

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

Einfluss von Diabetes mellitus auf die Anwendbarkeit des Animal Naming Tests zur  
Detektion einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit  
Leberzirrhose

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

Vorgelegt von

Julia Tuchscher  
aus Mühlhausen in Thüringen

Mainz, 2025

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

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 31. März 2025

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung und Ziel der Arbeit .....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Hepatische Enzephalopathie – eine schwere Komplikation der Leberzirrhose ..	3
2.1.1 Allgemeine Fakten zu Leberzirrhose .....	3
2.1.2 Einteilung .....	5
2.1.3 Prävalenz und Risikofaktoren.....	6
2.1.4 Pathogenese und therapeutische Strategien.....	7
2.1.5 Differentialdiagnosen .....	10
2.1.6 Auswirkungen .....	13
2.2 Diagnostik der minimalen hepatischen Enzephalopathie.....	14
2.2.1 Psychometrische Testverfahren.....	15
2.2.2 Neurophysiologische Testverfahren .....	19
2.2.3 Biomarker in der Forschung.....	20
2.3 Diabetes mellitus – eine wichtige Komorbidität bei Leberzirrhose .....	21
2.3.1 Charakterisierung und Langzeitfolgen.....	21
2.3.1.1 Epidemiologie .....	21
2.3.1.2 Definition und Einteilung .....	21
2.3.1.3 Begleit- und Folgeerkrankungen .....	23
2.3.1.4 Kognitive Dysfunktion und Risikofaktoren .....	24
2.3.2 Diabetes mellitus bei Leberzirrhose .....	25
2.3.2.1 Epidemiologische Fakten .....	25
2.3.2.2 Diabetes mellitus und MASLD – Eine bidirektionale Beziehung .....	25
2.3.2.3 Einfluss auf Verlauf der Leberzirrhose .....	27
2.3.2.4 Diabetes mellitus und hepatische Enzephalopathie .....	28
2.3.2.5 Einfluss auf MHE-Testungen .....	29

3	Patienten und Methoden .....	31
3.1	Studiendesign und Ethik .....	31
3.2	Studienkollektiv .....	31
3.3	Diagnostik auf MHE und Differenzierung in Subgruppen.....	33
3.4	Statistische Analysen .....	34
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Demografische und klinische Ausgangsmerkmale der Gesamtkohorte der Patienten mit Leberzirrhose .....	37
4.2	Vergleiche der Ausgangsmerkmale zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus .....	39
4.2.1	Deskriptive Analysen .....	39
4.2.2	Inferenzielle Analysen.....	41
4.3	Einfluss von Diabetes mellitus auf die Ergebnisse des S-ANT1 .....	44
4.3.1	Deskriptive Analysen .....	44
4.3.2	Inferenzielle Analysen.....	44
4.3.3	Ausschluss OHE in der Vorgeschichte.....	45
4.3.4	Korrelationsanalyse zwischen HbA1c und S-ANT1 .....	47
4.4	Diskriminationsvermögen des S-ANT1.....	47
4.5	Analyse von Variablen mit Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis .....	50
4.5.1	Multiple lineare Regressionsanalysen.....	50
4.6	Vergleiche von S-ANT1 zwischen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollpersonen .....	52
4.6.1	Deskriptive Analysen .....	52
4.6.2	Inferenzielle Analysen.....	53
5	Diskussion .....	56
5.1	Interpretation der Ergebnisse und Literaturvergleich .....	56
5.1.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	56
5.1.2	Ausgangsmerkmale bei Patienten mit Leberzirrhose .....	56
5.1.3	Vergleich der Ausgangsmerkmale in der Zirrhosekohorte zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.....	58

5.1.4	Einfluss von Diabetes mellitus auf das S-ANT1-Ergebnis .....	62
5.1.5	Diskriminationsfähigkeit des S-ANT1 .....	67
5.1.6	Variablen mit Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis .....	68
5.1.7	Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse zwischen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollen .....	70
5.2	Limitationen und Ausblick .....	72
5.2.1	Studiendesign .....	72
5.2.2	Ausführung der Testungen.....	73
5.2.3	Analyse.....	74
6	Zusammenfassung .....	76
7	Literatur .....	78
8	Anhang .....	110
8.1	Datentabellen zu Kapitel 4.1 .....	110
8.2	Datentabellen zu Kapitel 4.2 .....	112
8.3	Grafische Daten zu Kapitel 4.3.....	114
8.4	Datentabellen zu Kapitel 4.5 .....	115
9	Danksagung.....	118
10	Tabellarischer Lebenslauf .....	119

## Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-Chronisches-Leberversagen
AIH	autoimmune Hepatitis
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BuChE	Butyrylcholinesterase
CCHE	clinical covert hepatic encephalopathy (score)
CHE	verdeckte (covert) hepatische Enzephalopathie
CRT	Continuous Reaction Time
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EEG	Elektroenzephalografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GADA	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
GLP-1-RA	GLP-1-Rezeptor-Agonisten
HbA1c	Hämoglobin A1c
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	hepatische Enzephalopathie
ICT	Inhibitory Control Test
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
MARD	mild age-related diabetes
MASH	metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis
MASLD	metabolische Dysfunktions-assoziierte steatotische Lebererkrankung
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MOD	mild obesity-related diabetes
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NYHA	New York Heart Association
OHE	offensichtliche (overt) hepatische Enzephalopathie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC	primär biliäre Cholangitis
PHES	psychometrischer hepatischer Enzephalopathie-Score
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
SAID	severe autoimmune diabetes
S-ANT1	simplified Animal Naming Test
SIBO	small intestinal bacterial overgrowth
SIDD	severe insulin-deficient diabetes
SIRD	severe insulin-resistant diabetes
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TIPSS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1.</b> Studienkollektiv der Gesamtkohorte Leberzirrhose .....	32
<b>Abbildung 2.</b> Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose mit MHE (+) und ohne MHE (-), jeweils mit Diabetes (+) und ohne Diabetes (-). .....	46
<b>Abbildung 3.</b> Korrelation zwischen HbA1c-Werten und S-ANT1 in der Gesamtkohorte.....	47
<b>Abbildung 4:</b> ROC-Kurve und AUC des S-ANT1 in der Gesamtkohorte.....	48
<b>Abbildung 5:</b> ROC-Kurve und AUC des S-ANT1 bei Patienten mit Diabetes .....	49
<b>Abbildung 6:</b> ROC-Kurve und AUC des S-ANT1 bei Patienten ohne Diabetes .....	49
<b>Abbildung 7:</b> Vergleich der Ergebnisse von S-ANT1 bei Patienten mit Zirrhose mit und ohne MHE, Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollpersonen .....	55

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1.</b> <i>Demografische und klinische Merkmale der Gesamtkohorte der Patienten mit Leberzirrhose</i> .....	38
<b>Tabelle 2.</b> <i>Vergleich demografische und klinische Merkmale zwischen Zirrhosepatienten mit und ohne Diabetes</i> .....	42
<b>Tabelle 3.</b> <i>S-ANT1-Subgruppenanalysen in den Merkmalen MHE und Diabetes</i> .....	44
<b>Tabelle 4.</b> <i>Vergleich Patientencharakteristika mit und ohne OHE in der Vorgeschichte</i> .....	45
<b>Tabelle 5:</b> <i>Subgruppenanalysen nach Ausschluss OHE in der Vorgeschichte</i> .....	46
<b>Tabelle 6.</b> <i>Variablen, die in multiplen linearen Regressionsmodellen mit S-ANT1 in Verbindung stehen</i> .....	51
<b>Tabelle 7:</b> <i>Gruppenvergleiche auf demografische Merkmale und S-ANT1</i> .....	54

# 1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium chronischer Lebererkrankungen dar und ist durch einen knotigen Umbau der Leber gekennzeichnet (1). Ihre Ursachen sind mannigfaltig und die von ihr ausgehende Belastung der Gesundheitssysteme hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen (5). Nach der jüngsten Veröffentlichung der Global Burden of Disease-Studie stellten Zirrhosekomplikationen im Jahr 2021 die zwölft häufigste Todesursache weltweit und die sechst häufigste Todesursache in Zentraleuropa dar (6).

Eine relevante Komplikation der Leberzirrhose ist die hepatische Enzephalopathie (HE). Sie zeichnet sich durch ein breites Spektrum kognitiver, motorischer und psychischer Störungen aus (7). Die Krankheit wurde bereits von griechischen Ärzten im Altertum erwähnt. So beschrieb Hippokrates von Kos (ca. 460-370 v. Chr.) in seinen Schriften einen "gelblichen" Patienten wie folgt: "[...] Er kann nicht gehalten werden, sagt unverständliche Dinge, ist boshaft und lässt sich nicht beruhigen [...]" (8). Später beschäftigten sich namhafte Wissenschaftler mit der Erkrankung, wie z. B. die weltbekannte britische Hepatologin Sheila Sherlock Mitte des 20. Jahrhunderts, und trugen damit wesentlich zum Verständnis der HE bei (9). Studien der letzten Jahrzehnte konnten zeigen, dass die HE nachweislich mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer hohen Mortalitätsrate assoziiert ist (10–12). Der Entwicklung und Bedeutung der HE wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), mit ihrer erstmaligen Aufnahme in die Leitlinie zum Management von Komplikationen der Leberzirrhose, Rechnung getragen (13). Ebenso veröffentlichte die europäische Fachgesellschaft European Association for the Study of the Liver (EASL) kürzlich eine eigene Leitlinie zum Management der HE (14).

Nicht nur die höheren Grade der HE, sondern auch die geringste Ausprägung der HE, die sogenannte minimale hepatische Enzephalopathie (MHE), bei der noch keine klinisch fassbaren Symptome vorliegen, beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen (15, 16). Ihr Vorhandensein erhöht zudem das Risiko für das Auftreten einer klinisch manifesten HE und ist mit einer schlechten Prognose verbunden (17–20). Daher leistet die Früherkennung und Behandlung einer MHE einen wichtigen Beitrag für das Langzeitüberleben von Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose.

Die zur Diagnose einer MHE notwendigen Testverfahren sind mit einem zum Teil erheblichen Aufwand verbunden und werden in der Regel nicht von den Krankenkassen erstattet. Aus diesem Grund werden sie häufig nur in Zentren mit besonderer Expertise in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt (21). Eine neue, einfache und kostenlose Methode zur Früherkennung wurde erstmals 2017 von einer italienischen Arbeitsgruppe vorgestellt: der Animal Naming Test (22). Dieser semantische Wortflüssigkeitstest ermöglicht das Screening von Personen, die einer gezielten Diagnostik zugeführt werden sollten. Er vermeidet somit unnötige Tests bei Personen mit sehr niedrigem oder sehr hohem

MHE-Risiko. Inzwischen hat sich der Animal Naming Test in Deutschland sowie weiteren Ländern als zuverlässiges und effizientes Instrumentarium zur Diagnostik einer MHE etabliert (2, 23–30).

Nach der derzeitigen Datenlage ist unklar, ob die Testergebnisse des Animal Naming Tests durch Komorbiditäten beeinflusst werden, die ihrerseits die Kognition beeinträchtigen können. Hervorzuheben ist der Diabetes mellitus, der mit einer Prävalenz von ca. 30 % eine der häufigsten Komorbiditäten bei Leberzirrhose darstellt (31). Es existiert eine breite Evidenz, dass Diabetes mellitus das Risiko für die Entwicklung einer Demenz erhöht, unabhängig vom Vorliegen einer Lebererkrankung (32, 33). Viele Studien fanden zudem bereits einen Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten einer klinisch manifesten HE und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus (34, 35). Deutlich geringer ist dagegen die wissenschaftliche Evidenz, die einen Zusammenhang mit dem Auftreten von MHE untersucht hat. Da insbesondere die mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziierten steatotischen Lebererkrankungen weltweit auf dem Vormarsch sind (5, 36), ist das Verständnis über eine mögliche Einflussaufnahme auf MHE-Testungen von hoher Relevanz. Die bereits bestehende Datenlage zeigt diesbezüglich noch kein klares Bild.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Erkenntnisse über einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und den Ergebnissen des Animal Naming Tests zu gewinnen. Hierdurch soll die Anwendbarkeit des Tests zur Diagnostik einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei der häufigen Konstellation von Leberzirrhose und Diabetes mellitus Typ 2 überprüft werden.

Im Interesse einer besseren Lesbarkeit wird in der folgenden Abhandlung das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Hepatische Enzephalopathie – eine schwere Komplikation der Leberzirrhose**

#### **2.1.1 Allgemeine Fakten zu Leberzirrhose**

Die Prävalenz der Leberzirrhose ist beträchtlich und nimmt weltweit zu (5, 37). In Deutschland leiden etwa 500.000 bis eine Million Menschen an ihren Folgen, das entspricht ein bis zwei Prozent der Gesamtbevölkerung (38). Zu ihren häufigsten Ursachen zählen Alkoholismus, chronische Virushepatitis (v. a. Hepatitis B und C) und die mit metabolischer Dysfunktion einhergehenden steatotischen Lebererkrankungen MASLD (zuvor nicht-alkoholische Fettlebererkrankung [NAFLD]) und ihre entzündliche Form MASH (zuvor nicht-alkoholische Steatohepatitis [NASH]). Seltener finden sich autoimmune Lebererkrankungen wie die autoimmune Hepatitis (AIH), cholestatische Lebererkrankungen wie die primär biliäre Cholangitis (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Speichererkrankungen wie der Morbus Wilson und die Hämochromatose oder vaskuläre Ursachen wie das Budd-Chiari-Syndrom (39, 40). Laut einer deutschen epidemiologischen Krankenhausregisterstudie hat sich die Ätiologie der Leberzirrhose in Deutschland in den letzten Jahren deutlich verändert. Während die Prävalenz von HBV- und HCV-Infektionen aufgrund von Impfungen und antiviralen Medikamenten zurückgegangen ist, haben sich Krankenhauseinweisungen mit MASH oder MASLD zwischen 2005 und 2018 mehr als vervierfacht. Alkoholismus bleibt nach wie vor die häufigste Zirrhose-Ursache in Deutschland (39).

Aus histopathologischer Sicht ist die Leberzirrhose das Endstadium einer chronischen Leberentzündung. Die normale Leberarchitektur wird dabei knotig umgebaut und die zunehmende Fibrosierung verformt dabei die hepatische Gefäßarchitektur. Darüber hinaus bewirkt ein Abfall von Stickstoffmonoxid im intrahepatischen Kreislauf eine Netto-Vasokonstriktion. Beide Faktoren führen zu einem Druckanstieg im Pfortaderkreislauf (41).

Im Anfangsstadium ist die Leberzirrhose kompensiert. Die Zirrhose wird, wenn überhaupt, nur zufällig bei medizinischen Untersuchungen entdeckt. Daher wird die Prävalenz der kompensierten Zirrhose nahezu immer unterschätzt (5). Ösophagusvarizen können zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits vorliegen (1).

Die weitere Erhöhung des Pfortaderdrucks löst eine Kaskade von Störungen der splanchnischen und systemischen Zirkulation aus, welche sich in einer Vasodilatation, Natrium- und Wasserretention sowie einer Plasmavolumenexpansion manifestieren (42). Diese Störungen spielen eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung von Aszites und dem hepatorenalen Syndrom, zwei wichtigen Komplikationen der Leberzirrhose. Die Folge ist eine Zunahme des Pfortaderblutflusses, wodurch sich trotz der Entwicklung von Kollateralen die portale Hypertension weiter erhöht (41). Die Kollateralen führen in der Regel zu portosystemischen Shunts und können sich bei weiterem Druckanstieg zu Ösophagus- und

Magenvarizen entwickeln, die ihrerseits zu z. T. lebensgefährlichen Blutungen neigen. Blutungen und Shunts in Kombination mit einer zunehmend herabgesetzten Entgiftungsfunktion der Leber resultieren letztlich in einer hepatischen Enzephalopathie (41). Mit dem Auftreten der genannten Zirrhose-assoziierten Komplikationen ist das Endstadium der Erkrankung bereits erreicht.

Die fortgeschrittene Leberzirrhose ist häufig mit einer systemischen Entzündung verbunden (43). Sie trägt durch die Freisetzung von Vasodilatoren zu einer weiteren Beeinträchtigung der systemischen Kreislauffunktion bei. Hervorgerufen wird sie durch eine bakterielle Translokation aus dem Darm bedingt durch eine erhöhte Permeabilität der Darmwand (44) und eine veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms (45). Die eingeschränkte Leberfunktion und die Immundysfunktion bei dekompensierter Leberzirrhose bewirken eine erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen (46). Darüber hinaus verschlechtern Sarkopenie und Mangelernährung den Gesamtzustand der Patienten weiter. Sie selbst sind Risikofaktoren für zirrhosebedingte Komplikationen und unabhängige Prädiktoren für ein verkürztes Überleben (47).

Die frühzeitige Diagnosestellung ist aufgrund der Irreversibilität der Leberzirrhose von entscheidender Bedeutung. Insbesondere ist es erforderlich, die Ursache(n) der Erkrankung zu identifizieren (Anamnese, Laboruntersuchungen, Leberbiopsie, bildgebende Verfahren), den Grad der Leberfibrose zu quantifizieren (z. B. durch Elastographie-Verfahren oder Leberbiopsie) und den Schweregrad einer portalen Hypertension zu beurteilen (Sonographie, Messung des Lebervenen-Druckgradienten, Gastroskopie) (48). Diese Faktoren stehen in engem Zusammenhang mit dem Progressionsrisiko und der späteren Entwicklung von Zirrhosekomplikationen und geben Aufschluss über die Art der erforderlichen Nachsorge.

Zur Abschätzung des Schweregrads der Leberzirrhose sowie des Mortalitätsrisikos werden einfache numerische Scores verwendet. Die Child-Turcotte-Pugh-Kriterien (kurz Child-Pugh-Kriterien) wurden erstmals 1964 von Charles Gardner Child und Jeremiah G. Turcotte veröffentlicht und 1972 von Pugh modifiziert. Der Score verwendet Albumin, Bilirubin, Quick bzw. INR und die klinischen Parameter Aszites und Enzephalopathie, um Patienten in die Stadien A, B oder C einzuteilen. Gleichzeitig kann anhand dieser Stadien die Prognose abgeschätzt werden (49). Der Model for End-Stage Liver Disease, kurz MELD-Score, verwendet die Variablen Bilirubin, INR und Kreatinin, um einen Score zwischen 6 und 40 zu berechnen. Er hat eine bessere prognostische Aussagekraft als der Child-Pugh-Score und dient daher vorrangig der Priorisierung bei der Organallokation im Rahmen der Lebertransplantation. Mit zunehmendem Score steigt das Risiko, innerhalb von 3 Monaten zu versterben, exponentiell an. Liegt es bei einem Score von 20 noch bei 10–15 %, so beträgt es bei einem Score von 40 ohne Transplantation nahezu 100 % (50, 51).

Die Therapie der Leberzirrhose umfasst die Behandlung der auslösenden Ursache(n), die Behandlung zirrrosebedingter Komplikationen und deren Primär-/Sekundärprophylaxe sowie die regelmäßige Untersuchung auf das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (13, 52). Mit Resmetirom, einem Schilddrüsenhormonrezeptor-Agonisten, wurde in den USA im März 2024 erstmals ein Präparat zur Behandlung der MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Fibrose zugelassen (53, 54).

Trotz erheblicher Anstrengungen führt die Tatsache, dass die Leberzirrhose in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird, zu einer hohen Sterblichkeit der Patienten. Laut der aktuellsten Global Burden of Disease-Studie stellten Zirrhosekomplikationen im Jahr 2021 die zwölfhäufigste Todesursache weltweit und die sechshäufigste Todesursache in Zentraleuropa dar (6). Die Krankenhausmortalität ist bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen deutlich erhöht, unabhängig davon, ob die Zirrhose die Hauptdiagnose oder nur eine Begleiterkrankung bei der Aufnahme ist (39). In einer großen bevölkerungsbasierten Studie in Dänemark, an der ca. 15.000 Patienten mit vorwiegend alkoholbedingter Leberzirrhose teilnahmen, betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr 66 %, nach fünf Jahren 38 % und nach zehn Jahren 22 %. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose hatten eine mediane Überlebenszeit von fünf Jahren. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit kompensierter Zirrhose betrug 83 % und sank auf 80 % bei Varizenblutung, 71 % bei Aszites, 51 % bei Aszites und Varizenblutung und 36 % bei hepatischer Enzephalopathie (55).

Diese Zahlen verdeutlichen, dass das Auftreten von Komplikationen, insbesondere der hepatischen Enzephalopathie, die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert. Die hepatische Enzephalopathie und ihre Frühformen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln, kommt daher ein besonderes Interesse zu (14).

### **2.1.2 Einteilung**

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist definiert als die Summe aller Störungen der Hirnfunktion, die als Komplikation akuter oder chronischer Lebererkrankungen oder portosystemischer Kollateralkreisläufe auftreten kann (13, 14, 56). Grundsätzlich werden die Typen A, B und C unterschieden. Als Typ A wird die Enzephalopathie bei akutem Leberversagen, als Typ B die Enzephalopathie bei portosystemischem Shunt, aber ohne begleitende Lebererkrankung und als Typ C die Enzephalopathie infolge einer Leberzirrhose klassifiziert (7, 14, 56). Die klinische Einteilung der HE erfolgt nach den West-Haven-Kriterien in vier Schweregrade (7, 13, 14, 56): Patienten mit einer HE Grad 1 zeigen nur schwach ausgeprägte Symptome wie eine verkürzte Aufmerksamkeitsspanne und Beeinträchtigungen der Additions- und Subtraktionsleistungen, während die HE Grad 2 bereits durch Lethargie, Verwirrtheit, unangemessenes Verhalten, Flapping-Tremor und eine verwaschene Sprache gekenn-

zeichnet ist. Bei der HE Grad 3 treten zusätzlich Somnolenz (nur noch Fluchreflexe, fehlender vestibulookulärer Reflex, abgeschwächte Pupillenreaktion), Desorientierung, inadäquate Verhaltensmuster, Muskelversteifungen und Kloni bzw. Hyperreflexie auf. Reagiert der Patient nicht mehr auf verbale, visuelle oder schmerzhaft Reize, liegt ein Grad 4 der HE (Koma) vor; eine Dezerebration ist möglich (13).

Die minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) definiert sich dagegen als ein klinisch unauffälliger neurologischer Zustand, aber mit nachweisbaren Auffälligkeiten in neurophysiologischen und psychometrischen Tests (57). Schon in den 1970er Jahren fasste man diese Beobachtung unter dem Begriff der subklinischen oder latenten Enzephalopathie zusammen (58). Die Bezeichnung minimale hepatische Enzephalopathie wurde erstmals in den frühen 1990er Jahren geprägt (59). Charakteristische Defizite zeigen sich in den Bereichen Aufmerksamkeit, Konzentration, visuell-räumliche Orientierung und Koordination, motorische Geschwindigkeit und Genauigkeit (57).

In den aktuellen Leitlinien der europäischen (EASL, 2022) und amerikanischen (AASLD [American Association for the Study of Liver Diseases], 2014) Fachgesellschaften werden in Anlehnung an die International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN, 2011) die MHE und die HE Grad 1 zusammen als „covert HE“ (CHE) und die HE-Grade 2 bis 4 als „overt HE“ (OHE) zusammengefasst (14, 56, 60). Der Begriff „covert“ soll gemäß der ISHEN-Klassifikation beschreiben, dass die geistige oder motorische Beeinträchtigung für den Kliniker oder den Patienten selbst noch nicht erkennbar ist. Diese Einteilung der HE wurde auch von der deutschen Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“ der DGVS übernommen (13).

### **2.1.3 Prävalenz und Risikofaktoren**

Die Prävalenz der OHE ist v. a. vom Stadium der Leberzirrhose abhängig. Sie beträgt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 6–11 % (10, 61), im dekompenzierten Stadium circa 19 % (62) und nach Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) 36–51 % (63–65). Das Risiko, nach der Diagnose einer Leberzirrhose innerhalb von einem Jahr eine OHE zu entwickeln, beträgt 15–18 % (35, 66). Im Rahmen eines Akut-auf-Chronischen-Leberversagens (ACLF) präsentieren bis zu 58 % eine OHE (67), welche Teil der Diagnosekriterien und prognosebestimmend ist (68). Experten gehen im Allgemeinen von einer Unterdiagnostizierung der HE aus und fordern ein routinemäßiges Screening auf HE bei Patienten mit Zirrhose in Analogie zu anderen Zirrhosekomplikationen (69).

