE-Patienten mit einhergehender verkürzter Überlebenszeit feststellen. Dies unterstreicht die prognostische Wertigkeit der MHE-Diagnostik für Patienten unter HCC-Therapie.

8 Literaturverzeichnis

1. Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(10):180-7.
2. Weissenborn K. Portosystemic encephalopathy. *Handbook of clinical neurology*. 2014;120:661-74.
3. Morgan MY, Blei A, Grüngreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, et al. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2007;22(3-4):389-405.
4. Tim B. Methodische Bewertung eines elektronischen Zahlenverbindungstests (eNCT) bei Patienten mit Leberzirrhose am Beispiel der minimalen hepatischen Enzephalopathie: Charité – Universitätsmedizin Berlin 2020.
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(3):716-21.
6. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2011;54(5):1030-40.
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(2):715-35.
8. Greinert RA. Covert hepatische Enzephalopathie - Evaluation der Prävalenz und assoziierter Faktoren, Prüfung eines schrittweisen diagnostischen Vorgehens und Einfluss auf die emotionale Befindlichkeit der Patienten: Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2016.
9. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2332-40.
10. Umapathy S, Dhiman RK, Grover S, Duseja A, Chawla YK. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(7):1011-9.
11. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(7):739-47.
12. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(6):1029-41.
13. Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Journal of translational internal medicine*. 2020;8(4):210-9.
14. Nardone R, Taylor AC, Holler Y, Brigo F, Lochner P, Trinkka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neuroscience research*. 2016;111:1-12.
15. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5(Suppl 1):S37-41.
16. Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2016;31(6):1217-29.
17. Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. *British medical journal*. 1970;2(5710):633-6.
18. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):768-73.
19. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2001;16(5):531-5.

20. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2004;19(3-4):253-67.
21. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(6):2014-21.
22. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Rütger E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 1998;13(4):379-89.
23. Montagnese S, De Pittà C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;59(2):705-12.
24. Kircheis G, Häussinger D. [Hepatic encephalopathy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012;137(31-32):1582-5.
25. Penzkofer LS. *Ergebnisse der Leberchirurgie in Zirrhose an der Universitätsmedizin Mainz: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz*; 2020.
26. Grover VP, Tognarelli JM, Massie N, Crossey MM, Cook NA, Taylor-Robinson SD. The why and wherefore of hepatic encephalopathy. *International journal of general medicine*. 2015;8:381-90.
27. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):222-33.
28. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metabolic brain disease*. 2009;24(1):95-102.
29. Häussinger D, Butz M, Schnitzler A, Görg B. Pathomechanisms in hepatic encephalopathy. *Biological chemistry*. 2021;402(9):1087-102.
30. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of hepatology*. 2020;73(6):1526-47.
31. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *Journal of hepatology*. 2000;32(6):1035-8.
32. Stokum JA, Kurland DB, Gerzanich V, Simard JM. Mechanisms of Astrocyte-Mediated Cerebral Edema. *Neurochemical research*. 2015;40(2):317-28.
33. Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochemical pathology*. 1987;6(1-2):13-33.
34. Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie: Klinik und Pathogenese. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2004;129(S 2):S66-S7.
35. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1991;11(2):337-41.
36. Weissenborn K, Ahl B, Fischer-Wasels D, van den Hoff J, Hecker H, Burchert W, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut*. 2007;56(12):1736-42.
37. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *The American journal of medicine*. 2003;114(3):188-93.
38. Kajihara M, Koido S, Kanai T, Ito Z, Matsumoto Y, Takakura K, et al. Characterisation of blood microbiota in patients with liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2019;31(12).
39. Cooper AJ, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiological reviews*. 1987;67(2):440-519.
40. Abdoun K, Stumpff F, Martens H. Ammonia and urea transport across the rumen epithelium: a review. *Animal health research reviews*. 2006;7(1-2):43-59.
41. Hertz L, Kala G. Energy metabolism in brain cells: effects of elevated ammonia concentrations. *Metabolic brain disease*. 2007;22(3-4):199-218.