Die Prävalenz der MHE bei Patienten mit Leberzirrhose variiert zwischen 30–70 % abhängig von den angewandten Definitionskriterien und Untersuchungsmethoden bzw. deren *Cut-offs* (30, 70–81). Faktoren, die das Risiko einer MHE erhöhen, sind v. a. ein hohes Lebensalter (30, 71, 73, 74, 79, 80), eine niedrige Schulbildung (30, 71, 73, 79, 80), frühere Episoden einer

OHE (22, 71, 79, 82, 83) und ein hoher Schweregrad der Leberzirrhose (30, 70, 71, 74, 75, 84–87). Dabei verdeutlichten viele Studien, dass ein Großteil der Zirrhosepatienten bereits bei gering reduzierter Leberleistung an einer MHE leidet (70, 74, 75, 85, 87). Bezüglich des Zusammenhangs zwischen MHE/CHE-Prävalenz und der Ätiologie der Leberzirrhose liegen in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse vor. Beispielsweise fanden Lv et al. in ihrer Metaanalyse eine höhere Prävalenz für MHE bei alkoholinduzierter chronischer Lebererkrankung (71). Andere Studien hingegen konnten dies in ihren Untersuchungen nicht bestätigen (84, 86, 88).

#### **2.1.4 Pathogenese und therapeutische Strategien**

Die **Pathogenese** der HE ist komplex und nicht abschließend verstanden. Zu den wichtigsten Mechanismen gehören die Auswirkungen von Toxinen auf die strukturelle und funktionelle Integrität des Gehirns, ein primärer Energiemangel des Gehirns, proinflammatorische Prozesse und ein Ungleichgewicht der zentralen Neurotransmission zugunsten einer übermäßigen GABA (Gamma-Aminobuttersäure)-vermittelten Neuroinhibition (89).

Die zentrale Rolle des Ammoniaks bzw. der Hyperammonämie bei der Entstehung der HE wurde bereits vor Jahrzehnten erkannt (58). Die vorherrschende Theorie zur Pathogenese der HE ist daher die Ammoniak-Toxizitätstheorie. Ammoniak entsteht bei der Spaltung von Eiweiß in Aminosäuren. Dieser Abbau findet hauptsächlich im Darm durch ureasebildende Bakterien und durch die intestinale Glutaminase statt (90). Über die Pfortader gelangt Ammoniak in die Leber, wo es über den Harnstoffzyklus und die Glutamin-Synthetase verstoffwechselt wird. Der gebildete Harnstoff wird über die Nieren ausgeschieden. Die Glutamin-Synthetase findet sich darüber hinaus auch in Muskeln, Nieren und Gehirn, die ebenfalls an der Ammoniak-Homöostase beteiligt sind (91, 92).

Die Hyperammonämie bei Patienten mit Leberzirrhose wird durch verschiedene Mechanismen verursacht: Einerseits führt eine beeinträchtigte hepatozelluläre Harnstoff- und Glutaminsynthese zu einer insuffizienten Ammoniakelimination aus dem Blut. Diese verminderte hepatische Entgiftungsfunktion wird verstärkt, wenn es durch portale Hypertension zu Kollateralkreisläufen und einem verstärkten portosystemischen Shunt kommt (93). Weiterhin weisen Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion eine höhere Aktivität der intestinalen phosphatabhängigen Glutaminase auf, die die Produktion von Ammoniak erhöht (94). Zusätzlich kommt es durch die häufig vorhandene Darm-Dysbiose zu einer vermehrten Ammoniakbildung und folglich zu einer gesteigerten Ammoniakaufnahme aus dem Darm (95). Patienten mit Leberzirrhose zeigen zudem gehäuft einen gesteigerten Muskelkatabolismus. Dieser führt zum vermehrten Anfall von Aminosäuren im Blut und bei ihrem Abbau in peripheren Organen zu einer gesteigerten Freisetzung von Ammoniak. Der Mangel an verzweigtkettigen Aminosäuren bei mangelernährten

Zirrhosepatienten resultiert darüber hinaus in den Skelettmuskelzellen in einer verminderten Umwandlungsfähigkeit von Ammoniak in Glutamin (93).

Da Ammoniak in hoher Serumkonzentration die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden kann, wird bei Hyperammonämie folglich auch vermehrt Ammoniak in Astrozyten aufgenommen. Dort wirkt Ammoniak über verschiedene Mechanismen sowohl direkt toxisch (Inflammation, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, Störung der zellulären Bioenergetik, pH-Wert-Schwankungen und Änderung des Membranpotentials) als auch indirekt toxisch (glutaminbedingter osmotischer Wassereinstrom mit konsekutiver Schwellung der Astrozyten und nachfolgender Zunahme des Hirnwassers) (96).

Viele Studien konnten zwischen der Höhe der Ammoniakspiegel im Blut und den klinischen Ausprägungen der HE-Symptomatik zwar eine Korrelation feststellen, die Ammoniakwerte zeigten jedoch Überlappungen (97–99). Hinzukommt, dass auch Patienten ohne manifeste HE und sogar ohne Lebererkrankung eine Hyperammonämie aufweisen können (100, 101). Es scheinen also weitere Faktoren bei der Entstehung der HE eine Rolle zu spielen. Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre fanden im Zusammenhang mit Hyperammonämie eine gesteigerte systemische Inflammation mit konsekutiver Neuroinflammation (102, 103). So konnte nachgewiesen werden, dass sie zu einer neutrophilen Dysfunktion und Freisetzung von reaktiven Sauerstoff-Spezies führt, die systemischen oxidativen Stress und Entzündungen auslösen und die BHS-Durchlässigkeit kompromittieren (104).

Um die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Entwicklung einer HE weiter zu ergründen, wurden in den letzten Jahren große wissenschaftliche Anstrengungen unternommen. In einer neueren experimentellen Studie an einem Rattenmodell mit chronischer Lebererkrankung und MHE konnte ein defektes glymphatisches System (Entsorgungssystem für Abfallprodukte im ZNS) nachgewiesen werden, das zur Akkumulation toxischer Metaboliten im interstitiellen Liquor bestimmter Hirnregionen führt. Dies kann spezifische kognitive Dysfunktionen und Verhaltensänderungen bei HE verursachen (105).

In Autopsien von Hirngewebe verstorbener Zirrhosepatienten mit HE wurden signifikant erhöhte Konzentrationen von Neurosteroiden wie z. B. Tetrahydroprogesteron und Tetrahydrodeoxycorticosteron nachgewiesen (106). Es wird angenommen, dass der an Gehirnen von HE-Patienten nachgewiesene erhöhte GABAerge Tonus durch die Akkumulation von Neurosteroiden verursacht wird (107).

Auch dem intestinalen Mikrobiom wird eine zentrale Rolle bei der Entstehung der HE zugeschrieben. Bis zu 40 % der Patienten mit chronischer Lebererkrankung weisen eine bakterielle Überwucherung und/oder Fehlbesiedlung des Dünndarms auf, die auch als SIBO (small intestinal bacterial overgrowth) bezeichnet wird (45). Als führender pathogenetischer Faktor wird eine gestörte Dünndarmmotilität angesehen. Bei Patienten mit Leberzirrhose wird

sie durch den Grad der portalen Hypertension, die direkte und indirekte Wirkung von Alkohol sowie durch das Vorliegen von Begleiterkrankungen wie einer autonomen diabetischen Polyneuropathie verursacht (108). Zahlreiche Studien zeigen eine hohe Prävalenz von SIBO (bis zu 65 %) bei Patienten mit Leberzirrhose und MHE (109–111). Dabei wurden eine verminderte bakterielle Diversität, eine reduzierte Zahl autochthoner nützlicher Bakterien und eine Vermehrung von schädlichen gramnegativen Bakterien im Vergleich zu Nicht-HE-Patienten nachgewiesen (112–114). SIBO verursacht über verschiedene Mechanismen eine gesteigerte Inflammation und Permeabilität des Darmepithels (44, 114). Dies führt zu einer vermehrten Translokation von Bakterien durch die Darmwand in die Blutstrombahn mit konsekutiver systemischer Entzündung (43). Toxine wie Ammoniak und inflammatorische Zytokine verstärken diese und fördern die Entwicklung einer Neuroinflammation (102–104). Die komplexen Wechselwirkungen zwischen Dysbiose, systemischer Entzündung, Hyperammonämie und Neuroinflammation werden als „Gut-Liver-Brain-Axis“ zusammengefasst und sind Gegenstand aktueller Forschung.

Die pathophysiologischen Zusammenhänge bilden die Grundlage der **therapeutischen Strategien**. Die wichtigsten Säulen sind die Identifizierung und Behandlung auslösender Faktoren (u. a. Infektion, gastrointestinale Blutung, Obstipation, Exsikkose), die Verringerung der Ammoniakproduktion und die Verbesserung der Ammoniakausscheidung (Darm: nicht-resorbierbare Disaccharide [Lactulose], nicht-resorbierbare Antibiotika [Rifaximin]; Leber: L-Ornithin-L-Aspartat), die Verringerung der systemischen Entzündung (Therapie von Infektionen und SIBO) und die Erhaltung und Verbesserung des Ernährungsstatus (ausreichende Kalorien- und Eiweißzufuhr) zur Vermeidung einer Sarkopenie (13).

Auch Patienten mit MHE sollen behandelt werden, da MHE bzw. CHE nachweislich mit einem erhöhten Risiko für OHE und einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (19, 20). Die Therapie umfasst hier insbesondere die Gabe von Lactulose (14). Studien konnten zeigen, dass die Lactulose-Therapie nicht nur die kognitive Leistungsfähigkeit, sondern vor allem die Lebensqualität von MHE-Patienten verbessert (16). Belastbare Daten, die bestätigen, dass die Behandlung einer CHE auch das Risiko einer OHE reduziert, liegen jedoch nicht vor (14).

Bei HE-Patienten mit Leberzirrhose und relevanten portosystemischen Shunts kann die Indikation für einen interventionellen oder chirurgischen Verschluss gestellt werden. Hierzu zählen auch Patienten nach TIPSS-Implantation mit rezidivierenden HE-Episoden ohne Ansprechen auf eine adäquate HE-Therapie. Bei ihnen ist ein Stent-Reduktionsverfahren und/oder eine Lebertransplantation angezeigt (13).

Bei rezidivierenden HE-Episoden stellt die Lebertransplantation die einzige kausale Therapie dar. Lange galt die HE bei adäquater Therapie, insbesondere nach Lebertransplantation als reversibel. Eine wachsende Evidenz zeigte jedoch, dass wiederholte

OHE-Episoden mit persistierender neurokognitiver Dysfunktion assoziiert sind (115–118). Eine neuere Studie mit 56 transplantierten Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von bis zu fünf Jahren konnte demgegenüber zeigen, dass eine HE vor der Transplantation keinen Einfluss auf die langfristigen kognitiven Ergebnisse nach der Transplantation hat und auch eine neu aufgetretene kognitive Dysfunktion sich nach fünf Jahren wieder zurückbildete (119). Um diese Frage endgültig zu beantworten, sind in Zukunft mehr Studien notwendig.

### 2.1.5 Differentialdiagnosen

Die Symptome einer HE sind unspezifisch, weshalb die HE eine Ausschlussdiagnose darstellt. Differenzialdiagnostisch müssen daher andere neurologisch-psychiatrische Störungen, die Folge oder unabhängig von einer Leberzirrhose sind, ausgeschlossen werden (13, 14, 56). Mehrere Studien haben gezeigt, dass die verschiedenen **ätiologischen Faktoren** wie Alkohol, virale Hepatitis und MAFLD direkte Auswirkungen auf das Gehirn haben können (120–123). Alkohol per se ist neurotoxisch (121), was die Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Wirkungen des Alkohols, unabhängig von begleitenden Leberfunktionsstörungen, und deren Beitrag zu kognitiven Dysfunktionen erschwert. In ähnlicher Weise entwickelt sich die MAFLD zur Hauptursache der Leberzirrhose, wobei bereits Patienten in nicht-zirrhosen Stadien eine Beeinträchtigung der neurokognitiven Funktionen (123, 124), eine Aktivierung von Astrozyten und Mikroglia und eine Verringerung des Gehirnvolumens aufweisen können (122). Bei viraler Hepatitis treten die von den Patienten berichteten neuropsychiatrischen Symptome wie Depressionen oder Aufmerksamkeitsstörungen unabhängig vom Schweregrad der Leberzirrhose auf. Darüber hinaus unterscheiden sich die Anomalien in der zerebralen Bildgebung von denen anderer Ätiologien und stehen möglicherweise mit der Virusreplikation in Endothelzellen, Astroglia und Mikroglia in Zusammenhang (120). Schließlich können Patienten mit großen portosystemischen Shunts auch ohne Leberfunktionsstörung an einer HE leiden, was dann als HE Typ B klassifiziert wird (13, 14, 56). In multivariablen Analysen erwies sich die Ätiologie jedoch in den meisten Studien nicht als unabhängiger Faktor zur Vorhersage des Risikos einer OHE (14).

Bei 22–34 % der Patienten mit Lebererkrankungen und Verdacht auf HE wurden **extrahepatische Ursachen** für die akute Enzephalopathie festgestellt (125, 126). Die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien der DGVS und EASL empfehlen daher, Patienten mit Verdacht auf HE den gleichen standardisierten diagnostischen Abklärungen zu unterziehen wie alle anderen Patienten mit Bewusstseinsstörungen (13, 14). Die wichtigsten Komorbiditäten bei Leberzirrhose mit unabhängigem Einfluss auf kognitive Funktionen sind Nierenfunktionsstörungen, Hyponatriämie, Diabetes mellitus, Infektionen und Thiaminmangel. Jedoch können auch neurologische Erkrankungen wie Demenz oder zerebrale Durchblutungs-

störungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Alkohol- und Drogenabusus sowie Unter- oder Mangelernährung eine Rolle spielen (14, 127).

Eine leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) ist ein Zwischenstadium zwischen normalem Altern und Demenz (128). Diese Differentialdiagnose ist insbesondere bei Patienten mit Lebererkrankungen im Alter über 60 Jahren relevant. Die Prävalenz von MCI in dieser Altersgruppe beträgt bis zu 20 % (129). Die alltägliche Funktionsfähigkeit bleibt jedoch bei Vorliegen eines MCI weitgehend erhalten (130) im Gegensatz zu den zum Teil gravierenden Funktionseinschränkungen bei Patienten mit CHE. MCI kann mit Gedächtnisstörungen oder Beeinträchtigungen der komplexen Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, des Lernens, der Sprache, der Wahrnehmung oder der sozialen Fähigkeiten einhergehen (130) mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten (129), im Gegensatz zur kognitiven Beeinträchtigung bei CHE, die häufig fluktuiert. Die Charakteristika der CHE – Defizite in Aufmerksamkeit, Konzentration, visuell-räumlicher Orientierung und Koordination, motorischer Geschwindigkeit und Genauigkeit – überschneiden sich deutlich mit MCI. Es gibt aber auch einige Unterschiede. Beispielsweise bleibt das Sprachgedächtnis bei Patienten mit CHE erhalten (57), während eine Beeinträchtigung der motorischen Geschwindigkeit und Genauigkeit bei MCI nicht typisch ist (130). Da Komorbiditäten bei Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere bei älteren Patienten, häufig sind, können auffällige psychometrische Testergebnisse nicht ausschließlich als Hinweis auf eine CHE interpretiert werden (14).

Nierenfunktionsstörungen gehören zu den häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit Leberzirrhose. Bei etwa jedem fünften Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation wurde eine Nierenfunktionsstörung festgestellt (131). Sie sind unabhängig vom Vorliegen einer Lebererkrankung mit einem erhöhten Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und Demenz verbunden, insbesondere bei Dialysepatienten. Beeinträchtigungen werden v. a. in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnis festgestellt (132–134). Die Zirrhose-assoziierte Nierenschädigung wird als hepatorenales Syndrom (HRS) bezeichnet (42). Neben dem HRS können Zirrhosepatienten jedoch auch aus anderen Gründen eine Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln, z. B. durch bakterielle Infektionen, prärenales Nierenversagen (z. B. durch Dehydratation oder akute gastrointestinale Blutung), die Einnahme nephrotoxischer Medikamente oder intrinsische Nierenerkrankungen (135, 136). Chronische Nierenschädigungen werden zudem nicht selten durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie verursacht (42, 136). Bei Zirrhosepatienten korrelierten die Serumkreatininwerte unabhängig mit dem HE-Risiko (137).

Die Prävalenz der Hyponatriämie bei Zirrhose variiert je nach Definition und untersuchter Population und liegt zwischen 20 und 60 % (138–140). Das Auftreten einer Hyponatriämie ist stark mit dem Schweregrad der Lebererkrankung assoziiert (138, 139), daher ist die Inzidenz

der Hyponatriämie bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose im Krankenhaus wesentlich höher als im ambulanten Bereich (139). Eine Hyponatriämie kann symptomlos verlaufen oder aber zu schweren neurologischen Komplikationen wie Desorientierung, Krampfanfällen und Bewusstseinsstörungen führen. Der Verlauf ist dabei abhängig von Geschwindigkeit und Ausmaß der Veränderungen (141). Bereits eine leichte Hyponatriämie kann daher kognitive Funktionen, insbesondere die Aufmerksamkeit, beeinträchtigen (142–144). Bei Patienten mit Leberzirrhose sind Serumspiegel  $< 130$  mmol/L ein Risikofaktor für die Entwicklung einer HE und korrelieren nachweislich mit der Mortalität (138).

Eine weitere relevante Komorbidität, insbesondere bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose, ist der Thiaminmangel. Er äußert sich durch die charakteristische Trias von Ophthalmoplegie (Augenmuskellähmung), Ataxie (Störungen der Bewegungskoordination) und Verwirrtheit/Gedächtnisverlust. Ein Thiaminmangel kann aber auch mit milderen Anzeichen einer Hirnfunktionsstörung wie Müdigkeit, Apathie, Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten einhergehen und daher bei klinischen Routineuntersuchungen übersehen werden (145).

Des Weiteren wurden Infektionen als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer HE identifiziert (103, 146, 147). Die Prävalenz bakterieller Infektionen wird mit 25–35 % angegeben und kann bei gastrointestinalen Blutungen auf 45 % ansteigen (46). Proinflammatorische Zytokine stehen auch außerhalb von HE mit kognitiven Dysfunktionen in Zusammenhang. Bis zu 70 % der Patienten mit Bakteriämie und Fieber zeigen neurologische Symptome, die von Lethargie und milden Aufmerksamkeitsdefiziten bis hin zum Koma reichen (148). Dabei zeigte sich die Inzidenz einer Sepsis-assoziierten Enzephalopathie und das Risiko langfristiger kognitiver Beeinträchtigungen bei Gallenwegs- oder gastrointestinalen Infektionen und Lungenentzündungen am höchsten. Betroffen sind v. a. Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und visuell-räumlichen Fähigkeiten (148). Dies ist von Interesse im Hinblick auf den starken Zusammenhang zwischen Infektion und HE einerseits und der anhaltenden Diskussion über die Reversibilität kognitiver Dysfunktion bei Patienten mit HE nach erfolgreicher Lebertransplantation andererseits (117).

Eine weitere sehr häufige Komorbidität bei Leberzirrhose sind depressive Störungen. Angaben zur Prävalenz bei Patienten mit Leberzirrhose liegen zwischen 18 und 58 %, wobei sie in fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose höher ist (149–151). Unabhängig vom Vorliegen einer Lebererkrankung können insbesondere langfristige kumulative depressive Symptome mit einem schnelleren kognitiven Abbau und einem erhöhten Demenzrisiko einhergehen (152, 153). HE und Depression weisen zudem eine Reihe sich überschneidender klinischer Merkmale auf, z. B. Apathie, verminderte Konzentration, Lethargie, Unruhe, Angst, Schlafstörungen, verminderte motorische Geschwindigkeit, Verwirrtheit und Müdigkeit (150).

Dies erschwert die korrekte Diagnosestellung bzw. das gleichzeitige Vorliegen beider Erkrankungen festzustellen.

Zusammengefasst weisen die häufigsten Begleiterkrankungen von Patienten mit Leberzirrhose ähnliche neuropsychiatrische Symptome auf wie die HE und tragen teilweise zu ihrer Entwicklung bei (127).

### **2.1.6 Auswirkungen**

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist eine der wichtigsten Folgen der HE (12). Vor allem Probleme beim Sprechen und Gehen stellen eine enorme Belastung für Patienten dar (154). Aber auch niedrigere Grade der HE zeigen einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (15, 16). Zur Erfassung CHE-bedingter Beeinträchtigung der Lebensqualität wurden in den letzten Jahren einfach anzuwendende Screeningtests entwickelt. Zu nennen sind unter anderem der Sickness-Impact-Profile-Questionnaire-for-Covert-Hepatic-Encephalopathy (SIPCHE) (155) und der Clinical-Covert-Hepatic-Encephalopathy (CCH)-Score (82).

Die Lebensqualität wird darüber hinaus durch das erhöhte Sturzrisiko beeinträchtigt (156). MHE-Patienten erleiden zudem häufiger Frakturen als Patienten ohne MHE und müssen daher häufiger stationär behandelt werden (157, 158). Das Risiko für eine Hüftfraktur ist bei Patienten mit Leberzirrhose per se fünffach erhöht im Vergleich zu Patienten ohne chronische Lebererkrankung (159). Aus den genannten Gründen empfiehlt die aktuelle Leitlinie der DGVS bei Patienten mit Leberzirrhose und Sturz das Vorliegen einer MHE abzuklären und bei Feststellung zu behandeln (13).

Auch für enge Angehörige und Pflegende stellt die HE eine große Belastung dar (154). Die Gründe hierfür sind multidimensional. Zu nennen sind vor allem häufige Hospitalisierungen und ein verbleibendes kognitives Defizit. Ein weiterer wichtiger Faktor sind die zum Teil erheblichen finanziellen Kosten für die betroffenen Familien (160–162).

Patienten mit CHE leiden unter verminderter Aufmerksamkeit sowie verzögerter Informationsverarbeitung und Reaktionsvermögen (57), was sich auch auf das Führen von Kraftfahrzeugen auswirken kann. Die Leitlinien der DGVS und EASL sprechen sich bei heterogener Studienlage gegen ein generelles Fahrverbot für Patienten mit HE aus. Sie empfehlen jedoch, Patienten mit Leberzirrhose und HE über die mögliche Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit aufzuklären und ggf. eine Objektivierung durch eine Fahreignungsprüfung zu veranlassen (13, 14).

Es wird allgemein davon ausgegangen, dass die HE hohe Kosten verursacht, z. B. durch verminderte Arbeitsleistung, Berufs- und Erwerbsunfähigkeit sowie Pflege- und Betreuungsbedarf mit erheblichen Auswirkungen auf die sozialen Sicherungssysteme. Hinzu kommen Kosten für Krankenhausaufenthalte aufgrund der Erkrankung selbst oder ihrer Folgen

(z. B. Unfälle), für Medikamente und andere therapeutische Maßnahmen bis hin zur Lebertransplantation (163).

Neben den weitreichenden negativen Folgen ist besonders gravierend, dass die HE eine Indikatorerkrankung für eine schlechte Prognose ist (11). In der Akutsituation haben Patienten mit einer HE eine dreifach erhöhte Mortalität im Vergleich zu hospitalisierten Patienten ohne HE (38). Dabei hat die HE die höchste Mortalitätsrate aller Komplikationen der Leberzirrhose (10). In einer kürzlich publizierten populationsbasierten Studie mit Patienten mit durchgemachter OHE lag die mediane Überlebenszeit bei 0,95 Jahren für Personen ab 65 Jahren und bei zweieinhalb Jahren für Personen unter 65 Jahren (11).

Obwohl Patienten mit einer MHE/CHE keine oder nur diskrete klinisch fassbare kognitive Veränderungen aufweisen, verschlechtert sich auch ihre Prognose. Eine MHE/CHE-Episode erhöht das Risiko für die Entwicklung einer OHE im Vergleich zu Patienten ohne MHE (19, 20) und das Vorhandensein einer MHE ist per se ein Prädiktor für ein schlechteres Überleben (17, 19, 20). Patienten mit MHE wiesen zudem eine schnellere Progression der Leberzirrhose auf als Patienten ohne MHE (18). In der Konsequenz können eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie der MHE dazu beitragen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern (16). Weitere Forschung ist notwendig, um die langfristigen Auswirkungen der Lactulose-Therapie auf die Prognose von MHE-Patienten genauer zu verstehen.

## **2.2 Diagnostik der minimalen hepatischen Enzephalopathie**

Nach der aktuellen deutschen Leitlinie der DGVS „Komplikationen der Leberzirrhose“ sollte bei Patienten mit Leberzirrhose ohne klinische Zeichen einer HE eine Testung auf das Vorliegen einer MHE erwogen werden. Dabei sollten neben der gezielten Erfragung von Ereignissen wie Stürzen und Verkehrsunfällen auch Fremdbeobachtungen von Angehörigen (z. B. Verwahrlosungstendenzen, Persönlichkeitsveränderungen) sowie das soziale und berufliche Umfeld in die Entscheidungsfindung zur Durchführung einer MHE-Diagnostik einbezogen werden (13). Experten empfehlen auch ein Screening bei entsprechender beruflicher Indikation, wie z. B. das Führen von Kraftfahrzeugen oder schweren Maschinen (163). Die aktuellen EASL-Leitlinien von 2022 geben vor, dass bei Patienten mit Leberzirrhose und ohne OHE in der Anamnese ein Screening auf CHE durchgeführt werden sollte, da das Vorliegen einer CHE das Risiko für die Entwicklung einer OHE bei diesen Patienten erhöht (14).

Die klinisch eingesetzte CHE-Diagnostik zeigt im internationalen Vergleich große Unterschiede hinsichtlich der Verfügbarkeit und Validität. Daher sind bei der Methodenwahl die lokale Expertise und Normen sowie die praktische Durchführbarkeit im klinischen Alltag wesentlich. Zur Anwendung kommen nach Vorgaben der Leitlinien neurophysiologische oder psychometrische Testverfahren (13, 14). Keiner der derzeit verfügbaren Tests kann jedoch

das gesamte Spektrum der CHE in allen Teilbereichen abbilden. Die Anwendung von zwei sich ergänzenden Tests erhöht daher die diagnostische Sicherheit (14). Es gibt jedoch nur sehr wenige Daten darüber, wie die verschiedenen Tests und ihre Ergebnisse kombiniert und interpretiert werden können. Die Übereinstimmung zwischen den Tests ist zudem gering, da sie unterschiedliche Signalwege bewerten (77, 81, 83). In Deutschland wird hauptsächlich der vollständig durchgeführte PSE-Syndrom-Test und/oder die kritische Flimmerfrequenzanalyse (CFF) eingesetzt (13). Als einziger bisher verfügbare *Bedside*-Test hat sich der Animal Naming Test als vorteilhaft erwiesen (2, 23–27).

### 2.2.1 Psychometrische Testverfahren

Eine auf die MHE abgestimmte Testbatterie ist der von W. Hamster und H. Schomerus entwickelte und 1998 erstmals vorgestellte Portosystemische Enzephalopathie (PSE)-Syndrom-Test, der den Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) ermittelt (164). Mit ihm werden Leistungen aus den kognitiven Bereichen motorische Geschwindigkeit und Genauigkeit, visuelle Wahrnehmung, visuell-räumliche Orientierung, visuelle Konstruktion, Konzentration, Aufmerksamkeit und in geringerem Umfang auch das Gedächtnis erfasst (57, 164). Der PSE-Syndrom-Test besteht aus fünf Untertests: der Zahlensymboltest (Anzahl richtig gesetzter Symbole in 90 Sekunden), die Zahlenverbindungstests A und B (Zeit in Sekunden bis zur Vollendung der Aufgabe), der Kreispunktierertest (Zeit in Sekunden bis zur Vollendung der Aufgabe) und der Liniennachfahrttest (zwei Kategorien: Zeit in Sekunden und Präzision anhand einer Rasterschablone). Den sechs Testergebnissen werden entsprechend der Standardabweichung zum altersentsprechenden Mittelwert Punktwerte zwischen +1 und -3 zugeordnet. Die Summe ergibt den PHES, welcher somit zwischen +6 und -18 liegt. Der von Weissenborn und Mitarbeiter validierte deutsche Schwellenwert von -4 trennte dabei am besten zwischen normalen und pathologischen Ergebnissen (57). Der PSE-Syndrom-Test gilt aktuell als Goldstandard in der Diagnostik der MHE und findet eine breite Anwendung in vielen Ländern (165). Nachteile des Tests sind der recht hohe Zeitaufwand (ein angelernter Untersucher benötigt ca. 20 Minuten) sowie der Einfluss von Alter und Bildungsgrad (57). Der häufig beobachteter Lerneffekt kann eliminiert werden, wenn die Häufigkeit der Anwendung auf weniger als einmal alle sechs Monate begrenzt wird (166).

Der Continuous Reaction Time (CRT)-Test wird aktuell vorwiegend in Dänemark angewendet und basiert auf der Reaktion auf auditorische Stimuli. Die Testperson hält mit der dominanten Hand einen Griff mit einem Auslöseknopf an der Oberseite, der über den Signalgenerator mit einem Laptop verbunden ist. Der Generator gibt in zufälligen Abständen von zwei bis sechs Sekunden 100 akustische Signale mit 500 Hertz und 90 Dezibel über einen kalibrierten, geräuschisolierenden Kopfhörer ab. Die Testperson wird angewiesen, den Knopf mit dem Daumen zu drücken, sobald das Signal ertönt, und die Reaktionszeit wird aufgezeichnet. Es

werden das 10., 50. und 90. Perzentil der Reaktionszeiten und der „Index“, berechnet (Index: 50. Perzentile / [90. Perzentile minus 10. Perzentile]). Der Index konnte zeigen, dass er am besten zwischen Patienten mit HE und anderen Testpopulationen unterscheidet, wobei ein Wert  $< 1,9$  als pathologisch gilt (167). Der Index erwies sich unabhängig von Alter, Geschlecht und Bildungsgrad und mit einer Dauer von zehn Minuten ist der CRT-Test vergleichsweise schnell durchführbar (168).

Der Inhibitory Control-Test (ICT) ist ein computerbasierter Test, der dazu dient, Defizite bei der Reaktionshemmung festzustellen. Bei diesem Verfahren wird eine Folge von Buchstaben im Abstand von 500 Millisekunden auf einem Computerbildschirm dargeboten, wobei auf abwechselnde Muster von X und Y (sogenannte *Targets*) reagiert werden soll und auf nicht abwechselnde Muster von X und Y (XX oder YY, sogenannte *Lures*) eine Reaktion unterdrückt werden soll. Ein Schwellenwert von fünf Lures wurde ursprünglich von Bajaj und Kollegen für die Diagnose einer MHE empfohlen (169, 170). Goldbecker und Kollegen validierten den Test erstmals an einem deutschen Kollektiv und stellten fest, dass Patienten mit MHE mehr Defekte in der Reizkategorisierung (gemessen mit Targets) als in der Hemmung (gemessen mit Lures) aufwiesen, so dass ihnen die Anzahl der Targets als der beste ICT-Parameter für die Diagnose einer MHE erschien (83). Der ICT testet zuverlässig und valide mit einer gepoolten Sensitivität und Spezifität von 83 % und 64 % (171). Weitere Vorteile sind der uneingeschränkte Zugang zu dem Online-Programm sowie die einfache und kostengünstige Anwendung (169, 171). Nachteile des Tests sind die Abhängigkeit von Alter und Bildungsgrad sowie der Lerneffekt (81, 83), sodass kein allgemeingültiger Schwellenwert definiert werden kann (der vorgegebene Cut-off von fünf Lures wurde auch häufig von Gesunden überschritten (169). Weiterhin schränken Sehprobleme und Schwierigkeiten im Umgang mit Computern die Anwendbarkeit des Tests ein (171).

Der Stroop-Test ist ein bewährtes Instrument zur Erfassung von Exekutivfunktionen wie psychomotorischer Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit und steht seit 2013 auch als Smartphone-Applikation (EncephalApp Stroop Test) für die HE-Diagnostik zur Verfügung (172, 173). Klassischerweise besteht der Stroop-Test aus drei Untertests, bei denen anhand einer Farbe-Wort-Kombination Aufmerksamkeitsleistungen bei potenziellen mentalen Verarbeitungskonflikten gemessen werden sollen. Die Ergebnisse im Stroop Test zeigten sich sowohl vom Alter, vom Bildungsgrad sowie teilweise vom Geschlecht der Probanden abhängig (174). Für die Smartphone-Applikation wurde die Anzahl der Untertests auf zwei reduziert und die Auswertung vereinfacht. Der Proband soll so schnell wie möglich auf den farbigen Reiter am unteren Bildschirmrand tippen, der der Farbe der dargebotenen Objekte (Raute) entspricht. Beim zweiten Untertest sind neun der zehn dargebotenen Farbwörter jedoch diskrepant („Stroop On“), d.h. das Farbwort bedeutet eine andere Farbe als es zeigt. Für beide Untertests werden die Zeit für fünf fehlerfreie Durchgänge (à zehn Items) und die Anzahl der

Testdurchgänge ausgewertet. Die Applikation wurde kürzlich von Kaps et al. an einer deutschen Kohorte validiert. Ein Cut-off von 224,7 Sekunden (Stroop On + Off) diskriminierte am besten zwischen Patienten mit und ohne MHE mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 88 % (3). Mittlerweile wurde die Applikation in weiteren Ländern validiert und gilt als effizientes *Point-of-Care*-Instrumentarium für Patienten mit hohem MHE-Risiko (23, 165, 175–177).

Der Scan-Test ist ebenfalls ein computerbasiertes Testverfahren mit drei Schwierigkeitsstufen. In der ersten Stufe werden die durchschnittliche Reaktionszeit und der Prozentsatz richtiger Reaktionen auf eine Reihe visueller Reize gemessen. Im zweiten Teil erscheint entweder die Zahl 1 oder die Zahl 3 auf dem Bildschirm, die entsprechend von den Probanden auf der Tastatur gedrückt werden muss. Im dritten Teil werden 36 Zahlenpaare dargeboten. Die Testperson erhält die Aufgabe die Zahl 1 auf der Tastatur zu drücken, sobald ein Zahlenpaar eine gemeinsame Zahl enthält (z.B. 512 und 7563). Trifft dies nicht zu, so soll die Zahl 3 gedrückt werden. In allen drei Tests werden der Anteil richtiger Antworten als Prozentsatz und die durchschnittliche Reaktionszeit gemessen und final ein alters- und bildungskorrigierter Z-Wert als Ergebnis angegeben (178, 179). Es zeigte sich, dass sowohl die einfache als auch die Selektions-Reaktionszeit Prädiktoren für das Überleben sind (178).

Der jüngste Vorschlag zur Diagnostik der MHE ist der Animal Naming-Test. Hierbei handelt es sich um einen semantischen Wortflüssigkeitstest, bei dem innerhalb einer Minute möglichst viele Tiere genannt werden sollen. Zielparameter ist die Zahl richtig genannter Tiere (ohne Wiederholungen). Eine adäquate Durchführung erfordert eine effiziente Organisation des verbalen Abrufs von Gedächtnisinhalten sowie Aspekte der Selbstüberwachung der Kognition (der Teilnehmer muss die bereits gegebenen Antworten im Auge behalten), der Selbstinitiation und der Hemmung von Antworten (180). Die semantische Wortflüssigkeit erfordert demnach effiziente Exekutivfunktionen sowie ein adäquates Gedächtnis. Aus diesem Grund wird angenommen, dass bereits das Vorhandensein von Frühformen der hepatischen Enzephalopathie, welche die Exekutivfunktionen beeinträchtigen können (181), die Wortflüssigkeit stört.

Als erste validierten Campagna und Kollegen den Animal Naming-Test an einer italienischen Kohorte (22). Dabei beobachteten sie einen Einfluss von hohem Alter und niedrigem Bildungsgrad auf das Ergebnis. Um der Beobachtung Rechnung zu tragen, wurde eine vereinfachte alters- und bildungsadjustierte Version evaluiert, der sogenannte simplified Animal Naming-Test (S-ANT1). Bei einer Schulbildung von weniger als acht Jahren oder einem Alter von über 80 Jahren wurden jeweils drei zusätzliche Punkte vergeben, sodass maximal sechs Punkte zum Ergebnis addiert werden konnten. In einer ROC-Analyse erwies sich ein Cut-off-Wert von weniger als 15 Punkten am besten geeignet, um zwischen Patienten

mit und ohne CHE zu unterscheiden (Sensitivität 78 %, Spezifität 63 %). 10 Punkte wurden als untere Normgrenze festgelegt. Schließlich wurde ein Scoring-System vorgeschlagen: Bei Erreichen von 15 oder mehr Punkten wurde der S-ANT1 als unauffällig eingestuft, bei 10 bis 14 Punkten wurde eine leichte kognitive Beeinträchtigung und bei weniger als 10 Punkten eine deutliche kognitive Beeinträchtigung diagnostiziert. Insgesamt zeigten sich schwache Korrelationen der Punktzahl im S-ANT1 mit dem PHES, dem MELD-Score, dem Ammoniakspiegel und EEG-Spektralparametern. Eine Stärke des Tests war der geringe Lerneffekt und die minimale tagesabhängige Variabilität der Ergebnisse von etwa zehn Prozent. Zusätzlich konnte eine prognostische Relevanz hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität und OHE-Rate für den S-ANT1 nachgewiesen werden (22).

Labenz und Mitarbeiter validierten den Animal Naming-Test erstmals an einer deutschen Kohorte (2). Die Anwendung des von Campagna und Mitarbeitern entwickelten Scoring-Systems ergab an diesem Kollektiv eine Sensitivität des S-ANT1 von lediglich 31 % und eine Spezifität von 98 %. Die signifikanten Unterschiede wurden auf höhere S-ANT1-Werte in den Gruppen im Vergleich zu den entsprechenden Werten in der Studie von Campagna zurückgeführt. Labenz und Mitarbeiter sahen eine mögliche Erklärung in einem höheren Bildungsniveau der untersuchten Patienten sowie in den unterschiedlichen Teststrategien (Campagna et al. verwendeten nur den PHES zur Diagnose einer CHE, Labenz et al. dagegen PHES und CFF). In der ROC-Analyse war die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne CHE bei einem Schwellenwert von weniger als 20 genannten Tieren am besten (Sensitivität 64 %, Spezifität 78 %), er gilt als deutsche Norm (2).

Neben Italien und Deutschland wurde der S-ANT1 inzwischen in Taiwan, China, Indien, Mexiko und Thailand validiert (23, 24, 26, 27, 30). Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass der S-ANT1 unabhängig mit der Entwicklung einer OHE assoziiert ist (19, 22, 24, 27). Allerdings wurde dieses Ergebnis nicht nach TIPSS-Implantation erzielt (29). Darüber hinaus wurde S-ANT1 mit Stürzen und sturzassoziierten Frakturen in Verbindung gebracht (25). Ein S-ANT1-Score < 10 steht zudem im Zusammenhang mit einem mäßigen selbstberichteten Gesundheitszustand, mehr Pflegestunden und Krankenhausaufenthalten sowie einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der Greiffähigkeit und der Gehgeschwindigkeit älterer Menschen (28).

S-ANT1 testet als semantischer Wortflüssigkeitstest Teilbereiche der Kognition, die neben hohem Alter und niedrigem Bildungsgrad auch durch andere Erkrankungen beeinträchtigt sein können (125, 126), sodass Differentialdiagnosen einer MHE stets bedacht werden müssen (13). Zusammengefasst ist S-ANT1 ein leistungsfähiges, einfaches und breit anwendbares Instrument zur Bestimmung kognitiver Funktionsstörungen.

Labenz und Kollegen entwickelten einen einfach anzuwendenden Score zur Vorhersage einer CHE bei Patienten mit Leberzirrhose. Der clinical CHE-Score (CCHE) beinhaltet die Variablen

OHE in der Vorgeschichte, Aszites zum Untersuchungszeitpunkt, Serum-Albumin, S-ANT1 und den Aktivitätsteil des Fragebogens zu chronischen Lebererkrankungen (82). Die Vorhersagekraft des CCHE-Score für die Entwicklung einer OHE innerhalb der nächsten 180 Tage zeigte sich ähnlich gut wie die des PHES und dabei signifikant besser als die der kritischen Flimmerfrequenzanalyse und des S-ANT1. In multivariablen Analysen waren pathologische Befunde bei CCHE-Score, PHES und S-ANT1 unabhängig voneinander mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (182). Der CCHE-Score kann schnell und ohne zusätzliche Kosten in der klinischen Routine durchgeführt werden (82).

## **2.2.2 Neurophysiologische Testverfahren**

Seit ihrer Erstbeschreibung 2002 (183) hat sich die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (Critical Flicker Frequency, CFF) in vielen Ländern etabliert, da sie eine zuverlässige und gut validierte Methode zur Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung der MHE ist und auch mit der Prognose korreliert (17, 77, 184–187). Dabei werden unter definierten Bedingungen für Helligkeit und Abstand kontinuierlich Lichtimpulse mit sinkender Frequenz (60–25 Hertz in 0,1 Hertz-Schritten) dargeboten. Die Aufgabe der Probanden ist es, einen Reaktionszeitknopf zu drücken, sobald sie Flackerlicht wahrnehmen. Nach acht Durchläufen wird ein Mittelwert errechnet. Die CFF, die bei Gesunden in der Regel zwischen 50 und 39 Hertz liegt, wird bei Patienten mit HE je nach Ausprägungsgrad zum Teil erst bei einer deutlich niedrigeren Hertz-Zahl wahrgenommen. Mehrheitlich wurde in Studien ein Schwellenwert von 39 Hertz als untere Normgrenze definiert (15, 17, 76, 77, 84, 183–187). Eine Metaanalyse mit 622 Patienten konnte eine hohe Spezifität (79 %) aber nur eine moderate Sensitivität (61 %) für die Diagnostik der MHE mit dieser Methode nachweisen (186).

Die CFF-Werte korrelieren mit dem Grad der HE, es gibt jedoch keine enge Überlappung zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Verfahren hinsichtlich des Vorliegens einer HE (29, 83, 88, 167). Begründet wird dies damit, dass die verschiedenen Verfahren unterschiedliche Aspekte der HE erfassen (14). Die CFF ist daher neben den bewährten psychometrischen Verfahren eine sinnvolle Ergänzung, jedoch kein vollumfänglicher Ersatz (186). Vorteile der Methode sind die gute Reproduzierbarkeit, rasche Durchführbarkeit und Unabhängigkeit von Training und Bildungsgrad (13).

Deutlich seltener als psychometrische Verfahren oder die CFF wird aktuell die Elektroenzephalografie (EEG)-Analyse für die Diagnostik oder Verlaufsbeobachtung der HE genutzt. Charakteristisch für die HE ist die Verlangsamung des Grundrhythmus. Sensitivität und Spezifität der EEG-Analyse hinsichtlich der Diagnose einer HE werden sehr unterschiedlich bewertet (57–100 % bzw. 40–88 %). Im klinischen Alltag wird eine visuelle Auswertung in die Diagnostik mit einbezogen, in Studien hingegen wird die automatisierte Spektralanalyse bevorzugt (178).

Die zerebrale Bildgebung (einschließlich Magnetresonanztomographie, Computertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie) zur Diagnose einer HE ist bisher rein wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten und wird in den aktuellen Leitlinien lediglich zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen einer Hirnfunktionsstörung empfohlen (13, 14).

Zusammengefasst, scheinen der PSE-Syndrom-Test, der S-ANT1 und die Stroop-Applikation die bevorzugten Tests zu sein. Insgesamt ist der PSE-Syndrom-Test der am besten validierte und am häufigsten eingesetzte Test. S-ANT1 besticht durch seine unkomplizierte und effiziente Handhabung (165).

### **2.2.3 Biomarker in der Forschung**

Derzeit gibt es keine validierten laborchemischen Tests für die Diagnose einer MHE. Die komplexen Zusammenhänge und die logistischen Schwierigkeiten bei Probeentnahme und Probetransport machen die Untersuchung und Interpretation des Serum-Ammoniaks nach wie vor zu einer Herausforderung (188). Eine HE-Diagnosestellung anhand von Serum-Ammoniakwerten wird deshalb von den aktuellen Leitlinien der EASL und DGVS nicht empfohlen. Ammoniak im Plasma hat, bei korrekter Durchführung, allerdings einen hohen negativen prädiktiven Wert (98). Bei Patienten mit Leberzirrhose und akuten neuropsychiatrischen Auffälligkeiten wird von der EASL und DGVS daher eine Plasma-Ammoniakmessung empfohlen, da ein normaler Wert die Diagnose einer HE in Frage stellt und zu differentialdiagnostischen Überlegungen veranlassen sollte (13, 14).

Valide laborchemische Biomarker zum Nachweis einer MHE sind Gegenstand aktueller Forschung. Einige Studien konzentrieren sich auf inflammatorische Biomarker, da bei Leberzirrhose eine chronische Entzündung durch latente Bakteriämie und Endotoxinämie hervorgerufen werden kann (43). Patienten mit MHE wiesen in mehreren Studien erhöhte Spiegel von Interleukin (IL)-6, IL-17 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) auf (80, 189–191). Andere Studien befassen sich mit serologischen Markern neuronalen Ursprungs. Mehrere Studien untersuchten bereits den Zusammenhang zwischen MHE und den Serumspiegeln von Neurofilament-Leichtketten (sNfL). Sie fanden erhöhte Konzentrationen dieser neuroaxonalen Strukturproteine im Serum von Patienten mit MHE im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ohne MHE und gesunden Kontrollpersonen als Ausdruck der Neurodegeneration (192–195). Auch für das glial fibrillary acidic protein (GFAP) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten Serumspiegeln und Vorhandensein einer MHE (196), jedoch konnte dies nicht in allen Studien belegt werden (195).

Der brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ein Wachstumsfaktor, der v. a. aus dem Hippocampus stammt, spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Physiologie des Gehirns (197). BDNF ein Modulator des Lang- und Kurzzeitgedächtnis und ist assoziiert mit

verschiedenen neurologischen/ neuropsychiatrischen Erkrankungen (197). In einer polnischen Studie war die BDNF-Konzentration bei Patienten mit Leberzirrhose und MHE nur halb so hoch wie bei Patienten mit Leberzirrhose ohne MHE und gesunden Probanden (198).

In einer weiteren klinisch-experimentellen Studie untersuchten Yang und Kollegen die Rolle der Butyrylcholinesterase (BuChE) in der Regulation der kognitiven Dysfunktion bei MHE. Sie detektierten u. a. eine signifikant verringerte periphere BuChE-Aktivität sowohl bei MHE-Patienten als auch bei MHE-Ratten. Hieraus schlussfolgerten sie, dass die Serum-BuChE als potenzieller Laborparameter die Frühdiagnose von MHE erleichtern könnte. (199).

In zukünftigen Studien muss der diagnostische und prognostische Wert aller genannten Biomarker zur Detektion einer MHE weiter evaluiert werden.

## **2.3 Diabetes mellitus – eine wichtige Komorbidität bei Leberzirrhose**

### **2.3.1 Charakterisierung und Langzeitfolgen**

#### **2.3.1.1 Epidemiologie**

Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung mit weltweit über 500 Millionen Betroffenen (200). In Deutschland leben rund sieben Millionen Menschen mit Diabetes mellitus (201) und jährlich erkranken etwa 450.000 Menschen neu an Diabetes (202). Davon sind über 90 % von Typ-2-Diabetes betroffen, der meist im mittleren oder höheren Erwachsenenalter auftritt, mit den höchsten Erkrankungsraten in der unteren Bildungsgruppe (203, 204).