42. Butterworth RF. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy: A New Look at Ammonia. *Metabolic brain disease*. 2002;17(4):221-7.
43. Ochoa-Sanchez R, Rose CF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2018;8(3):262-71.
44. Dasarathy S, Mookerjee RP, Rackayova V, Rangroo Thrane V, Vairappan B, Ott P, et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metabolic brain disease*. 2017;32(2):529-38.
45. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2004;40(2):247-54.
46. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of hepatology*. 2014;60(6):1310-24.
47. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95.
48. Bosoi CR, Tremblay M, Rose CF. Induction of systemic oxidative stress leads to brain oedema in portacaval shunted rats. *Liver International*. 2014;34(9):1322-9.
49. Bossen L, Ginès P, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;34(5):914-20.
50. Watson H, Guevara M, Vilstrup H, Ginès P. Improvement of hyponatremia in cirrhosis is associated with improved complex information processing. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;34(11):1999-2003.
51. McMillin M, DeMorrow S. Effects of bile acids on neurological function and disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2016;30(11):3658-68.
52. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology*. 1999;117(3):640-4.
53. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. 2008;29(9):1612-21.
54. Dhiman RK, Kurmi R, Thumbaru KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(8):2381-90.
55. Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saeian K. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(3):833-4.
56. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2011;140(2):478-87.e1.
57. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(10):1828-35.e1.
58. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(2):357-66.
59. Schomerus -HW, -K.; Hamster,-W.; Rückert,-N.; Hecker,-H. PSE-Syndrom-Test. PSE. Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen) portosystemischen Encephalopathie (PSE) [Manual, je 25 Testformulare A, B, C & D sowie Auswertungsschablonen]. Frankfurt a.M.: Swets. [Internet] Letzte Aktualisierung: 2019. Zitiert am 19.08.2019. URL: <https://hds.hebis.de/ubmz/EBSCO/Record?id=PT9004301|pdx#html>.1999.
60. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 1998;13(4):361-77.

61. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(4):879-85.
62. Tapper EB, Parikh ND, Waljee AK, Volk M, Carlozzi NE, Lok AS. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review of Point-of-Care Diagnostic Tests. *The American journal of gastroenterology*. 2018;113(4):529-38.
63. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Pentassuglio I, Nardelli S, Moscucci F, et al. A simplified psychometric evaluation for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(7):613-6.e1.
64. Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carlà V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(2):558-66.
65. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(2):357-66.
66. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(4):879-85.
67. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2007;47(1):67-73.
68. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rumke S, Barg-Hock H, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*. 2013;62(10):1497-504.
69. Kircheis G, Bode JG, Hilger N, Kramer T, Schnitzler A, Häussinger D. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009;21(12).
70. Foley JM, Watson CW, Adams RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Transactions of the American Neurological Association*. 1950;51:161-5.
71. Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet (London, England)*. 1957;273(7001):867-71.
72. Penin H. [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]. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie, und ihrer Grenzgebiete*. 1967;35(4):174-234.
73. Montagnese S, Jackson C, Morgan MY. Spatio-temporal decomposition of the electroencephalogram in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2007;46(3):447-58.
74. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, Montagnese S, Schiff S, Kaplan PW, et al. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1680-9.e1-2.
75. Amodio P, Campagna F, Olianas S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *Journal of hepatology*. 2008;49(3):346-53.
76. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Künkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1990;75(4):289-95.
77. Elsass P, Christensen SE, Ranek L, Theilgaard A, Tygstrup N. Continuous reaction time in patients with hepatic encephalopathy. A quantitative measure of changes in consciousness. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1981;16(3):441-7.
78. Lauridsen MM, Grønbæk H, Næser EB, Leth ST, Vilstrup H. Gender and age effects on the continuous reaction times method in volunteers and patients with cirrhosis. *Metabolic brain disease*. 2012;27(4):559-65.

79. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hirschke D, Hoffmann RG, Franco J, et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(4):754-60.
80. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1591-600.e1.
81. Amodio P, Ridola L, Schiff S, Montagnese S, Pasquale C, Nardelli S, et al. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010;139(2):510-8, 8.e1-2.
82. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017;66(1):198-208.
83. Agarwal A, Taneja S, Chopra M, Duseja A, Dhiman R. Animal Naming Test – a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2020;6(2):116-24.
84. Bandoowala M, Sengupta P. 3-Nitrotyrosine: a versatile oxidative stress biomarker for major neurodegenerative diseases. *The International journal of neuroscience*. 2020;130(10):1047-62.
85. Montoliu C, Cauli O, Urios A, EIMlili N, Serra MA, Giner-Duran R, et al. 3-nitrotyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(9):1629-37.
86. Gairing SJ, Anders J, Kaps L, Nagel M, Michel M, Kremer WM, et al. Evaluation of IL-6 for Stepwise Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology communications*. 2022;6(5):1113-22.
87. Labenz C, Toenges G, Huber Y, Nagel M, Marquardt JU, Schattenberg JM, et al. Raised serum Interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019;50(10):1112-9.
88. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2004;19(3-4):345-9.
89. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of hepatology*. 2005;42(1, Supplement):S45-S53.
90. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metabolic brain disease*. 2011;26(2):135-9.
91. Amodio P, Cordoba J. Smart applications for assessing minimal hepatic encephalopathy: novelty from the app revolution. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;58(3):844-6.
92. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(5):629-35.
93. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernandez-Ramos R, Ponce-de-Leon S, Cordoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(10):3014-23.
94. Häussinger D, Dhiman RK, Felipe V, Görg B, Jalan R, Kircheis G, et al. Hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1):43.
95. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metabolic brain disease*. 2013;28(2):281-4.
96. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology*. 1978;75(3):462-9.

97. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1996;24(3):556-60.
98. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2000;32(5):748-53.
99. Li YY, Nie YQ, Sha WH, Zeng Z, Yang FY, Ping L, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(16):2397-401.
100. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 1986;3(1):75-82.
101. Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(30):4984-91.
102. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;28(1):45-9.
103. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):170-8.
104. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2014;44(10):E92-9.
105. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(3):549-59.
106. Román E, Córdoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(3):476-82.
107. Soriano G, Román E, Córdoba J, Torrens M, Poca M, Torras X, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(6):1922-30.
108. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(4):1175-83.
109. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, et al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47(2):596-604.
110. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(9):1903-9.
111. Watanabe A, Tuchida T, Yata Y, Kuwabara Y. Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability. *Metabolic brain disease*. 1995;10(3):239-48.
112. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. 2004;39(3):739-45.
113. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1706-15.e1-9.
114. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999;29(6):1662-7.
115. Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized

- controlled trial. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2014;20(4):225-32.
116. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009;137(3):885-91, 91.e1.
117. Behrends JC. *Physiologie. Duale Reihe. 3., vollständig überarbeitete Auflage* ed. Stuttgart2017.
118. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Biochemie. Duale Reihe. 4. Auflage* ed. Stuttgart2016.
119. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test). *Habilitationsschrift Charité - Universitätsmedizin Berlin*. 2009.
120. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
121. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1769-77.
122. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *The New England journal of medicine*. 2006;354(7):731-9.
123. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *Journal of hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S100-11.
124. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9822):1245-55.
125. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9615):838-51.
126. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.
127. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
128. Piper W. *Innere Medizin : mit 117 Tabellen / Wolfgang Piper. 2., überarb. Aufl.* ed. Berlin [u.a: Springer; 2013.
129. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):593-608.
130. Klupp J, Kohler S, Pascher A, Neuhaus P. Liver transplantation as ultimate tool to treat portal hypertension. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2005;23(1):65-71.
131. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1981;282(6260):263-6.
132. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1987;7(1):122-8.
133. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-s16.
134. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsdaten - Leberkrebs 2021, April 13 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html].
135. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.
136. Herold G. *Innere Medizin* 2021. Berlin2021.
137. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(11):1652-6.
138. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology*

- and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2007;5(8):938-45, 45.e1-4.
139. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* (London, England). 2003;362(9399):1907-17.
 140. Kaiser K, Mallick R, Butt Z, Mulcahy MF, Benson AB, Cella D. Important and relevant symptoms including pain concerns in hepatocellular carcinoma (HCC): a patient interview study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(4):919-26.
 141. e.V.) AAdWMF. S3-Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome 2021, June [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-053OL.html>].
 142. Llovet JM, Real MI, Montana XJL. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. 2002;359.
 143. Pinato DJ, Stebbing J, Ishizuka M, Khan SA, Wasan HS, North BV, et al. A novel and validated prognostic index in hepatocellular carcinoma: the inflammation based index (IBI). *Journal of hepatology*. 2012;57(5):1013-20.
 144. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2005;7(1):35-41.
 145. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology*. 2022;76(3):681-93.
 146. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):329-38.
 147. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(5):289-99.
 148. Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, Mohseni A, Kamel IR, Cloyd JM, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *JAMA surgery*. 2023;158(4):410-20.
 149. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016;122(9):1312-37.
 150. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014;63(5):844-55.
 151. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128-39.
 152. Llovet JM, Bruix JJH. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. 2003;37.
 153. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CRd, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1330-5.
 154. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35(5):1119-28.
 155. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1330-5.
 156. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2011;53(3):1020-2.
 157. Lo CM, Ngan H, Tso WKJH. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. 2002;35.