Auf Datengrundlage der Untersuchungssurveys des Robert Koch-Instituts (RKI) hat die Prävalenz des bekannten Diabetes in Deutschland in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen. So lag sie zwischen 1997 und 1999 noch bei 5,2 %, zwischen 2008 und 2011 bei 7,2 % (205) und zwischen April 2019 und September 2020 bei 8,9 % (204). Der Prävalenzanstieg wird neben der demografischen Alterung der Bevölkerung auf veränderte Diagnosekriterien und eine bessere Versorgung des diagnostizierten Diabetes zurückgeführt (201). Anhand von Modellrechnungen lässt sich global ein weiterer Anstieg der Prävalenz bis zum Jahr 2045 auf 12,2 % mit 783 Millionen Betroffenen prognostizieren (200).

#### **2.3.1.2 Definition und Einteilung**

Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für heterogene Stoffwechselstörungen, deren Hauptmerkmal eine chronische Hyperglykämie ist (206). Die zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus herangezogenen Laborparameter lauten: HbA1c  $\geq$  6,5 % bzw. 48 mmol/mol, Nüchternplasmaglukose (NPG)  $\geq$  126 mg/dl bzw. 7 mmol/l und Gelegenheitsplasmaglukose (GPG)  $\geq$  200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/l. Die Diagnose gilt als bestätigt, wenn zwei der untersuchten Laborwerte (NPG + HbA1c, NPG + GPG, 2x NPG oder HbA1c + GPG) im pathologischen Bereich liegen. Im Falle des Vorliegens diabetesspezifischer Symptome ist ein

eindeutig pathologisches Ergebnis eines Laborparameters hinreichend für die Diagnosestellung (207).

Die Einteilung erfolgt nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der American Diabetes Association (ADA) von 1997 (206). Entsprechend der zugrundeliegenden Ätiologie werden vier Typen unterschieden. Der Typ-1-Diabetes resultiert aus einer zellulärvermittelten autoimmunen Zerstörung der Betazellen der Bauchspeicheldrüse, durch die es in der Folge zum absoluten Insulinmangel kommt. Der Typ-2-Diabetes ist gekennzeichnet durch einen relativen Insulinmangel bedingt durch Insulinresistenz und/oder Betazell dysfunktion. Der Diabetes mellitus Typ 3 resultiert aus Erkrankungen bzw. Einflüssen, die zu einem sekundären Insulinmangel führen wie z. B. Erkrankungen der exokrinen Bauchspeicheldrüse, Endokrinopathien, Infektionen, Medikamente/chemische Substanzen, genetische Defekte der Betazelle und der Insulinantwort, spezifische genetische Syndrome sowie seltene Formen eines immunvermittelten Diabetes. Der Typ-4- oder Gestationsdiabetes ist definiert als Glukose-Intoleranz mit Beginn oder erstem Erkennen der Schwangerschaft (206).

Die Forschung der letzten zwei Jahrzehnte konnte zeigen, dass die derzeitige Einteilung dem Komplikationsrisiko der einzelnen Gruppen nicht gerecht wird. Eine schwedische Arbeitsgruppe schlug auf Basis der Erkenntnisse zu pathogenetischen Mechanismen deshalb eine neue Einteilung des Diabetes mellitus vor, um Patienten eine möglichst individuelle und risikoadaptierte Therapie anbieten zu können. Ihre Vorschläge basieren auf der Untersuchung einer Kohorte von 8980 Patienten mit neudiagnostiziertem Diabetes. Anhand von sechs Variablen (Glutamatdecarboxylase-Antikörper [GADA], Alter bei Diagnose, BMI, HbA1c, Homeostasis Model Assessment [HOMA]-2-Schätzungen der Betazellfunktion, Insulinresistenz) wurden die Patienten in fünf Gruppen eingeteilt (208):

- Gruppe 1 (6,7 % der Probanden): schwerer autoimmuner Diabetes (*severe autoimmune diabetes* [SAID]). Charakteristisch sind ein früher Krankheitsausbruch, ein vergleichsweise niedriger BMI, eine schlechte metabolische Kontrolle, Insulinmangel und das Vorhandensein von GADA.
- Gruppe 2 (17,5 %): schwerer Insulinmangel-Diabetes (*severe insulin-deficient diabetes* [SIDD]). Die Patienten in dieser Gruppe sind GADA-negativ, entsprechen aber ansonsten der Gruppe 1 mit jungem Erkrankungsalter, relativ niedrigem BMI, geringer Insulinsekretion und schlechter metabolischer Kontrolle.
- Gruppe 3 (15,3 %): schwerer insulinresistenter Diabetes (*severe insulin-resistant diabetes* [SIRD]). Die Patienten in dieser Gruppe zeichnen sich durch eine Insulinresistenz und einen hohen BMI aus.
- Gruppe 4 (21,6 %): leichter, adipositasbedingter Diabetes (*mild obesity-related diabetes* [MOD]). Auch diese Gruppe ist – wie Gruppe 3 – durch Adipositas charakterisiert, doch liegt bei diesen Patienten keine Insulinresistenz vor.

- Gruppe 5 (39,1 %): leichter, altersbedingter Diabetes (*mild age-related diabetes* [MARD]). Die Patienten dieser Gruppe sind älter als die Patienten der anderen Gruppen, haben aber wie Gruppe 4 nur leichte Stoffwechselstörungen (208).

Die fünf Gruppen unterschieden sich nicht nur in ihren Charakteristika, sondern auch in Bezug auf das Risiko von Komplikationen. So hatten Patienten der Gruppe SIRD ein signifikant höheres Risiko eine diabetische Nierenerkrankung zu erleiden als Patienten der Gruppen MOD und MARD. Dennoch erhielten sie alle die gleiche Diabetestherapie, da sie aktuell alle als Typ 2 kategorisiert sind. Patienten der Gruppe SIDD hatten das höchste Retinopathierisiko aller Gruppen. Ahlqvist und Kollegen konnten auf diese Weise zeigen, dass die traditionelle Einteilung des Diabetes keine maßgeschneiderte Therapie ermöglicht (208).

Validierungen an nicht-skandinavischen Patientenpopulationen laufen derzeit. Beispielsweise wandten Zaharia et al. die neue *Clustereinteilung* in ihrer Follow-up-Studie an 1105 deutschen Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus an. Aufgeteilt auf die Cluster entfielen 22 % auf SAID, 3 % auf SIDD, 11 % auf SIRD, 29 % auf MOD und 35 % auf MARD. Die höhere Prävalenz von Patienten mit autoimmunem Diabetes führen die Autoren auf die aktive Rekrutierung sowie auf die ausgedehntere Bestimmung von Autoantikörpern zurück. Hinsichtlich der Diabetesfolgekrankheiten hatten Patienten mit SIRD das höchste Risiko für eine MASLD sowie für eine diabetische Nephropathie. Dagegen lag die höchste Prävalenz für eine diabetische Polyneuropathie bei Patienten mit SIDD vor (209).

Die neue Einteilung könnte dazu beitragen, die Entwicklung einer Präzisionsmedizin für Diabetes und dessen Begleiterkrankungen voranzutreiben. In Kürze werden die Ergebnisse weiterer Validierungsstudien erwartet.

In Anknüpfung an die Fragestellung der vorliegenden Arbeit richtet sich der Fokus in den nachfolgenden Kapiteln auf die Unterform des (derzeit noch gebräuchlichen) Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM).

### **2.3.1.3 Begleit- und Folgeerkrankungen**

In der aktuellsten Diabetes-Survey des RKI gaben 26,7 % der Befragten diabetesbedingte Folgeerkrankungen an (203). Charakteristisch sind Veränderungen an den Blutgefäßen bedingt durch die chronische Hyperglykämie. Dabei unterscheidet man Folgeerkrankungen bedingt durch die Schädigung kleiner Gefäße (mikrovaskuläre Komplikationen) von Erkrankungen bedingt durch krankhafte Veränderungen der großen Gefäße (makrovaskuläre Komplikationen). Die mikrovaskulären Folgeerkrankungen betreffen dabei v. a. die Augennetzhaut (Retinopathie), die Nieren (Nephropathie) und die Nerven (Neuropathie). Zu den makrovaskulären Komplikationen zählen Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Darüber hinaus sind Stoffwechselstörungen wie steatotische

Lebererkrankungen (MASLD, MASH), dermatologische Erkrankungen wie die Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) und psychische/neurologische Erkrankungen wie z.B. depressive Störungen und Demenzsyndrome eng mit dem Diabetes mellitus assoziiert (210, 211). Weiterhin ist er ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung verschiedener Krebsarten. Zu nennen sind hier vor allem Dickdarm-, Leberzell-, Gallenblasen-, Brust-, Gebärmutterhals- und Bauchspeicheldrüsenkrebs (212). Der Verlust an gesunder Lebenszeit beträgt bei Patienten mit Diabetes je nach Altersgruppe bis zu zwölf Jahre im Vergleich zu Personen ohne Diabetes (213).

Aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität stellt Diabetes mellitus eine erhebliche Krankheitslast für die Bevölkerung dar. Die direkten Krankheitskosten für die Indikation Diabetes wurden vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2020 auf 7,4 Milliarden Euro berechnet (214).

#### **2.3.1.4 Kognitive Dysfunktion und Risikofaktoren**

Der Einfluss von T2DM auf kognitive Funktionen und die Entwicklung von Demenz ist ein gut untersuchtes Thema in der Wissenschaft. Eine große Metaanalyse an 144 prospektiven Studien aus dem Jahr 2019 hat gezeigt, dass Diabetes ein Risikofaktor für milde kognitive Beeinträchtigung (MCI) und Demenz ist und die Progression von MCI zu Demenz beschleunigt. Auch Personen mit Prädiabetes wiesen bereits ein erhöhtes Risiko für Demenzerkrankungen auf (33). Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2022 untersuchte 34 Kognitions- und 60 Neuroimaging-Studien und verglich dabei Patienten mit T2DM mit gesunden Kontrollpersonen, welche nach Alter, Geschlecht, Bildung und Bluthochdruck gematcht wurden (32). Im Vergleich zeigten Patienten mit T2DM beschleunigte zerebrale Alterungsprozesse, die v. a. mit der Dauer der Erkrankung korrelierten. Defizite bestanden insbesondere in den exekutiven Funktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (32).

Höheres Lebensalter gilt als der größte Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen (30, 215). Das Risiko für die Entwicklung einer Demenz ist bei über 75-jährigen Diabetespatienten um 50 % höher als bei 65- bis 75-Jährigen (216, 217). Weitere Risikofaktoren sind ein erhöhter HbA1c (33, 218–220), eine längere Erkrankungsdauer und das Vorhandensein diabetischer Folgeerkrankungen (32, 216, 217, 219, 221). Eine Längsschnittstudie an 29.961 Patienten mit T2DM bei Personen mit diabetischer Retinopathie stellte ein um 42 % erhöhtes Demenzrisiko fest (222). Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die diabetische Retinopathie mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten von MCI zu Demenz assoziiert war (216). Andere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und diabetischer Nephropathie und (223–225) und peripherer diabetischer Polyneuropathie (DPN) (226), wobei sich die Beeinträchtigungen insbesondere in den Dimensionen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit zeigten (226).

Eine besonders schwerwiegende Folgeerkrankung ist das diabetische Fußsyndrom (DFS), das mit einer hohen Sterblichkeitsrate von bis zu 50 % assoziiert ist (227, 228). Mehrere Studien konnten nachweisen, dass Personen mit DFS signifikant niedrigere Leistungen in allen getesteten kognitiven Bereichen aufwiesen als Personen mit T2DM ohne diese Komplikation (221, 229–231).

Weitere Prädiktoren für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen bei Menschen mit Diabetes sind makrovaskuläre Komplikationen (232–234), das wiederholte Auftreten von Hypoglykämien (235) und depressive Störungen (236).

Das rechtzeitige Erkennen kognitiver Beeinträchtigungen ist entscheidend für die eigenständige und sichere Umsetzung der Therapien sowie notwendigen Diäten. Laut der Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sollen Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes über den Zusammenhang zwischen einer langfristig unzureichenden Stoffwechseleinstellung und einem erhöhten Demenzrisiko aufgeklärt werden (237). Darüber hinaus wird empfohlen, bei Risikopatienten ( $\geq 65$  Jahre, längere Diabetesdauer, kardiovaskulärer Komorbidität) und klinischen Hinweisen auf eine MCI jährlich ein Demenzscreening (z. B. mittels Mini Mental Status-Test, MMST) durchzuführen.

## **2.3.2 Diabetes mellitus bei Leberzirrhose**

### **2.3.2.1 Epidemiologische Fakten**

Ein systematisches Review und Metaanalyse von Lee und Kollegen (45 Studien) ergab eine aktuelle Prävalenz für Diabetes mellitus über alle Zirrhose-Ätiologien gemittelt von 31 % mit den höchsten Vorkommen bei Patienten mit MASLD (56 %), kryptogener Leberzirrhose (51 %), Hepatitis C-assoziiierter Leberzirrhose (32 %) und alkoholisch-bedingter Leberzirrhose (27 %) (31). Man geht davon aus, dass nur ca. 30 % der Zirrhosepatienten eine normale Glukosetoleranz haben, 30–50 % einen Prädiabetes und ca. 30 % einen manifesten Diabetes (238, 239). Damit liegen diese Werte wesentlich höher als beispielsweise in der deutschen Allgemeinbevölkerung, in der die Prävalenz des manifesten Diabetes bei ca. 9 % liegt (204) und die des Prädiabetes bei ca. 21 % (240).

### **2.3.2.2 Diabetes mellitus und MASLD – Eine bidirektionale Beziehung**

Neben Adipositas ist Diabetes einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von steatotischen Lebererkrankungen (SLD) (241, 242), weshalb Erkrankungen wie die MASLD (ehemals NAFLD), MASH (ehemals NASH), die SLD-induzierte Leberzirrhose und letztlich auch das SLD-bedingte hepatozelluläre Karzinom (HCC) in der Häufigkeit zunehmen (243–245). Betrug die Prävalenz der NAFLD im Jahr 2005 noch 25,5 %, so kletterte sie im Jahr 2016 auf 37,8 % (245).

Obgleich die Prävalenz der NAFLD als hoch eingestuft wird, gehen Experten von einer allgemeinen Unterdiagnostizierung aus. Dies ist darauf zurückzuführen, dass eindeutige Diagnosekriterien fehlten und die NAFLD als Ausschlussdiagnose galt. Mit der neuen, affirmativen und nicht-stigmatisierenden Nomenklatur soll die Diagnose steatotischer Lebererkrankungen (MASLD, MASH, metALD) vereinfacht werden. Die Diagnosekriterien der MASLD erfordern neben dem Nachweis von Fettansammlungen in der Leber eines der folgenden drei Kriterien: Übergewicht/Adipositas, Vorliegen eines T2DM oder mindestens zwei Faktoren einer metabolischen Dysregulation (erhöhter Taillenumfang, erhöhtes C-reaktives Protein im Serum, Prädiabetes, erhöhter Blutdruck, erniedrigte HDL-Cholesterinwerte, erhöhte Triglyceridwerte) (246). Die neue Nomenklatur ist international anerkannt und wurde von der DGVS im März 2024 als Amendment in die bestehende S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ aufgenommen (247).

Dass das Vorliegen eines T2DM Teil der neuen Diagnosekriterien der MASLD ist, veranschaulicht, wie eng diese beiden Stoffwechselerkrankungen miteinander verwoben sind. Gemeinsame Risikofaktoren beider Erkrankungen sind geringe körperliche Aktivität, übermäßige Kalorienaufnahme im Verhältnis zum Verbrauch und eine unausgewogene und ungesunde Ernährung (248, 249). Es liegen zahlreiche epidemiologische Daten vor, die die Koexistenz steatotischer Lebererkrankungen und T2DM belegen. Laut einer Metaanalyse von 156 Studien mit 1.832.125 Patienten lag die Prävalenz von NAFLD und NASH bei Patienten mit T2DM bei 65 % und 32 % (250). Andererseits erhöhen steatotische Lebererkrankungen das Risiko an T2DM zu erkranken (251).

Die Identifizierung von Patienten, die sowohl an MASLD als auch an T2DM leiden, ist besonders wichtig, da sich beide Pathologien gegenseitig auf das Fortschreiten und Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen auswirken. Eine kürzlich von Huang und Mitarbeitern durchgeführte Metaanalyse von 2016 Patienten aus sechs verschiedenen Kohorten in den USA, Japan und der Türkei mit einer Nachbeobachtungszeit von jeweils fünf Jahren zeigte, dass das Vorliegen eines T2DM in der Gruppe der NAFLD-Patienten ein unabhängiger Prädiktor sowohl für eine hepatische Dekompensation als auch für die Entwicklung eines HCC war (252). Alexander und Mitarbeiter konnten in ihrer Real-World-Studie an 136.703 Patienten mit NAFLD/NASH aus vier europäischen Kollektiven zeigen, dass die Basisdiagnose T2DM der stärkste unabhängige Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Zirrhose und eines HCC ist (253). T2DM erwies sich weiterhin als ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität, die leberspezifische und die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit NAFLD (254, 255). Umgekehrt stellten Marco et al. in ihrer Follow-up-Studie an 7148 Patienten mit T2DM fest, dass neben den Diabeteskomplikationen die Leberzirrhose die häufigste Todesursache darstellte (256).

In den letzten Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um die immunpathogenetischen Mechanismen der MASLD und ihren Zusammenhang mit T2DM aufzuklären. Sie lassen sich durch eine Reihe metabolischer Veränderungen beschreiben, die insbesondere durch eine Insulinresistenz, ein gestörtes hepatisches Lipidprofil und einen gestörten Triglyceridstoffwechsel gekennzeichnet sind (257).

Dem bidirektionalen Zusammenhang wird auch bei der Entwicklung pharmakologischer Wirkstoffe Rechnung getragen. Gegenwärtig werden vielversprechende Medikamente zur Therapie der MASLD/MASH in Phase-3-Studien evaluiert. Zu den untersuchten Wirkstoffen gehören u. a. GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA). Sie sind primär für die Therapie des Typ-2-Diabetes und der Adipositas zugelassen (258). Erste klinische Studien mit GLP-1-RAs haben eine Reihe potenzieller Vorteile bei Patienten mit NASH und NAFLD gezeigt, darunter die Auflösung der Steatohepatitis, eine Verringerung der Lebersteifigkeit und eine Verlangsamung des Fortschreitens der Fibrose (259). Mit Spannung werden auch die Ergebnisse von Phase-3-Studien mit Zweifach (GIP/GLP-1)- und Dreifach (GIP/GLP-1/Glucagon)-Agonisten erwartet.

### **2.3.2.3 Einfluss auf Verlauf der Leberzirrhose**

Zirrhosepatienten mit Diabetes haben ein höheres Risiko für Zirrhose-assoziierte Komplikationen, HCC und ein schlechteres Überleben als Zirrhosepatienten ohne Diabetes (87, 252, 260–266). Unabhängige Studien mit großen Patientenkohorten fanden übereinstimmend ein zwei- bis dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Leberzirrhose und T2DM (255, 256, 267, 268). Darüber hinaus wiesen insbesondere Patienten mit diabetischen Komplikationen ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensationsereignisse auf (266).

In einer kürzlich publizierten Studie untersuchten Otero Sanchez und Kollegen das Risiko für leberbezogene Ereignisse und das Risiko für klinisch signifikante Fibrose an einer Kohorte von Patienten mit Diabetes ohne Anzeichen einer fortgeschrittenen Fibrose zu Studienbeginn. Die Randomisierung der Diabetes-Gruppen erfolgte dabei mittels der neuen Cluster-Klassifikation. Sie konnten zeigen, dass Patienten im SIRD-Cluster (schwere Insulinresistenz) das höchste Risiko für Leberkomplikationen und Fibroseprogression hatten (269). Zu dem gleichen Ergebnis kamen Zaharia und Kollegen an einer deutschen Population (209).

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des Schweregrades der Insulinresistenz als wichtigen prognostischen Risikofaktor für Leberkomplikationen und verdeutlichen, dass die neue Klassifikation das Risiko für Leberkomplikationen in einer Diabetespopulation adäquat stratifizieren kann.

#### 2.3.2.4 Diabetes mellitus und hepatische Enzephalopathie

Verschiedene **pathophysiologische Mechanismen** bei Diabetes mellitus (DM) begünstigen die Entwicklung einer HE bei Zirrhosepatienten. Erstens ist T2DM assoziiert mit einer autonomen Dysfunktion, was u.a. dazu führt, dass die Magen- und Dünndarmperistaltik reduziert ist. Durch die verlängerte gastrointestinale Transitzeit wird eine bakterielle Translokation im Darm (270, 271) sowie die Bildung von Ammoniak begünstigt (95), was wiederum das Risiko einer HE erhöht (58, 97, 102, 110) (Kapitel 2.1.4). Zweitens werden durch die Insulinresistenz bei T2DM in bestimmten Hirnregionen wie Hypothalamus, Hippocampus und Kortex neurobiologische Mechanismen sensibel gestört (272). Bereits länger bekannt ist, dass hochkalorische Diät einen Anstieg von inflammatorischen Zytokinen im Gehirn induziert. Dies resultiert in Mikrogliosis, Astrozytosis und neuronale Schädigung (273, 274). Diese pathophysiologischen Mechanismen könnten eine HE-unabhängige Ursache für kognitive Defizite verursacht durch Diabetes mellitus sein.

Eine weitere entscheidende Rolle bei der Pathophysiologie der HE in der diabetischen Stoffwechsellage spielt die durch Insulinresistenz verursachte systemische Inflammation (275–277). In einer kürzlich publizierten Studie konnte eine Assoziation zwischen erhöhten IL-6-Spiegeln mit dem Vorhandensein einer MHE sowie der Entwicklung einer OHE nachgewiesen werden (191, 278). Letztlich bleibt zu erwähnen, dass sowohl die Leberzirrhose als auch der Diabetes mellitus zu einer verstärkten Anfälligkeit für Infekte führen, die ihrerseits in einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine resultiert (46, 147).

Viertens ist die Hypothese von besonderem Interesse, dass Insulinresistenz und hyperglykämie Stoffwechsellage die Ammoniakproduktion steigern könnte. Verursacht wird dies durch eine Erhöhung der Typ-K-Glutaminase im Dünndarm sowie durch einen vermehrten Muskelabbau (279–281). Metformin, das die Glutaminaseaktivität in vitro reduziert, verringert nachweislich das Auftreten von HE bei Patienten mit Leberzirrhose (282).

Aus **epidemiologischer Perspektive** konnte in einer Vielzahl von Studien und kulturübergreifend ein Zusammenhang zwischen T2DM und der Häufigkeit und dem Schweregrad einer OHE nachgewiesen werden. Diabetespatienten wiesen höhere Prävalenzen einer schweren HE in einem früheren Stadium der Leberzirrhose auf als Patienten ohne Diabetes (34, 35, 87, 283–285). Eine Fall-Kontroll-Studie an 244 Patienten mit Leberzirrhose fand dagegen keinen direkten Zusammenhang zwischen T2DM und einer HE Grad 3 und 4 (286).

Zum Einfluss von T2DM auf die Entwicklung von MHE/CHE liegen derzeit weniger wissenschaftliche Untersuchungen vor. 2020 konnten Labenz und Mitarbeiter nachweisen, dass T2DM stark mit dem Vorhandensein einer CHE als auch mit der Entwicklung einer OHE assoziiert war, obwohl Patienten mit Diabetes in dieser Studie eine bessere Leberfunktion

aufwiesen als Nicht-Diabetespatienten. In einer Subgruppenanalyse war dieser Zusammenhang insbesondere mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle assoziiert, definiert durch einen HbA1c-Wert  $\geq 6,5\%$  (287). Die Ergebnisse führten die Autoren zu der Annahme, dass sich T2DM und CHE nicht per se bedingen, dass jedoch ein entscheidender Modulator ist, wie gut der Diabetes langfristig eingestellt ist. Hieraus schlussfolgerten sie, dass eine adäquate glykämische Kontrolle ein mögliches Ziel sein könnte, um diese wichtige Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose zu reduzieren. Acharya et al. publizierten kürzlich eine der größten Studie überhaupt zu dem Thema (700 Patienten) und fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Komorbiditäten, wie T2DM, und dem Auftreten einer MHE/CHE (79). Im Hinblick auf ein umfassenderes Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen sind weitere Studien zur Aufklärung der Zusammenhänge zwischen CHE/MHE und Diabetes erforderlich.

### **2.3.2.5 Einfluss auf MHE-Testungen**

T2DM beeinträchtigt insbesondere die kognitiven Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Kontrolle/Selbstregulierung (exekutive Funktionen), Verarbeitungsgeschwindigkeit und Motorik (32, 127, 288–290). Einige dieser Veränderungen werden überlappend auch durch MHE/CHE beeinflusst, was die Interpretation der Ergebnisse von MHE-Tests erschwert, sobald eine Leberzirrhose und ein (insbesondere langjähriger, inadäquat eingestellter) Diabetes komorbid vorliegen. Studien, die den Einfluss von T2DM auf MHE-Testungen untersuchten, sind selten. Kalaitzakis et al fanden einen positiven Zusammenhang zwischen der benötigten Zeit für den Zahlenverbindungstest A (Teil des PSE-Syndrom-Tests) und dem Vorliegen von T2DM (281). Eine Studie von Lauridsen und Kollegen untersuchte den Einfluss von häufig vorkommenden chronischen Erkrankungen (jeweils 15 Patienten) auf den PHES sowie den CRT und verglichen die Ergebnisse mit denen von 15 gesunden Kontrollen. Sie stellten fest, dass sich die Ergebnisse bei Patienten mit T2DM nicht von denen gesunder Kontrollpersonen unterschieden (291). Goldbecker und Mitarbeitern fanden in ihrer Studie ebenfalls keinen Einfluss von T2DM auf den PHES und den ICT (83).

In einer kürzlich publizierten Studie untersuchten Tapper und Kollegen den klinischen Nutzen von S-ANT1 bei älteren US-Amerikanern sowie den Zusammenhang mit von den Patienten berichteten Outcome-Ereignissen. Dabei waren Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz signifikant mit dem S-ANT1-Ergebnis assoziiert (28). Das Studiendesign erlaubt jedoch keine Übertragbarkeit auf eine typische Zirrhosekohorte, da es sich hauptsächlich um geriatrische Patienten handelte und eine Analyse nicht spezifisch für Zirrhosepatienten erfolgte.

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Datenlage noch kein klares Bild, ob Diabetes mellitus die untersuchten MHE-Tests bei Zirrhosepatienten beeinflusst, sodass mehr aussagekräftige

Studien notwendig sind. Insbesondere fehlen Untersuchungen, die den Einfluss von T2DM auf den immer häufiger angewandten S-ANT1 untersuchen. Da S-ANT1 u.a. auch die Gedächtnisfunktion testet, eine Domäne, die durch MHE nicht direkt beeinflusst wird, spielt der Einfluss von Diabetes mellitus auf das Testergebnis möglicherweise eine größere Rolle als auf die MHE selbst. Dann wäre der S-ANT1 bei komorbidem Diabetes kein valides Diagnostiktool für die Detektion einer MHE.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign und Ethik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich im ersten Teil um eine retrospektive Analyse von Daten aus prospektiv angelegten Studien (Querschnittsdesign) (2–4). Ein weiterer Teil besteht aus Daten, die neu erhoben und ausgewertet wurden (Querschnittsdesign). Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Nr. 837.232.17 [11066]) genehmigt und gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 (6. Revision, 2008) durchgeführt. Jeder Studienteilnehmer wurde von einem Studienarzt über Vorgehen und Nutzen der Studie aufgeklärt und willigte schriftlich ein.

### **3.2 Studienkollektiv**

Es erfolgte die Analyse der Daten von 268 Patienten mit Leberzirrhose, welche im Zirrhosezentrum der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz behandelt wurden. Die Studienteilnehmer wurden sowohl ambulant als auch stationär betreut. Häufige Gründe für eine ambulante Vorstellung waren die Erstdiagnose einer Leberzirrhose und die Verlaufskontrolle zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die stationären Patienten wurden elektiv zur Leberpunktion, zur Parazentese von Aszites (ohne Nachweis einer spontanen bakteriellen Peritonitis), zur Magenspiegelung (Diagnostik oder Kontrolle von Ösophagusvarizen) oder zur Evaluation für die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) oder einer Lebertransplantation aufgenommen (2–4).

Die Diagnose einer Leberzirrhose wurde auf Basis der Histologie, typischer sonografischer oder radiologischer Befunde, endoskopischer Merkmale der portalen Hypertension oder/und der Anamnese gestellt. Bei allen Patienten erfolgten ausgedehnte laborchemische Untersuchungen. Die venösen Ammoniakspiegel wurden nach einem Standardverfahren bestimmt, das einen schnellen Probentransport auf Eis zum Labor innerhalb von fünf Minuten vorsah. Zur Bestimmung des Schweregrads der Leberzirrhose wurde der MELD-Score sowie der Child-Pugh-Score und das zugehörige Stadium berechnet.

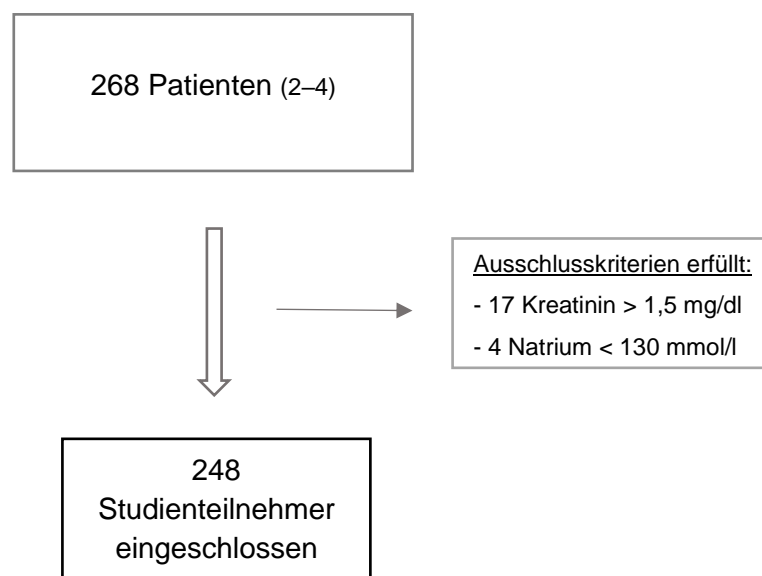
Die Diagnose Diabetes mellitus wurde aus der Krankengeschichte, bei bestehender antidiabetischer Therapie und/oder bei wiederholtem laborchemischem Nachweis ( $\text{HbA1c} \geq 6,5 \%$ , Gelegenheitsplasmaglucoose  $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ) vergeben (2–4).

Die Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie lauten wie folgt:

- OHE-Episode innerhalb der letzten sechs Wochen vor Studienrekrutierung;
- fehlende adäquate HE-Therapie trotz stattgehabter OHE (> sechs Wochen);
- aktive Infektion;
- chronischer Alkoholkonsum in den letzten drei Monaten;
- Einnahme von Psychopharmaka oder Opioiden;

- Vorhandensein chronischer Erkrankungen: Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und IV, COPD Gold-Stadium 3 und 4, Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatininwert > 1,5 mg/dl;
- Vorliegen eines HCC oder anderer aktiver Malignomerkrankungen;
- stattgehabte Implantation eines TIPSS;
- Vorliegen einer Demenz oder Schlaganfall in der Anamnese;
- anamnestische Hinweise auf ein kürzlich erlittenes Schädel-Hirn-Trauma;
- Serum-Natrium < 130 mmol/l oder >150 mmol/l.

20 der 268 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie mindestens ein Ausschlusskriterium erfüllten. Somit wurden final 248 Patienten in die Studie eingeschlossen (**Abbildung 1**).



**Abbildung 1.** Studienkollektiv der Gesamtkohorte Leberzirrhose

Als Vergleichsgruppe dienten Patienten ohne Leberzirrhose mit diabetischem Fußsyndrom (DFS). Zu diesem Zweck wurden 14 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bekanntem DFS in der endokrinologischen Ambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik im Zeitraum Oktober 2022 bis März 2023 untersucht. Es wurden weiterhin Laborwerte (Natrium, Kreatinin, HbA1c und weitere) am Tag der Untersuchung erhoben.

Für diese Patienten galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Zirrhose-Gruppe (außer erstes und zweites Kriterium). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden aufgrund unterschiedlicher pathophysiologischer Zusammenhänge ebenfalls ausgeschlossen. Bei der Überprüfung der Ausschlusskriterien wurden die Krankengeschichte, die aktuelle Anamnese, bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen berücksichtigt.

Die Kontrollgruppe wurde aus den Daten von 37 gesunden Freiwilligen gebildet, die im Rahmen der S-ANT1-Validierungsstudie von Labenz und Kollegen erhoben und veröffentlicht wurden (2).

### **3.3 Diagnostik auf MHE und Differenzierung in Subgruppen**

Die folgenden Angaben zur HE-Diagnostik bei den Patienten mit Leberzirrhose entstammen den Primärquellen (2–4). Zunächst wurden alle Zirrhose-Patienten mit einer detektierten OHE oder HE Grad 1 ausgeschlossen. Dazu wurden die Patienten von einem in der HE-Diagnostik erfahrenen Hepatologen untersucht. Die Diagnose einer OHE wurde nach einer ausführlichen neurologischen Untersuchung anhand der West-Haven-Kriterien vergeben (13, 14). Um eine HE Grad 1 zu erkennen, wurden Symptome wie Euphorie, Angst, beeinträchtigte Additionsleistung und/oder verkürzte Aufmerksamkeitsspanne untersucht bzw. abgefragt, die in den aktuellen DGVS/EASL-Leitlinien vorgeschlagen werden (13, 14).

Um das Vorliegen einer MHE festzustellen, wurde bei den verbleibenden Patienten der PSE-Syndrom-Test durchgeführt<sup>1</sup>. Der aus ihm resultierende psychometrische hepatische Enzephalopathie-Score (PHES) wurde in Anlehnung an die deutsche Norm (57) interpretiert, d.h. ein Ergebnis kleiner als -4 wurde als pathologisch im Sinne des Vorliegens einer MHE gewertet. Nach der Einweisung durchlief jeder Patient eine Trainingsphase mit mindestens vier Messungen. Schließlich wurden acht Messungen durchgeführt und ein Mittelwert berechnet. Um mögliche Störfaktoren auszuschließen, fanden die Tests nie am selben Tag wie eine Intervention mit Narkotika (z. B. Magenspiegelung) statt. Alle Versuche wurden zwischen 9 und 16 Uhr in einem ruhigen, gut beleuchteten Raum und von in diesen Untersuchungen geschultem Personal durchgeführt (2–4).

Bei allen Studienteilnehmern wurde der Animal Naming-Test durchgeführt. Dazu wurden die Probanden aufgefordert, innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich zu nennen. Sofern die Beantwortung innerhalb des Zeitrahmens von einer Minute endete, wurde nachgefragt, ob weitere Tiere genannt werden können. Wurde innerhalb eines Zeitraums von 15 Sekunden keine Antwort gegeben, erfolgte eine Hilfestellung, beispielsweise: „Ein Pinguin ist ein Tier. Können Sie weitere Tiere nennen?“. Nach Ablauf einer Minute wurden alle Antworten gezählt, Wiederholungen oder falsche Antworten wurden gestrichen. Die Ergebnisse wurden anschließend alters- und bildungsadjustiert und der sogenannte S-ANT1 nach Campagna und Kollegen errechnet (22): Bei Patienten mit einer Schulbildung von weniger als 8 Jahren wurden 3 Tiere addiert, bei einem zusätzlichen Alter von über 80 Jahren wurden 6 Tiere addiert. Ein S-ANT1-Wert unter 20 wurde als pathologisch gewertet (2–4).

---

<sup>1</sup> In den verschiedenen Studien wurden z. T. weitere MHE-Diagnostik-Verfahren eingesetzt (Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (2, 3), Stroop Encephal-App (3, 4)). Für die vorliegende Studie wurden nur die Daten des MHE-Status auf Basis des PHES verwendet.

### 3.4 Statistische Analysen

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistic Version 27.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) und GraphPad Prism Version 8.0.2 (GraphPad Software, Kalifornien, USA) analysiert.

Um die Patientengruppen hinsichtlich ihrer demografischen und klinischen Merkmale zu charakterisieren (Kapitel 4.1, 4.2, 4.3 und 4.6) werden kategoriale Variablen als Häufigkeiten und Prozentwerte ausgedrückt. Quantitative Daten werden als Mediane mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Um Gruppenunterschiede zu ermitteln, wurde für die nominalskalierten und dichotomisierten Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Paarweise Vergleiche für quantitative Variablen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Im Kapitel 4.3.1 und 4.3.2 erfolgte die Stratifizierung der Zirrhose-Patienten in vier Subgruppen anhand ihres MHE-Status und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus: Patienten mit MHE und mit Diabetes („MHE+, Diabetes+“), Patienten mit MHE und ohne Diabetes („MHE+, Diabetes-“), Patienten ohne MHE und mit Diabetes („MHE-, Diabetes+“), Patienten ohne MHE und ohne Diabetes („MHE-, Diabetes-“). Um Gruppenunterschiede zwischen Gruppen mit gleichem MHE-Status aber unterschiedlichen Diabetes-Status zu ermitteln, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Zuvor erfolgte eine Varianzanalyse.

Zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen HbA1c und S-ANT1 (Kapitel 4.3.4), wurde zunächst beurteilt, ob für den HbA1c eine Normalverteilung vorliegt. Die Beurteilung erfolgte mittels grafischer Verfahren (Histogramm einschl. Beurteilung von Schiefe und Kurtosis, trendbereinigtes Q-Q-Diagramm). Die anschließenden Korrelationsanalysen erfolgten mit der Rangkorrelation nach Spearman.

Die Diskriminationsfähigkeit von S-ANT1 zur Detektion einer MHE wurde überprüft anhand der Fläche (AUC) unter der *Receiver-Operating-Kurve* (ROC). Vergleiche der Diskriminationsfähigkeit von S-ANT1 zwischen den Gruppen Diabetes und kein Diabetes erfolgten mittels ROC-Analyse und dem De-Long-Test (Kapitel 4.4).

Um Variablen zu identifizieren, die mit der Leistung in S-ANT1 zusammenhängen (Kapitel 4.5), wurden multiple lineare Regressionsmodelle erstellt. Zunächst wurden auf der Basis bereits vorliegender wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie theoretisch-konzeptioneller Überlegungen Variablen ermittelt, die einen herleitbaren Einfluss auf S-ANT1 haben. Als erstes wurden „Diabetes mellitus“, „HbA1c“ und „MHE“ eingeschlossen, da sie Gegenstand dieser Arbeit sind. Im nächsten Schritt wurden von den vorhandenen Variablen solche integriert, die einen wissenschaftlich nachgewiesenen, direkten Zusammenhang mit einer reduzierten Leistung im S-ANT1 bzw. einem erhöhten MHE-Risiko haben. Diese Variablen sind: „Patientenalter“ (22, 25, 26, 28, 30, 71, 73, 74, 79, 80) „Schulbildung“ (22, 25, 26, 28, 30, 71, 73, 79, 80), „MELD-/Child-Pugh-Score“ (22, 27, 30, 71, 74, 75, 84–87), „Genese der Leberzirrhose“ (22, 28, 71, 72, 79, 120, 122–124) und „OHE in der Vorgeschichte“ (22, 71, 79, 82, 83). Um den Effekt von hohem Alter ( $\geq 65$  Jahre,  $> 70$  Jahre,  $> 80$  Jahre) und niedriger Schulbildung ( $< 10$  Jahre) auf

S-ANT1 differenziert zu untersuchen, erfolgten Analysen mit dichotomisierten Variablen in separaten Modellen. Gleiches gilt für die Schweregrad-Scores (Child-Pugh A, B, C, MELD  $\geq$  15 und  $\geq$  20 Punkte).

Im nächsten Schritt wurden Variablen integriert, die einen nachgewiesenen Zusammenhang mit kognitiver Dysfunktion unabhängig vom Vorhandensein einer Leberzirrhose haben. Hierzu zählen (neben Alter und Schulbildung) „Natrium“ (bzw. „milde Hyponatriämie“, Na < 135 mmol/l) (138, 141–144) und „Kreatinin“ (bzw. „leichte Nierenfunktionsstörungen“, Kreatinin 1,2–1,5 mg/dl) (132–134, 137). Patienten mit höhergradiger Hyponatriämie (< 130 mmol/l) und Niereninsuffizienz (> 1,5 mg/dl) wurden vorab ausgeschlossen.

Im dritten Schritt wurden Variablen aufgenommen, für die ein indirekter Zusammenhang mit der Leistung im S-ANT1 vermutet wurde, da sie mit der Schwere einer Leberzirrhose korrelieren. Da Zirrhose-assoziierte Komplikationen maßgeblich die Prognose der Erkrankung bestimmen, wurden zusätzlich zu „OHE in der Vorgeschichte“ die Variablen „Aszites in der Vorgeschichte“ und Aszites zum Untersuchungszeitpunkt“ analysiert. Um herauszufinden, ob einzelne Laborparameter einen Einfluss auf S-ANT1 haben, wurden sowohl die absoluten Werte von Bilirubin, INR, Albumin und Kreatinin als auch deren pathologische Werte (Bilirubin > 1,2 mg/dl, INR > 1,7, Albumin < 32 mg/dl und Kreatinin 1,2–1,5 mg/dl) in separaten Modellen untersucht. Um Multikollinearität zu vermeiden, wurden in diese Analysen der MELD-Score und die Child-Pugh-Stadien nicht einbezogen.

Da Thrombozytopenien (< 150.000/ $\mu$ l) eine häufig beobachtete hämatologische Komplikation bei Leberzirrhose sind (292, 293) und mit ihrem Schweregrad und Mortalität in Zusammenhang stehen (293–295), wurden Thrombozyten als Parameter mit möglichem indirektem Einfluss auf S-ANT1 berücksichtigt. Auch hier wurden die verschiedenen Schweregrade in separaten Modellen untersucht, wobei die Schweregradeinteilung nach klinischer Blutungswahrscheinlichkeit erfolgte (leicht: 100.000–149.999/ $\mu$ l; mittelschwer: 50.000–99.999/ $\mu$ l; schwer: < 50.000/ $\mu$ l) (296, 297).

Für Ammoniak erfolgten keine statistischen Untersuchungen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Ammoniakkonzentrationen und dem S-ANT1-Ergebnis.

Die Variablen wurden in der Regressionsanalyse mittels des „Schrittweise“-Verfahren untersucht. Zuvor wurden die Voraussetzungen einer Regressionsanalyse anhand der Gauss-Markov-Annahmen überprüft.

Unterschiede in den S-ANT1-Ergebnissen zwischen den Gruppen „Zirrhose mit MHE“, „Zirrhose ohne MHE“, „Diabetisches Fußsyndrom“ und „gesunde Kontrollen“ wurden mittels einfaktorier Varianzanalyse (ANOVA) und anschließenden Posthoc-Tests untersucht. Variablen mit Varianzgleichheit zwischen den Gruppen wurden mittels des Posthoc-Tests Tukey-HSD und Variablen mit Varianzenungleichheit mittels Dunnett-T3 untersucht. Um die Varianzenverteilung zu ermitteln, erfolgte vorab der Levene-Test des Medians.

Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde gelegt, um statistisch bedeutsame Abweichungen von der jeweiligen Hypothese zu definieren. Da unsere gesamte Datenanalyse explorativ ist, müssen die p-Werte im Kontext des Studiendesigns interpretiert werden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demografische und klinische Ausgangsmerkmale der Gesamtkohorte der Patienten mit Leberzirrhose

Die Ausgangsmerkmale von 248 Patienten mit Leberzirrhose ohne klinische Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie (Grad 1-4 nach den West-Haven-Kriterien) wurden mittels deskriptiver statistischer Analysen untersucht. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 1** dargestellt. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit wurde ein Teil der Daten in den Anhang platziert (Seite 110 bis 112). Dort finden sich auch die ausführlichen deskriptiven Statistiken der metrischen Variablen.

In der Zirrhosekohorte waren mehr als die Hälfte der Patienten männlich (56,9 %). Das mediane Alter lag bei 60 (IQR 53; 65) Jahren, wobei 71 Patienten (28,8 %) älter als 65 Jahre und 35 Patienten (14,1 %) älter als 70 Jahre waren. Nur ein Patient war älter als 80 Jahre. Im Median wurden 10 (IQR 9; 11) Schuljahre absolviert. 44,8 % gingen weniger als 10 Jahre zur Schule, nur 3 Patienten (1,2 %) hatten weniger als 8 Jahre Schulbildung, davon war ein Patient zusätzlich älter als 80 Jahre. Die Anteile der alkoholisch, viral und steatotisch bedingten Leberzirrhosen betragen 38,7 %, 16,5 % und 12,5 %. Bei 12,1 % der Patienten war die Leberzirrhose cholestatisch/autoimmun (PBC, PSC, AIH) verursacht. Eine andere, unbekannte oder gemischte Genese lag bei 20,2 % der Patienten vor. Zu Beginn der Studie wurde bei allen Patienten der Schweregrad der Leberzirrhose bestimmt. Nach der Child-Pugh-Klassifikation ergab sich folgende Schweregradverteilung: Stadium A 145 Patienten (58,5 %), Stadium B 84 Patienten (33,9 %) und Stadium C 18 Patienten (7,3 %). Bei einem Patienten fehlte die Angabe des Stadiums. Der mediane MELD-Score betrug 10 (IQR 8; 13) Punkte. Zum Untersuchungszeitpunkt wurde bei 25 % der Patienten Aszites nachgewiesen, bei 3 Patienten fehlten Angaben hierzu. Bei 54,8 % Patienten konnte mindestens einmal Aszites und bei 11,7 % mindestens einmal eine OHE in der Vorgeschichte diagnostiziert werden.

In den laborchemischen Untersuchungen zeigte sich ein leicht erhöhter Median von 1,2 für den *International Normalized Ratio* (INR) (IQR 1,1; 1,4)<sup>2</sup>. Dagegen lagen die Mediane für Natrium (138 [IQR 136; 140] mmol/l), Kreatinin (0,9 [IQR 0,8; 1,0] mg/dl), Albumin (34 [IQR 29; 38] g/l)<sup>1</sup>, Bilirubin (1,2 [IQR 0,8; 2,0] mg/dl)<sup>1</sup>, Ammoniak (46 [IQR 36; 59] µmol/l) und HbA1c (5,3 [IQR 4,9; 6,0] %) im Normbereich<sup>2</sup>.

23 Patienten (9,3 %) wiesen eine leichte Hyponatriämie (130–134 mmol/l) und 45 Patienten (18,1 %) eine leichte Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin 1,2–1,5 mg/dl) auf. Bei 25 Patienten lagen keine Ammoniakwerte vor. Von den übrigen 223 Patienten zeigten 31 Patienten (13,9 %) eine Hyperammonämie (Plasma-Ammoniak > 72 µmol/l).

---

<sup>2</sup> Referenzbereiche: INR: 1,0; Natrium: 136-145 mmol/l; Kreatinin: 0,6-1,1 mg/dl; Albumin: 32-50 mg/dl; Bilirubin: 0,2-1,2 mg/dl; Ammoniak: 18-72 µmol/l; HbA1c: 4,1-5,6 % (298).

Der Median der Thrombozytenzahl lag bei 124.000/ $\mu$ l (IQR 81.000; 172.000);<sup>3</sup>. Über die Hälfte der Patienten (64,1 %) litt an einer Thrombozytopenie (<150.000/ $\mu$ l).

Bei 17 Patienten lagen keine HbA1c-Werte vor. Von den verbleibenden 231 Patienten hatten 39 (16,9 %) eine inadäquate Blutzuckereinstellung definiert als HbA1c  $\geq$  6,5 %, 31 Patienten (13,4 %) hatten einen HbA1c über 7 % und 18 (7,8 %) einen HbA1c über 8 %.

Bei 68 Patienten (27,4 %) wurde eine MHE nach PHES diagnostiziert. Der mediane S-ANT1-Wert in der Gesamtkohorte betrug 20 (IQR 17; 24) Tiere, wobei 109 Patienten (44 %) den Cut-off-Wert von 20 Tieren unterschritten.