158. Schultheiß M, Maruschke L. [How to do: transarterial chemoembolization (TACE)]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2015;140(6):418-21.
159. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2002;13(9 Pt 2):S211-21.
160. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011;34(1):37-49.
161. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;52(2):762-73.
162. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Seminars in interventional radiology*. 2013;30(1):3-11.
163. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(9):1100-8.
164. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of hepatology*. 2007;46(3):474-81.
165. Roehlen N, Stoehr F, Müller L, Luxenburger H, Gairing SJ, Reincke M, et al. Prediction of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma and its impact on prognosis. *Hepatology communications*. 2023;7(10).
166. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology*. 1996;198(1):33-40.
167. Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV, Grishchenkova IV, Rozengauz EV. Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2000;41(2):156-60.
168. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2005;16(12):1653-9.
169. Buijs M, Vossen JA, Frangakis C, Hong K, Georgiades CS, Chen Y, et al. Nonresectable hepatocellular carcinoma: long-term toxicity in patients treated with transarterial chemoembolization--single-center experience. *Radiology*. 2008;249(1):346-54.
170. Miyoshi S, Minami Y, Kawata S, Imai Y, Saitoh R, Noda S, et al. Changes in hepatic functional reserve after transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma. Assessment by maximal removal rate of indocyanine green. *Journal of hepatology*. 1988;6(3):332-6.
171. Khan KN, Nakata K, Kusumoto Y, Shima M, Ishii N, Koji T, et al. Evaluation of nontumorous tissue damage by transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer research*. 1991;51(20):5667-71.
172. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, et al. Efficacy of Sorafenib in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients Refractory to Transarterial Chemoembolization. *Oncology*. 2014;87(6):330-41.
173. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1995;332(19):1256-61.
174. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *The American journal of pathology*. 1954;30(5):969-77.
175. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakanuma Y, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology*. 1991;178(2):493-7.

176. Schenk WG, Jr., Mc DJ, Mc DK, Drapanas T. Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients: with related observations on hepatic flow dynamics in experimental animals. *Annals of surgery*. 1962;156(3):463-71.
177. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *European journal of radiology*. 2006;59(3):407-12.
178. Kirchner J, Laufer U, Kickuth R, Schilling EM, Scherf C, Liermann D. First experiences in percutaneous arterial chemoembolization of malignant liver lesions by means of real-time CT fluoroscopy. *Cardiovascular and interventional radiology*. 1999;22(6):526-8.
179. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*. 1983;148(2):397-401.
180. Bruix J, Castells A, Montanyà X, Calvet X, Brú C, Ayuso C, et al. Phase II study of transarterial embolization in European patients with hepatocellular carcinoma: need for controlled trials. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994;20(3):643-50.
181. Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, Saito R, Nakashima K, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology*. 1995;195(3):747-52.
182. Gonnert F, Bauer M, Kortgen A. [Current aspects of diagnostics of hepatic dysfunction in critically ill]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012;137(43):2212-6.
183. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 1988;33(12):1601-14.
184. Piper W. *Innere Medizin*. Springer-Lehrbuch. 2nd ed. 2013 ed. Berlin, Heidelberg 2013.
185. Rüter FD. Diagnostische Wertigkeit eines elektronischen Tablet-Computerbasierten Zahlenverbindungstests zur Detektion der minimalen hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2018.
186. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
187. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of hepatology*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
188. Edwards E, Harper A. Does MELD work for relisted candidates? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(10 Suppl 2):S10-6.
189. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(3):797-805.
190. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4 Suppl 9:114-31.
191. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;33(2):464-70.
192. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(4):864-71.
193. Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *Journal of hepatology*. 2005;42(6):826-32.
194. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-