**Tabelle 1. Demografische und klinische Merkmale der Gesamtkohorte der Patienten mit Leberzirrhose**

Merkmale	Alle Patienten n = 248
Alter, Jahre (IQR)	60 (53; 65)
○ $\geq$ 65 Jahre, n (%)	71 (28,6)
Männliches Geschlecht, n (%)	141 (56,9)
Schulbildung <sup>a</sup> , Jahre (IQR)	10 (9; 11)
○ < 10 Jahre, n (%)	111 (44,8)
Ätiologie	
○ Alkohol, n (%)	96 (38,7)
○ Virushepatitis, n (%)	41 (16,5)
○ NAFLD <sup>+</sup> , n (%)	31 (12,5)
○ Cholestatisch/Autoimmun, n (%)	30 (12,1)
○ Andere/Unbekannt/Gemischt, n (%)	50 (20,2)
MELD-Score, Median (IQR)	10 (8; 13)
Child-Pugh-Stadium <sup>b</sup>	
○ A, n (%)	145 (58,5)
○ B, n (%)	84 (33,9)
○ C, n (%)	18 (7,3)
Aszites zum Untersuchungszeitpunkt <sup>c</sup> , n (%)	62 (25)
Aszites in der Vorgeschichte, n (%)	136 (54,8)
OHE in der Vorgeschichte, n (%)	29 (11,7)
Natrium, mmol/l (IQR)	138 (136; 140)
○ < 135 mmol/l, n (%)	23 (9,3)
Kreatinin, mg/dl (IQR)	0,9 (0,8; 1,0)
○ > 1,2 mg/dl, n (%)	45 (18,1)
Albumin, g/l (IQR)	34 (29; 38)

<sup>3</sup> Referenzbereich Thrombozyten: 150.000-370.000/ $\mu$ l (298).

Merkmale	Alle Patienten n = 248
Bilirubin, mg/dl (IQR)	1,2 (0,8; 2,0)
INR, (IQR)	1,2 (1,1; 1,4)
Thrombozyten, * 10 <sup>3</sup> /μl (IQR)	124 (81; 172)
○ < 150*10 <sup>3</sup> /μl, n (%)	159 (64,1)
Ammoniak <sup>d</sup> , μmol/l (IQR)	46 (36; 59)
○ > 72 μmol/l, n (%)	31 (13,9)
HbA1c, % (IQR) <sup>e</sup>	5,3 (4,9; 6,0)
○ ≥ 6,5 %, n (%/%) <sup>#</sup>	39 (16,9/59,1 <sup>#</sup> )
○ > 7 %, n (%/%) <sup>#</sup>	31 (12,5/47 <sup>#</sup> )
○ > 8 %, n (%/%) <sup>#</sup>	18 (7,3/27,3 <sup>#</sup> )
MHE, n (%)	68 (27,4)
S-ANT1 (IQR)	20 (17; 24)
○ < 20 Tiere, n (%)	109 (44)

<sup>a</sup> fehlend: 2; <sup>b</sup> fehlend: 1; <sup>c</sup> fehlend: 3; <sup>d</sup> fehlend: 25; <sup>e</sup> fehlend: 17.

+ neue Nomenklatur: MASLD (metabolische Dysfunktions-assoziierte steatotische Lebererkrankung).

# nur Diabetesgruppe (n = 62).

## 4.2 Vergleiche der Ausgangsmerkmale zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

### 4.2.1 Deskriptive Analysen

In der folgenden Analyse sollte herausgefunden werden, ob es Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen zwischen Zirrhosepatienten mit und ohne Diabetes gibt, die bei der späteren Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Hierzu wurden im ersten Schritt deskriptive statistische Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die Daten zum HbA1c bei Diabetespatienten sind in **Tabelle 1** abgebildet. Die ausführliche deskriptive Statistik der metrischen Variablen sowie die Analysen der Schweregrade für Bilirubinämie und Thrombozytopenie sind im Anhang auf den Seiten 112 bis 114 abgebildet.

Von den 248 Patienten mit Leberzirrhose hatten 66 Patienten (26,6 %) einen Diabetes mellitus. Der Anteil männlicher Patienten zwischen Patienten mit Diabetes und ohne Diabetes war ähnlich (59,1 % vs. 56 %). Patienten mit Diabetes waren im Median älter (63 [IQR 56; 67] Jahre) als Patienten ohne Diabetes (58 [IQR 51; 65] Jahre) und der Anteil der Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, war höher (36,4 % vs. 25,8 %). Ein Alter über 70 Jahren hatten ähnlich viele Patienten in beiden Gruppen (15,2 % mit Diabetes bzw. 13,7 % ohne Diabetes). Nur ein Patient (Diabetes) war über 80 Jahre alt.

Patienten mit Diabetes sind im Median ein Jahr weniger zur Schule gegangen als Patienten ohne Diabetes (9 [IQR 9; 10] Jahre vs. 10 [IQR 9;12] Jahre). Der Anteil der Patienten mit weniger als 10 Jahren Schulbesuch war bei Patienten mit Diabetes 9 % höher als bei Patienten ohne Diabetes (51,5 % vs. 42,5 %). Nur eine Person (Diabetes) hatte eine Schulausbildung von weniger als 8 Jahren. Es fehlte die Angabe zur Schulbildung von jeweils einem Patienten in der Diabetesgruppe (n = 65) und in der Nicht-Diabetesgruppe (n = 181).

Der mediane HbA1c lag in der Diabetesgruppe bei 7,0 % (IQR 6,1; 8,3), in der Nicht-Diabetesgruppe lag er bei 5,1 % (IQR 4,8; 5,5), wobei in der Diabetesgruppe bei 4 (n = 62) und in der Nicht-Diabetesgruppe bei 13 Patienten die Angaben fehlten (n = 169). Über die Hälfte der Patienten mit Diabetes (59,1 %) hatte einen erhöhten HbA1c ( $\geq 6,5$  %). Knapp die Hälfte (47 %) hatte einen HbA1c  $> 7$  % und etwas mehr als ein Viertel (27,3 %) der Patienten hatte einen HbA1c  $> 8$  %.

Hinsichtlich der Ätiologie zeigten sich bei den Diabetespatienten niedrigere Anteile an alkoholisch induzierten Leberzirrhosen (28,8 % vs. 42,3 %), an chronischen Virushepatitiden (9,1 % vs. 19,8 %) sowie an cholestatischen/autoimmunen Erkrankungen (6,1 % vs. 14,3 %) im Vergleich zur Nicht-Diabetes-Gruppe. Die NAFLD war in der Gruppe der Patienten mit Diabetes dagegen häufiger vertreten mellitus (28,8 % vs. 6 %). Bei 27,3 % der Diabetes-Patienten und bei 17,6 % der Nicht-Diabetes-Patienten war die Ursache der Leberzirrhose anderer, unbekannter oder gemischter Genese.

Der MELD-Score zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich (Diabetes 9 [IQR 7; 13], kein Diabetes 10 [IQR 8; 14]). Der Anteil der Patienten mit einem MELD-Score  $\geq 15$  war in der Gruppe ohne Diabetes etwa doppelt so hoch wie in der Gruppe mit Diabetes (19,8 % vs. 10,6 %). Dagegen hatten vergleichbare Anteile der Patienten einen MELD-Score  $\geq 20$  (4,5 % in der Diabetesgruppe vs. 5,5 % in der Nicht-Diabetesgruppe). Bezüglich des Child-Pugh-Scores lagen die Häufigkeiten in der Diabetesgruppe im Vergleich zur Nicht-Diabetesgruppe etwa ähnlich verteilt (Stadium A: 63,6 % vs. 56,9 %; Stadium B: 31,8 % vs. 34,6 %; Stadium C: 3,0 % vs. 8,8 %). Bei einem Patienten in der Diabetesgruppe fehlte die Angabe zum Child-Pugh-Stadium (n = 65).

In der Gruppe ohne Diabetes litten mehr Patienten bereits an mindestens einer Aszitesepisode als in der Gruppe mit Diabetes (57,7 % vs. 47 %), dafür war der Anteil der aufgetretenen OHE-Episoden in der Gruppe mit Diabetes höher (15,2 % vs. 10,4 %). Der Anteil der Patienten mit Aszites zum Untersuchungszeitpunkt war in beiden Gruppen nahezu gleich (24,2 % vs. 25,3 %), bei einem Patienten in der Diabetesgruppe (n = 65) und zwei Patienten in der Gruppe ohne Diabetes (n = 180) fehlten hierzu die Angaben.

Bei den Laborparametern bestanden zwischen der Gruppe mit Diabetes und der Gruppe ohne Diabetes Unterschiede in den Medianen von Bilirubin (1,0 vs. 1,3 mg/dl), Ammoniak (49 vs. 45  $\mu\text{mol/l}$ ) und Thrombozyten (131.000 vs. 122.000/nl). Patienten ohne Diabetes zeigten

häufiger eine Bilirubinämie ( $> 1,2$  mg/dl) als Patienten mit Diabetes (50,0 % vs. 36,4 %) und auch häufiger höhergradige Bilirubinämien  $> 3$  mg/dl (15,4 % vs. 9,1 %). Bezüglich Albumin, Kreatinin und INR zeigten sich die Mediane ähnlich zwischen beiden Gruppen (35 vs. 34 mg/dl; 0,9 vs. 0,8 mg/dl und 1,2 vs. 1,2). Die Anteile an INR- und Kreatininerhöhungen waren vergleichbar bei Patienten mit und ohne Diabetes (4,5 % vs. 8,2 %; 19,7 % vs. 17,6 %). Patienten ohne Diabetes hatten häufiger ein erniedrigtes Albumin (36,8 % vs. 27,3 %). Bei 25 Patienten fehlten die Ammoniakwerte, davon 4 in der Diabetesgruppe ( $n = 62$ ) und 21 in der Nicht-Diabetesgruppe ( $n = 161$ ). Von den Patienten mit erhobenen Werten war der Anteil an Hyperammonämien (Ammoniak  $> 72$   $\mu\text{mol/l}$ ) zwischen Patienten mit und ohne Diabetes ähnlich (12,9 % vs. 14,3 %). Auch bei den Anteilen an Thrombozytopenien ( $< 150.000/\mu\text{l}$ ; 63,6 % vs. 64,3 %) und deren einzelnen Schweregraden (leicht:  $< 150.000/\mu\text{l}$ ,  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ), mäßig ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ,  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ ) und schwer ( $< 50.000/\mu\text{l}$ ) waren die Gruppen vergleichbar: 30,3 % vs. 26,4 %; 25,8 % vs. 29,1 %; 7,6 % vs. 8,8 %. Dagegen traten milde Hyponatriämien bei Patienten mit Diabetes häufiger auf (16,7 % vs. 6,6 %).

Eine MHE gemäß PHES wurde häufiger in der Gruppe mit Diabetes diagnostiziert (39,4 % vs. 23,1 %). Von allen MHE-Patienten in der Diabetesgruppe wies der größte Anteil ein Child-Pugh-Stadium B auf (A, B, C: 34,6 %, 57,7 %, 7,7 %), währenddessen in der Gruppe ohne Diabetes am häufigsten ein Child-Pugh-Stadium A vorlag (A, B, C: 42,9 %, 38,1 %, 19,0 %). In der Gruppe ohne Diabetes hatten mehr MHE-Patienten einen MELD-Score  $\geq 15$  als in der Gruppe mit Diabetes (28,6 % vs. 20 %), während der Anteil der Patienten mit einem MELD-Score von 20 oder mehr in beiden Gruppen etwa gleich war (9,9 % vs. 7,7 %). Interessant ist, dass von allen Diabetespatienten im Child-Pugh-Stadium B mehr als zwei Drittel und im Stadium C alle Patienten an einer MHE litten, während dies in der Nicht-Diabetesgruppe nur auf ein Viertel bzw. die Hälfte der Personen zutraf.

Der mediane S-ANT1 unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen (20 Tiere), auch der Anteil an pathologischen Ergebnissen ( $< 20$  Tiere) war zwischen den Gruppen nahezu identisch (43,9 % vs. 44 %).

#### 4.2.2 Inferenzielle Analysen

Die folgenden statistischen Analysen untersuchten, ob signifikante Unterschiede zwischen den Variablen der beiden Gruppen vorlagen. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2** dargestellt. Bei den nominalskalierten oder dichotomisierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Zusammenfassend bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich pathologischer S-ANT1-Ergebnisse ( $< 20$  Tiere) zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,998$ ). In der Diabetes-Gruppe lagen NAFLD als Genese der Leberzirrhose ( $p < 0,001$ ), milde Hyponatriämien ( $p = 0,016$ ), MHE ( $p = 0,011$ ) und Child-B-Zirrhosen bei positivem MHE-Status ( $p < 0,001$ ) signifikant häufiger vor, während in der Nicht-Diabetesgruppe chronische Virushepatitiden ( $p = 0,047$ ) als

Ursache der Leberzirrhose signifikant häufiger nachgewiesen wurden. Für die restlichen Variablen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede: Alter  $\geq 65$  Jahre ( $p = 0,105$ ), Alter  $> 70$  Jahre ( $p = 0,777$ ), Alter  $> 80$  Jahre ( $p = 0,096$ ), Geschlecht ( $p = 0,669$ ), Schulbildung  $< 10$  Jahre ( $p = 0,175$ ), Schulbildung  $< 8$  Jahre ( $p = 0,785$ ), cholestatisch/ autoimmune Genese ( $p = 0,079$ ), andere/gemischte Genese ( $p = 0,093$ ), MELD-Score  $\geq 15/20$  ( $p = 0,092/0,767$ ), Child-Pugh-Stadien A/B/C ( $p = 0,260/0,736,/0,128$ ), Aszites zum Untersuchungszeitpunkt ( $p = 0,881$ ), Aszites in der Vorgeschichte ( $p = 0,134$ ), OHE in der Vorgeschichte ( $p = 0,307$ ), . alle Thrombozytopenie ( $p = 0,925$ ), milde Thrombozytopenien ( $p = 0,540$ ), moderate Thrombozytopenien ( $p = 0,603$ ), schwere Thrombozytopenien ( $p = 0,761$ ), Hypoalbuminämien ( $p = 0,162$ ), alle Bilirubinerhöhung ( $p = 0,057$ ), Bilirubin  $> 2$  mg/dl ( $p = 0,116$ ), Bilirubin  $\geq 2$  und  $< 3$  mg/dl ( $p = 0,442$ ), Bilirubin  $\geq 3$  mg/dl ( $p = 0,203$ ), Ammoniak  $> 72\mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,789$ ). Kreatinin  $> 1,2$  mg/dl ( $p = 0,703$ ), INR  $> 1,7$  ( $p = 0,321$ ), Schweregradverteilung bei positivem MHE-Status (Child-Pugh-Stadium A/B/C:  $p = 0,500/0,115/0,199$ ; MELD-Score  $\geq 15/20$ :  $p = 0,059/0,416$ ), Häufigkeit einer MHE unter allen Patienten mit Child-Pugh-Stadium A und C ( $p = 0,579$ ,  $p = 0,180$ ) bzw. mit MELD  $\geq 15$  und MELD  $\geq 20$  ( $p = 0,059$ ;  $p = 0,416$ ).

Bei den metrischen Variablen erfolgten die inferenziellen Analysen mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests. Im Ergebnis bestand hinsichtlich des S-ANT1- Ergebnisses kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Diabetes und ohne Diabetes ( $p = 0,108$ ). Es zeigten sich für die Gruppe mit Diabetes ein signifikant höheres Alter ( $p = 0,004$ ), eine signifikant niedrigere Schulbildung ( $p = 0,038$ ), ein signifikant niedrigeres Natrium ( $p = 0,040$ ) und ein signifikant höherer HbA1c ( $p < 0,001$ ). Dagegen lagen in der Nicht-Diabetesgruppe signifikant höhere Bilirubinwerte ( $p = 0,021$ ) vor. Für die restlichen metrischen Variablen lagen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor: MELD-Score ( $p = 0,080$ ), Albumin ( $p = 0,351$ ), Kreatinin ( $p = 0,319$ ), INR ( $p = 0,057$ ), Thrombozyten ( $p = 0,624$ ), Ammoniak ( $p = 0,415$ ).

**Tabelle 2.** Vergleich demografische und klinische Merkmale zwischen Zirrhosepatienten mit und ohne Diabetes

	Patienten mit Diabetes n=66	Patienten ohne Diabetes n=182	p-Wert
Alter, Jahre (IQR)	63 (56; 67)	58 (51; 65)	<b>0,004</b>
○ $\geq 65$ Jahre, n (%)	24 (36,4)	47 (25,8)	0,105
○ $> 70$ Jahre, n (%)	10 (15,2)	25 (13,7)	0,777
○ $> 80$ Jahre, n (%)	1 (1,5)	0	0,096
Männliches Geschlecht, n (%)	39 (59,1)	102 (56)	0,669
Schulbildung, Jahre (IQR) <sup>a</sup>	9 (9; 10)	10 (9; 12)	<b>0,038</b>
○ $< 10$ Jahre, n (%)	34 (51,5)	77 (42,3)	0,175

		Patienten mit Diabetes n=66	Patienten ohne Diabetes n=182	p-Wert
○	< 8 Jahre, n (%)	1 (1,5)	2 (1,1)	0,785
○	< 8 Jahre + > 80 Lebensjahre	1 (1,5)	0	0,096
Ätiologie:	Alkohol, n (%)	19 (28,8)	77 (42,3)	0,053
	Virushepatitis, n (%)	6 (9,1)	36 (19,8)	<b>0,047</b>
	NAFLD <sup>+</sup> , n (%)	19 (28,8)	11 (6)	<b>&lt;0,001</b>
	Cholestatisch/Autoimmun, n (%)	4 (6,1)	26 (14,3)	0,079
	Andere/Gemischt, n (%)	18 (27,3)	32 (17,6)	0,093
MELD-Score (IQR)		9 (7; 13)	10 (8; 14)	0,080
○	≥ 15, n (%)	7 (10,6)	36 (19,8)	0,092
○	≥ 20, n (%)	3 (4,5)	10 (5,5)	0,767
Child-Pugh-	A, n (%)	42 (63,6)	103 (56,9)	0,260
Stadium <sup>b</sup>	B, n (%)	21 (31,8)	63 (34,6)	0,736
	C, n (%)	2 (3)	16 (8,8)	0,128
Aszites zum Untersuchungszeitpunkt <sup>c</sup>		16 (24,2)	46 (25,3)	0,881
Aszites-Episode, n (%)		31 (47)	105 (57,7)	0,134
OHE-Episode, n (%)		10 (15,2)	19 (10,4)	0,307
Natrium, mmol/l (IQR)		138(136;140)	138(137;140)	<b>0,040</b>
○	< 135 mmol/l (%)	11 (16,7)	12 (6,6)	<b>0,016</b>
Albumin, g/l (IQR)		35 (31; 38)	34 (29; 38)	0,351
○	< 32 mg/dl, n (%)	18 (27,3)	67 (36,8)	0,162
Bilirubin, mg/dl (IQR)		1,0 (0,7; 1,6)	1,3 (0,9; 2,2)	<b>0,021</b>
○	> 1,2 mg/dl, n (%)	24 (36,4)	91 (50)	0,057
Kreatinin, mg/dl (IQR)		0,9 (0,8; 1,0)	0,8 (0,8; 1,0)	0,319
○	≥ 1,2 mg/dl, n (%)	13 (19,7)	32 (17,6)	0,703
INR, (IQR)		1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)	0,057
○	≥ 1,7, n (%)	3 (4,5)	15 (8,2)	0,321
Thrombozyten, * 10 <sup>3</sup> /μl (IQR)		131 (83; 173)	122 (81; 171)	0,624
○	< 150 * 10 <sup>3</sup> /μl, n (%)	42 (63,6)	117 (64,3)	0,925
Ammoniak, μmol/l (IQR) <sup>d</sup>		49 (37; 57)	45 (36; 60)	0,415
○	> 72 μmol/l	8 (12,9)	23 (14,3)	0,789
HbA1c, % (IQR) <sup>e</sup>		7,0 (6,1; 8,3)	5,1 (4,8; 5,5)	<b>&lt;0,001</b>
MHE, n (%)		26 (39,4)	42 (23,1)	<b>0,011</b>
○	Child- A, % (% gesamt A)	34,6 (21,4)	42,9 (17,5)	0,500 (0,579)
	Pugh- B, % (% gesamt B)	57,7 (71,4)	38,1 (25,4)	<b>0,115(&lt;0,001)</b>
	Stadium <sup>b</sup> C, % (% gesamt C)	7,7 (100)	19 (50)	0,199 (0,180)

		Patienten mit Diabetes n=66	Patienten ohne Diabetes n=182	p-Wert
○ MELD- Score	≥ 15, % (% gesamt ≥ 15) ≥ 20, % (% gesamt ≥ 20)	19,2 (71,4) 7,7 (66,7)	28,6 (33,3) 9,5 (40,0)	0,387 (0,059) 0,796 (0,416)
S-ANT1 (IQR)		20 (17; 23)	20 (17; 24)	0,287
○ < 20 Tiere, n (%)		29 (43,9)	80 (44,0)	0,998

Fehlende Werte: <sup>a</sup> 2 (1 Diabetes, 1 kein Diabetes); <sup>b</sup> 1 (Diabetes); <sup>c</sup> 3 (1 Diabetes, 2 kein Diabetes); <sup>d</sup> 25 (4 Diabetes, 21 kein Diabetes) <sup>e</sup> 17 (4 Diabetes, 13 kein Diabetes).

\*neue Nomenklatur: MASLD (metabolische Dysfunktions-assoziierte steatotische Lebererkrankung).

### 4.3 Einfluss von Diabetes mellitus auf die Ergebnisse des S-ANT1

#### 4.3.1 Deskriptive Analysen

Anhand von Subgruppenanalysen (MHE-Status, Diabetes-Status) sollte bei den Zirrhosepatienten untersucht werden, ob das Vorhandensein eines Diabetes einen Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis hatte. Es ergaben sich vier Subgruppen:

- „MHE+, Diabetes+“: 26 Patienten, 10,5 %;
- „MHE+, Diabetes-“: 42 Patienten, 16,9 %;
- „MHE-, Diabetes+“: 40 Patienten, 16,1 %;
- „MHE-, Diabetes-“: 140 Patienten, 56,5 %.

Die Mediane der S-ANT1-Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen lauten in dieser Reihenfolge: 16 (IQR 12; 20), 16 (IQR 14; 20), 22 (IQR 19; 25), 22 (IQR 18; 27) (Tabelle 3).

#### 4.3.2 Inferenzielle Analysen

Zur Überprüfung auf signifikante Unterschiede der S-ANT1-Ergebnisse wurden die folgenden Subgruppen mittels t-Test untersucht (**Tabelle 3, Abbildung 2A**): „MHE+, Diabetes+“ mit „MHE+, Diabetes-“ und „MHE-, Diabetes+“ mit „MHE-, Diabetes-“.

Die Ergebnisse von S-ANT1 unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit positivem MHE-Status und unterschiedlichem Diabetesstatus ( $p = 0,555$ ) und Patienten mit negativem MHE-Status und unterschiedlichem Diabetesstatus ( $p = 0,811$ ).

**Tabelle 3.** S-ANT1-Subgruppenanalysen in den Merkmalen MHE und Diabetes

	Anzahl n (%)	Median S-ANT1 (IQR)	p-Wert
MHE+, Diabetes+	26 (10,5)	16 (12; 20)	0,555
MHE+, Diabetes-	42 (16,9)	16 (14; 20)	
MHE-, Diabetes+	40 (16,1)	22 (19; 25)	0,811
MHE-, Diabetes-	140 (56,5)	22 (18; 27)	

### 4.3.3 Ausschluss OHE in der Vorgeschichte

In einer weiteren Analyse sollte untersucht werden, ob OHE-Episoden in der Vorgeschichte Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis hatten. Dazu wurden Patienten mit zuvor stattgehabter OHE aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen. Dies war der Fall für 10 Patienten (15,2 %) in der Diabetesgruppe und 19 Patienten (10,4 %) in der Nicht-Diabetesgruppe. Insgesamt wurden also 29 Patienten in dieser Subanalyse ausgeschlossen, das Kollektiv umfasste somit insgesamt 219 Patienten.

Hinsichtlich demografischer und klinischer Merkmale zeigte sich, dass Patienten mit OHE in der Vorgeschichte im Vergleich zu Patienten ohne OHE-Episode eine (minimal) längere Schulbildung hatten (10 Jahre [IQR 9,5; 12,5] vs. 10 Jahre [IQR 9; 10]);  $p = 0,049$ ), einen höheren MELD-Score besitzen (12 ([IQR 10; 15] vs. 10 [IQR 8; 13];  $p = 0,010$ ) und zum Zeitpunkt der Untersuchung häufiger Aszites nachgewiesen wurde (41,4 % vs. 22,8 %;  $p = 0,034$ ). Patienten mit OHE wiesen häufiger eine MHE auf als Patienten ohne OHE in der Vorgeschichte (51,7 % vs. 24,2 %;  $p = 0,002$ ). Für die Variablen Alter ( $p = 0,433$ ), Geschlecht ( $p = 0,316$ ), Natrium ( $p = 0,928$ ), Diabetes ( $p = 0,307$ ) und S-ANT1 ( $p = 0,358$ ) waren die Ergebnisse zwischen beiden Gruppen vergleichbar (**Tabelle 4**).

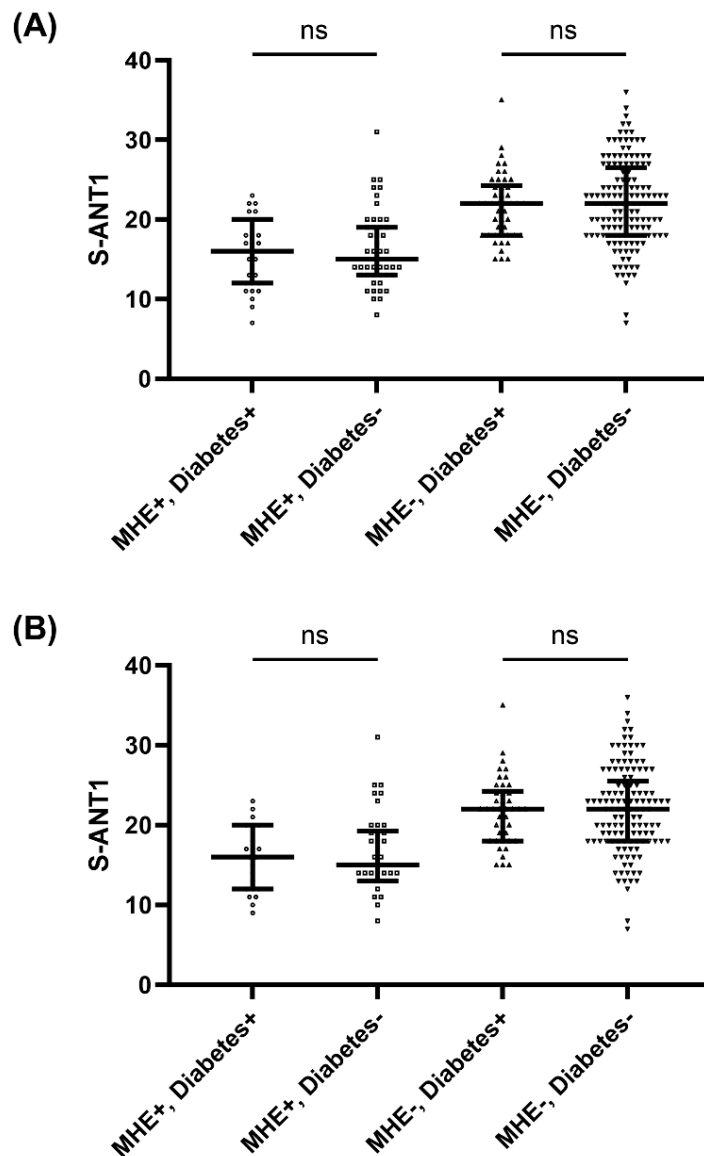
In den inferenziellen Analysen mittels t-Test zeigten sich nach Ausschluss aller Patienten mit OHE in der Vorgeschichte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit MHE mit und ohne Diabetes ( $p = 0,244$ ) und der Patienten ohne MHE mit und ohne Diabetes ( $p = 0,690$ ). Die Ergebnisse für Anzahl, Mediane und Signifikanzwerte sind in **Tabelle 5** und **Abbildung 2B** dargestellt.

**Tabelle 4.** Vergleich Patientencharakteristika mit und ohne OHE in der Vorgeschichte

	OHE n = 29	Keine OHE n = 219	p-Wert
Alter, Median in Jahren (IQR)	59 (52; 65)	60 (53; 65)	0,433
Geschlecht männlich, n (%)	19 (65,5)	122 (55,7)	0,316
Schulbildung, Median (IQR)	10 (9,5; 12,5)	10 (9; 10)	<b>0,049</b>
MELD, Median (IQR)	12 (10; 15)	10 (8; 13)	<b>0,010</b>
Aszites bei Untersuchung n (%)	12 (41,4)	50 (22,8)	<b>0,034</b>
Natrium, Median (IQR)	138 (137; 140)	138 (136; 140)	0,928
Diabetes, n (%)	10 (34,5)	56 (25,6)	0,307
MHE, n (%)	15 (51,7)	53 (24,2)	<b>0,002</b>
S-ANT1, Median (IQR)	19 (17; 23)	20 (17; 24)	0,358

**Tabelle 5: Subgruppenanalysen nach Ausschluss OHE in der Vorgeschichte**

	Anzahl n (%)	S-ANT1 Median (IQR)	p-Wert
MHE+, Diabetes+	18 (8,2)	15 (12; 20)	0,244
MHE+, Diabetes-	35 (16)	16 (14; 20)	
MHE-, Diabetes+	38 (17,4)	22 (19; 25)	0,690
MHE-, Diabetes-	128 (58,4)	22 (18; 26)	



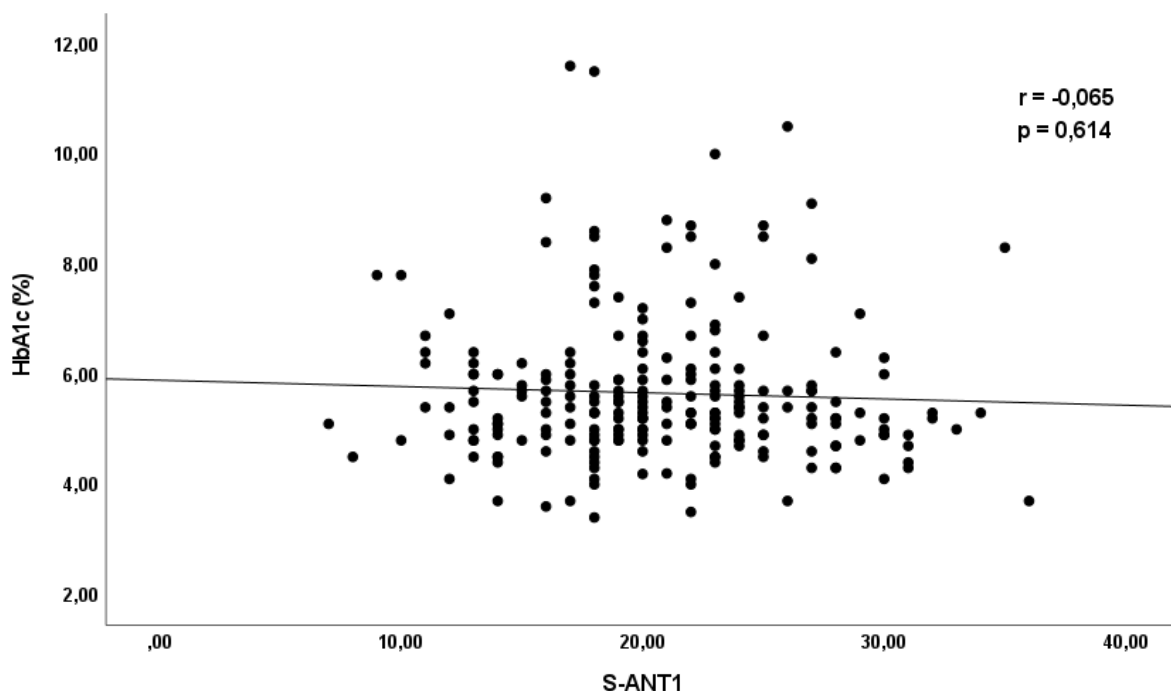
**Abbildung 2. Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose mit MHE (+) und ohne MHE (-), jeweils mit Diabetes (+) und ohne Diabetes (-).**

Abbildung 2A zeigt die mittleren und interquartilen Bereiche der Ergebnisse in S-ANT1 in Untergruppen der Gesamtkohorte. Abbildung 2B zeigt die mittleren und interquartilen Bereiche der S-ANT1-Ergebnisse in Untergruppen von Patienten ohne OHE in der Vorgeschichte.

#### 4.3.4 Korrelationsanalyse zwischen HbA1c und S-ANT1

Hierbei wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkontrolle, ausgedrückt als HbA1c und dem Ergebnis des S-ANT1 besteht. Für 17 Patienten lag kein HbA1c-Wert vor. Diese Patienten wurden in der Untersuchung ausgeschlossen (n = 231).

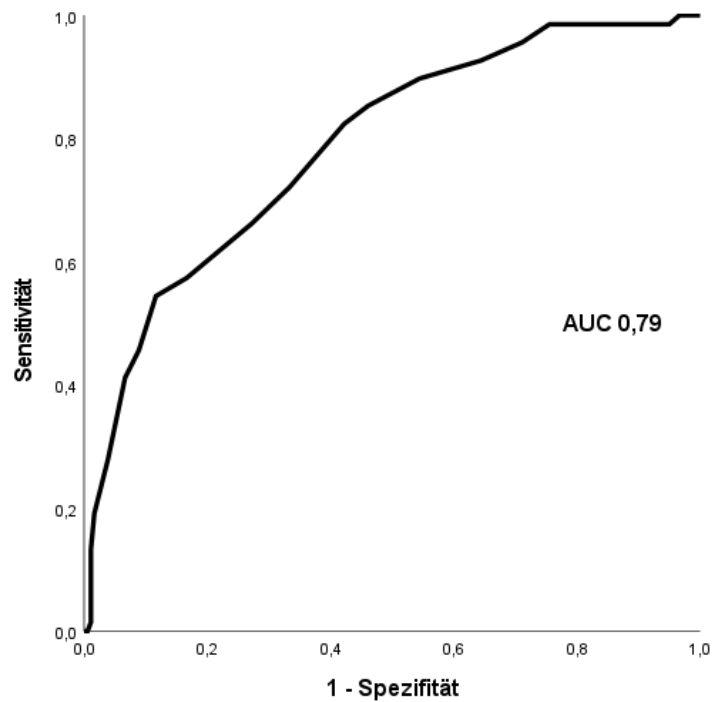
Zunächst wurde geprüft, ob die HbA1c-Werte normalverteilt sind. Der HbA1c erwies sich als nicht normalverteilt (Anhang Seite 114-115), sodass im nächsten Schritt die Rangkorrelation nach Spearman erfolgte. Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0,065$  und ein Signifikanzwert (zweiseitig) von  $p = 0,324$ . Folglich lag zwischen HbA1c und S-ANT1 kein signifikanter Zusammenhang vor (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3.** Korrelation zwischen HbA1c-Werten und S-ANT1 in der Gesamtkohorte

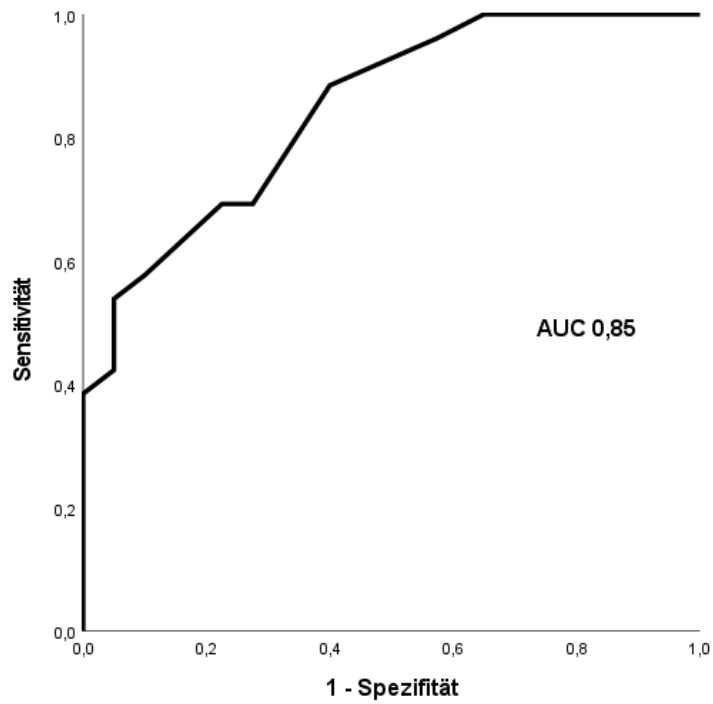
#### 4.4 Diskriminationsvermögen des S-ANT1

Die Diskriminationsfähigkeit des S-ANT1 zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne MHE gemäß PHES in der Gesamtkohorte von Patienten mit Leberzirrhose zeigte sich gut mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,79 (**Abbildung 4**) bei einem Standardfehler (SEM) von 0,032 und einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von 0,72 bis 0,85 ( $p < 0,001$ ). Ein Cut-off von  $< 20$  benannten Tieren (basierend auf einem 1:1-Gewichtungsverhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität) konnte gut zwischen Patienten mit und ohne MHE unterscheiden (Sensitivität 72 %, Spezifität 67 %).

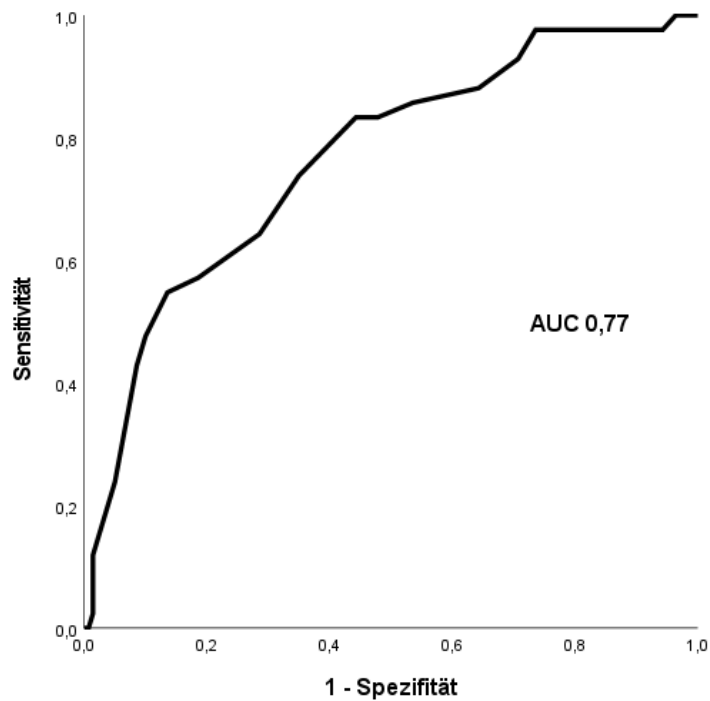


**Abbildung 4:** ROC-Kurve und AUC des S-ANT1 in der Gesamtkohorte

In einer Subanalyse wurde die Diskriminationsfähigkeit von S-ANT1 getrennt für die Diabetesgruppe und die Nicht-Diabetesgruppe betrachtet. Für Patienten mit Diabetes ergab sich eine AUC von 0,85 mit einem SEM von 0,047 und einem 95%-KI von 0,75 bis 0,94 (**Abbildung 5**). Bei Patienten ohne Diabetes lag die AUC bei 0,77 mit einem SEM von 0,042 und einem 95%-KI von 0,68 bis 0,85 (**Abbildung 6**). In der ROC-Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,202$ ) in der Diskriminationsfähigkeit von S-ANT1 zum Nachweis einer MHE gemäß PHES zwischen beiden Gruppen.



**Abbildung 5:** ROC-Kurve und AUC des S-ANT1 bei Patienten mit Diabetes



**Abbildung 6:** ROC-Kurve und AUC des S-ANT1 bei Patienten ohne Diabetes

## 4.5 Analyse von Variablen mit Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis

Um Variablen zu identifizieren, die mit der Leistung im Animal Naming Test in der Gesamtkohorte der Patienten mit Leberzirrhose assoziiert sind, erfolgten multiple lineare Regressionsanalysen.

Die Wahl der Variablen erfolgte anhand bereits bestehender wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie theoretisch-konzeptioneller Überlegungen bezüglich eines Zusammenhangs mit S-ANT1 (siehe Kapitel 3.4). Es wurden fünf Variablen-Modelle erstellt.

- Modell 1: MHE, Diabetes mellitus, HbA1c, Alter, Schulbildung, MELD-Score, Child-Pugh-Stadium, Ätiologie der Leberzirrhose, OHE in der Vorgeschichte, Aszites in der Vorgeschichte, Natrium und Thrombozyten;
- Modell 2: MHE, Diabetes mellitus, HbA1c  $\geq 6,5\%$ , Alter  $\geq 65$  Jahre, Schulbildung  $< 10$  Jahre, MELD  $\geq 15$ , Child-Pugh-Stadium B, Alkohol-Zirrhose, OHE in der Vorgeschichte, Aszites in der Vorgeschichte, milde Hyponatriämie, Thrombozyten  $< 150.000/\mu\text{l}$ ;
- Modell 3: MHE, Diabetes mellitus, HbA1c  $\geq 7\%$ , Alter  $\geq 70$  Jahre, Schulbildung  $< 10$  Jahre, MELD  $\geq 20$ , Child-Pugh-Stadium C, Alkohol-Zirrhose, OHE in der Vorgeschichte, Aszites in der Vorgeschichte, milde Hyponatriämie, Thrombozyten  $50.000\text{--}100.000/\mu\text{l}$ ;
- Modell 4: MHE, Diabetes, HbA1c, Alter, Schuljahre, Bilirubin, Albumin, INR, Kreatinin, Aszites zum Untersuchungszeitpunkt, NAFLD-Zirrhose, Natrium, Thrombozyten;
- Modell 5: MHE, Diabetes, HbA1c  $\geq 6,5\%$ , Alter, Schuljahre, milde Hyponatriämie, Bilirubin  $> 1,2$  mg/dl, Albumin  $< 32$  mg/dl, INR  $\geq 1,7$ , Kreatinin  $> 1,2$  mg/dl, Aszites zum Untersuchungszeitpunkt, Alkohol-Zirrhose, Thrombozyten  $< 50.000/\mu\text{l}$ .

### 4.5.1 Multiple lineare Regressionsanalysen

Die multiplen lineare Regressionsanalysen erfolgten mit dem Schrittweise-Verfahren. Bei 23 Patienten fehlten Werte für die Variablen HbA1c (17 Patienten), Schuljahre (2 Patienten) und Child-Score (1 Patient), weshalb sie in die Analysen nicht einbezogen wurden.

Im Ergebnis erreichten Diabetes mellitus ( $p = 0,464$ ) und HbA1c ( $p = 0,556$ ) in keinem Modell signifikante p-Werte. Die einzigen Variablen, die unabhängig mit der Leistung im S-ANT1 in Verbindung gebracht werden konnten, waren in Modell 1 die Variablen MHE ( $B = -4,97$ ;  $\beta = -0,40$ ;  $p < 0,001$ ), Schulbildung ( $B = 0,59$ ;  $\beta = 0,18$ ;  $p = 0,002$ ) und Alter ( $B = -0,08$ ;  $\beta = -0,15$ ;  $p = 0,013$ ). Das Bestimmtheitsmaß (korrigiertes  $R^2$ ) betrug für dieses Modell 0,252. Variablen, die in diesem Modell keine Signifikanz erreichten, waren MELD-Score ( $p = 0,144$ ), Child-Pugh-Stadium ( $p = 0,068$ ), Genese der Leberzirrhose ( $p = 0,195$ ), OHE in der Vorgeschichte ( $p = 0,796$ ), Aszites in der Vorgeschichte ( $p = 0,061$ ), Natrium ( $p = 0,116$ ), Thrombozyten ( $p = 0,679$ ).

Die Modelle 2–5 zeigten ähnliche Ergebnisse wie Modell 1. Im Modell 2 waren dies MHE ( $B = -5,16$ ;  $\beta = -0,41$ ;  $p < 0,001$ ), Schulbildung  $< 10$  Jahre ( $B = -1,48$ ;  $\beta = -0,13$ ;  $p = 0,024$ ) und Alter  $\geq 65$  Jahre ( $B = -1,47$ ;  $\beta = -0,12$ ;  $p = 0,043$ ). Das Bestimmtheitsmaß beträgt für dieses Modell 0,222. Modell 3 zeigte für die Variablen MHE ( $B = -5,40$ ;  $\beta = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ) und Schulbildung  $< 10$  Jahre ( $B = -1,57$ ;  $\beta = -0,14$ ;  $p = 0,017$ ) jeweils einen signifikanten Einfluss auf S-ANT1. Das korrigierte  $R^2$  beträgt für dieses Modell 0,211. Modell 4 und 5 zeigten die gleichen Ergebnisse wie Modell 1, das korrigierte  $R^2$  betrug für beide Modelle 0,248. Alle anderen untersuchten Variablen erreichten in keinem der Modelle ein Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ .

Die beste Vorhersagekraft zeigte Modell 1 mit einem korrigierten  $R^2$  von 0,252. Das maximal optimierte Bestimmtheitsmaß unter Berücksichtigung nur der relevanten Variablen MHE, Alter und Schulbildung beträgt 0,255. Zur besseren Übersichtlichkeit ist in der Tabelle 6 nur Modell 1 dargestellt. Die Kennzahlen der Modelle 2, 3, 4 und 5 sind im Anhang Seite 115 bis 117 abgebildet.

In einer Subgruppenanalyse, in der alle Patienten mit OHE in der Anamnese ausgeschlossen wurden ( $n = 202$ ), zeigten sich bei Anwendung des Modell 1 die gleichen Parameter unabhängig mit der Leistung im S-ANT1 assoziiert: MHE ( $B = -4,566$ ;  $\beta = -0,35$ ;  $p = <0,001$ ), Alter ( $B = -0,960$ ;  $\beta = -0,19$ ;  $p = 0,002$ ) sowie Schulbildung ( $B = 0,531$ ;  $\beta = 0,16$ ;  $p = <0,011$ ). Zusätzlich bestand für die Variable Aszites in der Vorgeschichte ein signifikanter Einfluss auf S-ANT1 ( $B = 1,720$ ;  $\beta = -0,16$ ;  $p = 0,014$ ). Das Alter zeigte hier im Vergleich zur Analyse mit OHE-Patienten einen größeren standardisierten Regressionskoeffizienten ( $\beta$ ) und damit einen stärkeren Einfluss auf S-ANT1 als die Schulbildung. Das Bestimmtheitsmaß (korrigiertes  $R^2$ ) für dieses Modell lag bei 0,257. Variablen, die in dieser Subanalyse keine Signifikanz erreichten, waren: Diabetes mellitus ( $p = 0,666$ ), HbA1c ( $p = 0,932$ ), MELD-Score ( $p = 0,694$ ), Child-Pugh-Stadium ( $p = 0,538$ ), Genese der Leberzirrhose ( $p = 0,481$ ), Natrium ( $p = 0,209$ ) und Thrombozyten ( $p = 0,945$ ) (**Tabelle 6**).

Bemerkenswert ist, dass Diabetes mellitus in den Regressionsanalysen nicht mit der Leistung im S-ANT1 assoziiert war, ebenso wenig wie der HbA1c (Abbildung 2).

**Tabelle 6.** Variablen, die in multiplen linearen Regressionsmodellen mit S-ANT1 in Verbindung stehen

	B (95 %-KI)	$\beta$	$p$
<b>Modell 1: gesamte Kohorte (n = 228<sup>a</sup>)</b>			
MHE	-4,97 (-6,40; -3,54)	-0,4	<0,001
Schulbildung	0,59 (0,21; 0,97)	0,18	0,002
Alter	-0,08 (-0,13; -0,02)	-0,15	0,013

	B (95 %-KI)	$\beta$	$p$
<i>Konstante</i>	20,551		
<b>Patienten ohne OHE in der Vorgeschichte (n = 202<sup>a</sup>)</b>			
MHE	-4,57 (-6,18; -2,95)	-0,35	<0,001
Alter	-0,10 (-0,16; -0,04)	-0,19	0,002
Schulbildung	0,53 (0,13; 0,94)	0,16	0,011
Aszites in der Anamnese	1,72 (0,36; 3,08)	0,16	0,014
<i>Konstante</i>	19,743		

B: Nicht-Standardisierter Regressionskoeffizient; 95 %-KI: 95-prozentiges Konfidenzintervall;  $\beta$ : Standardisierter Regressionskoeffizient.