- based approach-the ALBI grade. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(6):550-8.
195. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2021;3(5):100347.
 196. Sakka SG. Assessing liver function. *Current opinion in critical care*. 2007;13(2):207-14.
 197. Kortgen A, Paxian M, Werth M, Recknagel P, Rauchfuss F, Lupp A, et al. Prospective assessment of hepatic function and mechanisms of dysfunction in the critically ill. *Shock (Augusta, Ga)*. 2009;32(4):358-65.
 198. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery*. 2009;250(1):119-25.
 199. Klein PD. Clinical applications of ¹³CO₂ measurements. *Federation proceedings*. 1982;41(10):2698-701.
 200. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Andreoli A, De Lorenzo A, Nista EC, et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(12):1977-96.
 201. Pfaffenbach B, Götze O, Szymanski C, Hagemann D, Adamek RJ. [The ¹³C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 1998;123(49):1467-71.
 202. Vetter HE. Leberinsuffizienz bei Sepsis: Frühe Erkennung mittels Maximal Liver Function Capacity Test (LiMAx- Test) und Vergleich mit konventionellen Methoden: Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2016.
 203. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(2):139-46.
 204. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010;16(2):172-80.
 205. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, et al. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test. *Critical care (London, England)*. 2013;17(5):R259.
 206. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, et al. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(8):1297-304.
 207. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, et al. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *The Journal of surgical research*. 2015;193(1):184-9.
 208. Jara M, Bednarsch J, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, et al. [Enhancing safety in liver surgery using a new diagnostic tool for evaluation of actual liver function capacity - The LiMAx test]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2014;139(8):387-91.
 209. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5(Suppl 1):S54-9.
 210. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2022;400(10360):1345-62.
 211. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *International journal of cancer*. 2020;147(2):317-30.

212. Gu W, Hortlik H, Erasmus HP, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *The Lancet regional health Europe*. 2022;12:100240.
213. Miksad RA, Ogasawara S, Xia F, Fellous M, Piscaglia F. Liver function changes after transarterial chemoembolization in US hepatocellular carcinoma patients: the LiverT study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):795.

9 Danksagung

Ich möchte meinen herzlichen Dank auszusprechen an all jene, die mich während meiner Arbeit unterstützt und begleitet haben. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit in ihrer gegenwärtigen Form nicht denkbar gewesen.

An erster Stelle gebührt meinem initialen Doktorvater, der mir das Thema dieser Arbeit anvertraut hat. Vielen Dank für das Ermöglichen dieser Dissertation.

Ein ebenso großer Dank geht an meinen Betreuer und späteren Doktorvater, der mich während des gesamten Prozesses mit seiner fachlichen Expertise und seiner engagierten Betreuung begleitet hat. Seine wertvollen Ratschläge und konstruktiven Anregungen haben maßgeblich dazu beigetragen, dass meine Arbeit in die richtige Richtung gelenkt wurde.

Ein besonderes Danke ist meiner wundervollen Ehefrau gewidmet. Deine konstante Unterstützung und geduldige Ermutigung waren für mich während der unsicheren Phasen und Herausforderungen eine wichtige Stütze. Dein Verständnis für die vielen Stunden, die ich der Arbeit gewidmet habe, hat mir stets das Gefühl gegeben, dass wir als Team zusammenstehen.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern für die anhaltende Unterstützung über all die Jahre hinweg.

Des Weiteren möchte ich meiner Schwiegermutter für das Korrekturlesen meiner Dissertation danken.

Nicht zuletzt möchte ich all denen danken, die mit ihren eigenen Arbeiten an diesem Projekt mitgewirkt haben und somit einen nicht unwesentlichen Teil zu dieser Arbeit beigesteuert haben.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Simon Sachse
Geburtsdatum	07. Dezember 1991
Geburtsort	Rosenheim, Deutschland

Bildungsweg

Grundschule	
1998 - 2002	Maria-Kasper-Filser Schule, Brannenburg
Gymnasium	
2002 – 2011	Gymnasium Raubling Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Ausbildung	
2012 – 2014	Ausbildung zum Rettungsassistenten, Medakademie München, Ambulanz Rosenheim, Flintsbach a. Inn Abschluss: Urkunde Rettungsassistent
Studium	
2015 – 2021	Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz Abschluss: Ärztl. Approbation

Berufliche Laufbahn

Rettungsassistent	
2013 – 2018	Ambulanz Rosenheim, Flintsbach am Inn
2018 – 2020	Katholisches Klinikum Mainz
Facharztausbildung	
Anästhesiologie	
Seit 2021	Charité - Campus Benjamin Franklin, Berlin