<sup>a</sup> fehlend: 20 Patienten (17 HbA1c, 2 Schuljahre, 1 Child-Pugh-Stadium)

Model 1: korrigiertes R<sup>2</sup>: 0,252; Variablen, die keine Signifikanz erreichten: Diabetes mellitus (p = 0,464), HbA1c (p = 0,556), MELD-Score (p = 0,144), Child-Pugh-Stadium (p = 0,068), Genese der Leberzirrhose (p = 0,195), OHE in der Vorgeschichte (p = 0,796), Aszites in der Vorgeschichte (p = 0,061), Natrium (p = 0,116), Thrombozyten (p = 0,679).

Ausschluss OHE-Patienten: korrigiertes R<sup>2</sup>: 0,257; Variablen, die keine Signifikanz erreichten: Diabetes mellitus (p = 0,666), HbA1c (p = 0,932), MELD-Score (p = 0,694), Child-Pugh-Stadium (p = 0,538), Genese der Leberzirrhose (p = 0,481), Natrium (p = 0,209) und Thrombozyten (p = 0,945).

## 4.6 Vergleiche von S-ANT1 zwischen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollpersonen

### 4.6.1 Deskriptive Analysen

Als Vergleichsgruppe wurden 14 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 rekrutiert, die an einem diabetischen Fußsyndrom leiden, aber keine Hinweise einer Leberzirrhose aufwiesen. Als Kontrollgruppe dienten die Daten von 37 gesunden Kontrollpersonen.

In der Analyse der demografischen Merkmale ergaben sich in der Gruppe mit diabetischem Fußsyndrom ein medianes Alter von 72 (IQR 63; 80) Jahren im Vergleich zu 56 (IQR 50; 63) Jahren bei den gesunden Kontrollen (2). Aufgrund des deutlichen Gruppenunterschieds hinsichtlich des Alters wurden in die folgenden Analysen nur 13 gesunde Kontrollpersonen mit einem Alter von mindestens 60 Jahren eingeschlossen. Es zeigte sich hiernach in dieser Gruppe ein medianes Alter von 68 Jahren (IQR 63; 74). Analog wurde bei der Auswahl einer vergleichbaren Untergruppe von Patienten mit Leberzirrhose vorgegangen, sodass von den 248 Patienten mit Leberzirrhose nur 127 eingeschlossen wurden mit einem medianen Alter in der Gruppe von 65 Jahren (IQR 62; 72).

In der weiteren deskriptiven Analyse ergaben sich für die Gruppe „Diabetisches Fußsyndrom“ folgende demografische Merkmale: 13 von 14 Patienten waren männlichen Geschlechts (92,9 %), die mediane Anzahl an Schuljahren betrug 10 (IQR 8; 11) Jahre und das mediane

S-ANT1-Ergebnis lag bei 18 (IQR 16; 24) Tieren. Den Cut-off von 20 Tieren unterschritten 8 Patienten (57,1%).

In der Gruppe der gesunden Kontrollen waren von den 13 Patienten 5 männlichen Geschlechts (38,5 %) und 8 weiblichen Geschlechts (61,5 %). Es wurden im Median 10 (IQR 8; 10) Schuljahre absolviert und das mediane S-ANT1-Ergebnis betrug 24 (IQR 19; 28) Tiere. Vier Patienten (30,8 %) nannten weniger als 20 Tiere im Animal Naming Test.

Die Gruppe der „Patienten mit Leberzirrhose“ wurden zunächst weiter anhand ihres MHE-Status differenziert. In der Gruppe mit MHE (41 Patienten, 32,3 %) zeigten sich im Vergleich zur Gruppe ohne MHE (86 Patienten, 67,7 %) ein Anteil männlicher Patienten von 53,7 % vs. 53,5 %, ein medianes Alter von 67 (IQR 63; 73) vs. 65 (IQR 62; 71) Jahren, eine mediane Schulausbildung von 9 (IQR 8; 10) vs. 10 (IQR 9; 11) Jahren sowie ein medianer S-ANT1 von 15 (IQR 12; 20) vs. 22 (IQR 18; 24) Tieren. Von den MHE-Patienten erzielten 75,6 % ein pathologisches Ergebnis im S-ANT1, bei den Nicht-MHE-Patienten waren es 37,2 %. Die Charakteristika der Patienten mit diabetischem Fußsyndrom, der gesunden Kontrollpersonen und der Untergruppen der Patienten mit Leberzirrhose sind in der **Tabelle 7** dargestellt.

#### 4.6.2 Inferenzielle Analysen

Zur Überprüfung auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Schulbildung und S-ANT1 zwischen den Gruppen „Leberzirrhose mit MHE“ (Zirrhose, MHE+), „Leberzirrhose ohne MHE“ (Zirrhose, MHE-), „Diabetisches Fußsyndrom“ und „gesunde Kontrollen“ wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) mit anschließenden Posthoc-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse der ANOVA und Posthoc-Analysen sind in **Tabelle 7** abgebildet. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden lediglich die Posthoc-Analysen von S-ANT1 grafisch mittels Box-Plots in **Abbildung 7** dargestellt.

In der ANOVA zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Variablen Alter ( $p = 0,048$ ), Geschlecht ( $p = 0,021$ ), S-ANT1-Score ( $p < 0,001$ ) und S-ANT1  $< 20$  Tiere ( $p < 0,001$ ). Für diese Variablen erfolgten im Anschluss Posthoc-Analysen. Hinsichtlich der Schulbildung zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,425$ ).

Für die Variablen Alter ( $p = 0,052$ ) und S-ANT1 ( $p = 0,903$ ) zeigte sich zwischen den Gruppen Varianzgleichheit. Es wurde der Tukey-HSD-Posthoc-Test angewendet. Für die Variablen Geschlecht ( $p = 0,044$ ) und S-ANT1  $< 20$  ( $p = 0,017$ ) bestand Varianzenungleichheit zwischen den Gruppen. Es wurde der Dunnett-T3-Posthoc-Test angewendet.

Für das Alter ließen sich die Zusammenhänge in der Posthoc-Analyse nicht weiter differenzieren, da alle  $p$ -Werte größer als 0,05 waren. Hiernach liegt in keiner Gruppenkonstellation ein signifikanter Unterschied vor.

Für die Variable Geschlecht lagen in der Posthoc-Analyse signifikante Unterschiede jeweils zwischen den Gruppen „Diabetisches Fußsyndrom“ und „gesunde Kontrollen“ ( $p = 0,016$ ),

„Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose mit MHE“ ( $p = 0,040$ ) sowie „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p < 0,001$ ) vor. Keine signifikanten Unterschiede bestanden zwischen den Gruppen „gesunde Kontrollen“ mit Patienten mit Zirrhose sowohl mit MHE als auch ohne MHE ( $p = 0,914$ ,  $p = 0,890$ ) sowie zwischen „Zirrhose mit MHE“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p = 1,000$ ).

Die Analysen hinsichtlich der S-ANT1-Ergebnisse ergaben hochsignifikante Unterschiede für die Gruppenanalysen „Zirrhose mit MHE“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p < 0,0001$ ) sowie für „Zirrhose mit MHE“ und „gesunde Kontrollen“ ( $p < 0,0001$ ). Signifikante Unterschiede bestanden weiterhin zwischen den Gruppen „Diabetisches Fußsyndrom“ und „gesunde Kontrollen“ ( $p = 0,028$ ). Ähnliche Ergebnisse und damit keine signifikanten Unterschiede erreichten die Gruppen „gesunde Kontrollen“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p = 0,160$ ), „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p = 0,378$ ) sowie „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose mit MHE“ ( $p = 0,103$ ).

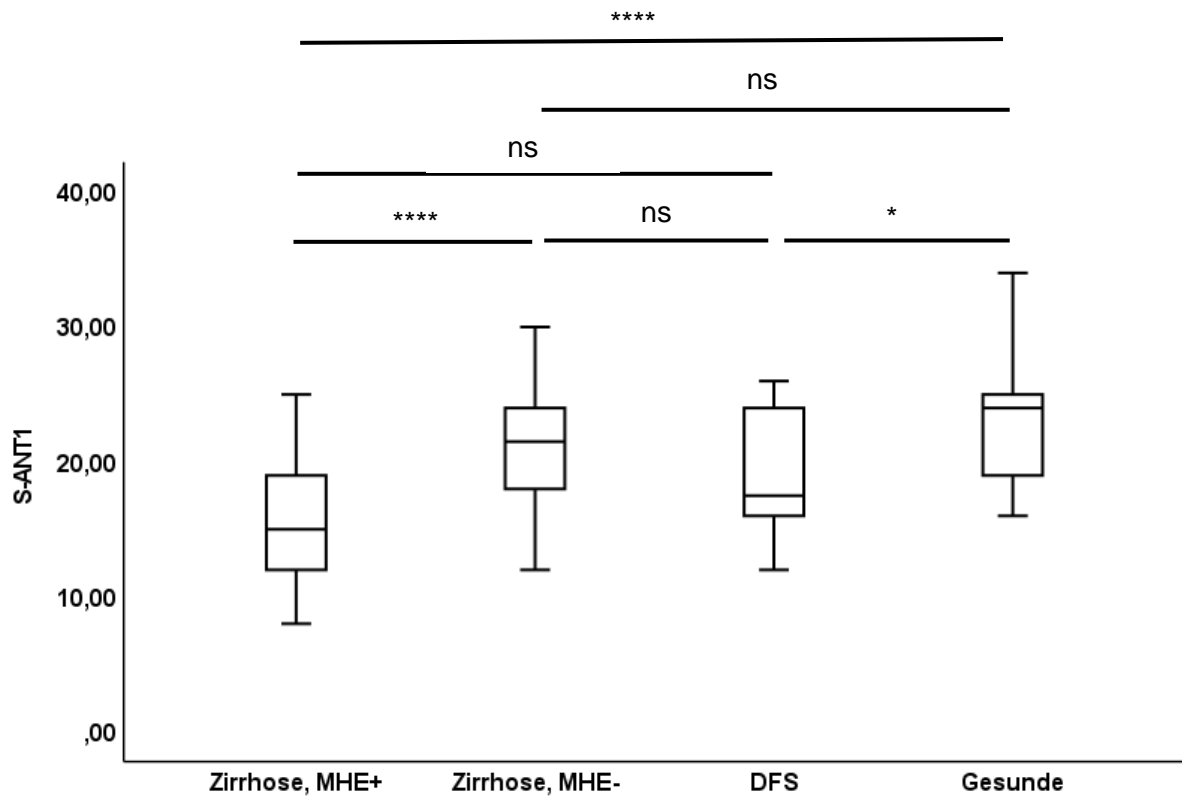
Bezüglich eines pathologischen S-ANT1-Testergebnisses ( $S-ANT1 < 20$ ) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen „Zirrhose mit MHE“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p < 0,001$ ) sowie zwischen „Zirrhose mit MHE“ und „gesunde Kontrollen“ ( $p = 0,042$ ). Keine signifikanten Unterschiede bestanden zwischen den Gruppen „Diabetisches Fußsyndrom“ und „gesunde Kontrollen“ ( $p = 0,672$ ), „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p = 0,688$ ), „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose mit MHE“ ( $p = 0,784$ ) sowie „gesunde Kontrollen“ und „Zirrhose ohne MHE“ ( $p = 0,998$ ).

Bemerkenswert ist, dass 8 von 14 Patienten mit diabetischem Fußsyndrom einen S-ANT1-Wert von  $< 20$  Tieren aufwiesen, der Median lag bei 18 (IQR 16; 24) genannten Tieren.

**Tabelle 7:** Gruppenvergleiche auf demografische Merkmale und S-ANT1

	Diabetisches Fußsyndrom n = 14	Gesunde Kontrollen n = 13	Leberzirrhose n = 127		p (ANOVA)
			mit MHE n = 41	ohne MHE n = 86	
Alter, Jahre (IQR)	72 (63; 80)	68 (63; 74)	67 (63; 73)	65 (62; 71)	<b>0,048</b>
Männliches	13 (92,9) <sup>a, b, c</sup>	5 (38,5) <sup>a</sup>	22 (53,7) <sup>b</sup>	46 (53,5) <sup>c</sup>	<b>0,021</b>
Geschlecht, n (%)					
Schulbildung, Jahre (IQR) <sup>#</sup>	10 (8; 11)	10 (8; 10)	9 (8; 10)	10 (9; 11)	0,425
S-ANT1 (IQR)	18 (16; 24) <sup>f</sup>	24 (19; 28) <sup>d, f</sup>	15 (12; 20) <sup>d, e</sup>	22 (18; 24) <sup>e</sup>	<b>&lt;0,001</b>
S-ANT1 < 20, n (%)	8 (57,1)	4 (30,8) <sup>g</sup>	31 (75,6) <sup>g, h</sup>	32 (37,2) <sup>h</sup>	<b>&lt;0,001</b>

Signifikante Ergebnisse in Posthoc-Analysen: <sup>a</sup>  $p = 0,016$ ; <sup>b</sup>  $p = 0,040$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,0001$ ; <sup>d</sup>  $p < 0,0001$ ; <sup>e</sup>  $p < 0,0001$ ; <sup>f</sup>  $p = 0,028$ ; <sup>g</sup>  $p = 0,042$ ; <sup>h</sup>  $p < 0,001$ . <sup>#</sup> 2 Werte fehlend (n = 125).



**Abbildung 7:** Vergleich der Ergebnisse von S-ANT1 bei Patienten mit Zirrhose mit und ohne MHE, Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollpersonen

\*p < 0.05; \*\*\*\* p < 0.0001

## **5 Diskussion**

### **5.1 Interpretation der Ergebnisse und Literaturvergleich**

#### **5.1.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse**

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss von Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) auf die Ergebnisse des vereinfachten Animal-Naming-Tests (S-ANT1). Die Hypothesen im Vorfeld waren, dass T2DM die Leistung im S-ANT1 möglicherweise beeinträchtigen kann und dass ein Einfluss insbesondere von der Schwere der Diabeteserkrankung abhängen könnte. Ziel der Arbeit war es, die Anwendbarkeit des S-ANT1 zur Diagnostik einer minimalen hepatischen Enzephalopathie (MHE) bei Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitig bestehendem T2DM zu überprüfen.

Die Analysen zeigten, dass Patienten mit Leberzirrhose und komorbidem T2DM häufiger an einer MHE (nach PHES) litten, jedoch hatte das Vorhandensein eines T2DM keinen signifikanten Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis sowohl bei den Patienten mit MHE als auch ohne MHE. Dabei zeigte der S-ANT1 eine gute Diskriminationsfähigkeit zwischen Patienten mit und ohne MHE mit einem optimalen Cut-off-Wert von 20 Tieren. Es ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem S-ANT1-Ergebnis und dem HbA1c in der Zirrhosekohorte. Die einzigen Variablen, die in multivariablen Regressionsanalysen unabhängig mit dem S-ANT1-Ergebnis assoziiert waren, sind MHE, Alter und Schulbildung. Nach Ausschluss von Patienten mit OHE in der Vorgeschichte, hatte zusätzlich „Aszites in der Vorgeschichte“ einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie ist, dass Patienten mit diabetischem Fußsyndrom ohne Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant schlechtere S-ANT1-Ergebnisse erzielten. Dabei wies die Mehrheit sogar pathologische Testergebnisse auf.

#### **5.1.2 Ausgangsmerkmale bei Patienten mit Leberzirrhose**

In der ersten Analyse wurde die Zirrhosegruppe hinsichtlich ihrer Ausgangsmerkmale untersucht (Kapitel 4.1). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zirrhose-Kohorte der vorliegenden Studie hinsichtlich demografischer und klinischer Merkmale mit einer typischen Zirrhose-Population an deutschen bzw. mitteleuropäischen Studienzentren vergleichbar ist.

Verglichen mit den Daten mehrerer deutscher Studien zeigten sich konsistente Daten in Bezug auf demografische Merkmale der Zirrhosepatienten: Das mediane Alter beträgt 60 Jahre (vs. 65 Jahre in einer großen deutschen Krankenhausregisterstudie [2018], n = 181.688) (39) und der Anteil an Männern lag bei 56,9 % (vs. 64,7 %) (39). Im Median besuchten die Patienten zehn Jahre die Schule, was auch von Goldbecker et al. (n = 99) und Hopp et al. (n = 56) ermittelt wurde (83, 119).

Die Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhose unterscheidet sich von der deutschen Krankenhausregisterstudie: Die alkoholische Genese war niedriger (38,7 % vs. 52,3 %), während virale (16,5 % vs. 4,4 %), steatotische (12,5 % vs. 3,5 %) und autoimmune Ursachen (12,1 % vs. 4,4 %) höher waren (39). In 34 % der Fälle blieb die Ätiologie in der Registerstudie unklar. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere der reale Anteil steatotischer und viraler Ätiologien höher ist, als in der Studie angegeben (39). Eine schwedische Kohortenstudie (Hagström et al., 2014–2017, n = 2609) zeigte ähnliche Verteilungen: 38 % Alkohol, 31 % HBV/HCV, 14,5 % steatotische Ursachen; der höhere Anteil viraler Genesen erklärt sich durch Einberechnung von Mischgenesen (40). Prävalenzangaben zu autoimmunen Genesen schwanken stark von Studie zu Studie (< 5 % bis 30 %) je nach Patientenkollektiv (40, 83, 119, 299).

Die Child-Pugh-Stadien verteilen sich auf A (58,5 %), B (33,9 %) und C (7,3 %) bei einem medianen MELD-Score von 10. Diese Werte ähneln der schwedischen Kohortenstudie von Hagström et al. (A: 50,8 %, B: 35,1 %, C: 14,1 %; MELD-Score: 10,4) (40).

Verglichen mit den Registerdaten zeigte sich in der vorliegenden Studie ein höherer Anteil an Patienten mit Aszites (54,8 % vs. 41,6 %) und ein vergleichbarer Anteil mit hepatischer Enzephalopathie (11,7 % vs. 18,5 %). Einschränkend erfasst die Registerstudie nur Krankenhausfälle eines Jahres, während wiederholte Aufenthalte nicht differenziert analysiert wurden, was Abweichungen erklären könnte (39).

64,1 % der Patienten hatten eine Thrombozytopenie (Median: 124.000/ $\mu$ l). Sie ist die häufigste hämatologische Komplikation bei chronischen Lebererkrankungen (292, 293) und ist assoziiert mit deren Schweregrad und einer erhöhten Mortalität (294, 295, 300). Zur gleichen Prävalenz kamen Bashour et al. in ihrer epidemiologischen Studie zur Häufigkeit von Blutbildveränderungen an 191 US-amerikanischen Zirrhosepatienten (Median: 114.000/ $\mu$ l) (292).

Die Mediane der restlichen erhobenen Laborparameter lagen im Normbereich. Aufgrund der Ausschlusskriterien bildet die vorliegende Zirrhosekohorte keine Patienten mit höhergradigen Hyponatriämien (< 130 mmol/l) und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin > 1,5 mg/dl) ab, obwohl sie in einer Normalpopulation natürlich vorkommen. Immerhin wiesen 9,3 % der Patienten eine milde Hyponatriämie (Serumnatrium 130–134 mmol/l) und 18,1 % der Patienten leicht erhöhte Kreatininwerte (1,2 mg/dl–1,5 mg/dl) auf. Patienten mit milden Hyponatriämien wurden nicht ausgeschlossen, da kein relevanter Einfluss auf S-ANT1 angenommen wurde (näheres hierzu im folgenden Kapitel). Nierenfunktionsstörungen sind bei Leberzirrhose, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, häufig und mit einer schlechten Prognose (42) sowie kognitiven Defiziten (Exekutivfunktionen und Gedächtnis) assoziiert (132–134). Patienten mit Kreatininwerten  $\leq$  1,5 mg/dl wurden in der Studie nicht ausgeschlossen, da kein Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis angenommen wurde. Kreatinin und Kreatinin-basierte GFR-Schätzungen können jedoch bei Patienten mit Leberzirrhose die

Nierenfunktion überschätzen, da Leberinsuffizienz und Muskelkatabolismus zu niedrigeren Basiskreatininwerten führen (136).

Der Anteil der Patienten mit erhöhter Ammoniak-Konzentration lag bei 13,9 %. Obwohl Ammoniak eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der HE spielt (58, 91, 93–96), ist die Interpretierbarkeit des Ammoniakspiegels im Serum stark eingeschränkt. Dies liegt einerseits an logistischen Schwierigkeiten, die zu einer erheblichen Variabilität und Instabilität der Laborwerte führen (188), und andererseits an dem derzeitigen Fehlen diagnostischer Grenzwerte für die Diagnose einer HE. Darüber hinaus überschneiden sich die Ammoniakspiegel bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der HE (97, 98) und erhöhte Ammoniakwerte sind zudem nicht hochspezifisch für eine HE (100, 101). Eine Diagnosestellung anhand von Ammoniakspiegeln wird von den aktuellen Leitlinien daher nicht empfohlen (13, 14). Es wurden deshalb keine statistischen Untersuchungen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Plasma-Ammoniak und S-ANT1-Ergebnis vorgenommen.

Bei 27,4 % der Zirrhosepatienten wurde eine MHE anhand des PSE-Syndrom-Tests (PHES < -4) diagnostiziert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von vielen anderen Studien ermittelt (30, 70, 74, 77, 79–81). Beispielsweise ermittelten Gairing et al. in einer multizentrischen Studie eine Prävalenz von 35 %, wobei die demografischen und klinischen Merkmale sowie die Diagnoseverfahren vergleichbar mit der vorliegenden Studie waren (70).

Das mediane Ergebnis des vereinfachten Animal Naming Tests (S-ANT1) lag bei 20 Tieren. Eine Follow-up-Studie aus Hannover mit 84 Zirrhosepatienten vor TIPSS-Implantation ergab das gleiche Ergebnis. Der mediane MELD-Score in dieser Kohorte lag mit 12 Punkten nur etwas höher (29).

### **5.1.3 Vergleich der Ausgangsmerkmale in der Zirrhosekohorte zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus**

Bei 66 von 248 Patienten (26,6 %) lag ein T2DM mit einem medianen HbA1c von 7 % vor. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass das mediane S-ANT1-Ergebnis sowie der Anteil pathologischer S-ANT1-Ergebnisse zwischen beiden Gruppen vergleichbar waren, wobei Diabetespatienten signifikant häufiger an einer MHE litten, insbesondere solche im Child-Pugh-Stadium B. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden für die Mediane von HbA1c, Schulbildung, Alter, Natrium und Bilirubin sowie den prozentualen Anteilen an NAFLD- bzw. Virus-induzierten Leberzirrhosen und milden Hyponatriämien (Kapitel 4.2.1 und 4.2.2).

Die in der Zirrhosekohorte ermittelte **Diabetesprävalenz** von 26,6 % ist vergleichbar mit den in anderen deutschen Studien ermittelten Prävalenzen. Gundling und Kollegen beispielsweise wiesen in ihrer retrospektiven Querschnittsstudie an 285 hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose im Zeitraum von 2005 bis 2008 eine Diabetesprävalenz von 30,5 % nach (301).

Tergast und Kollegen berichteten eine Prävalenz von 25 % in ihrer Follow-up-Studie zum Zusammenhang von Diabetes, HbA1c und spontan bakterieller Peritonitis an 475 Patienten (302). Auch internationale Studien ermittelten ähnliche Häufigkeiten für Diabetes in Zirrhosekohorten. So lag die Prävalenz in den Arbeiten von Sehrawat et al. (Indien), Jepsen et al. (Dänemark) sowie Elkrief et al. (Kanada) an zum Teil großen Patientenpopulationen im Bereich 22-40 % (35, 87, 303). Eine Metaanalyse aus 45 internationalen Studien von Lee und Kollegen ergab eine Prävalenz über alle Zirrhose-Ätiologien gemittelt von 31 % (31). Einschränkend muss gesagt werden, dass die letztgenannten Studien eine große Heterogenität hinsichtlich epidemiologischer und klinischer Charakteristika der Zirrhosegruppen (z.B. Ätiologien, medianer MELD/Child, Ausschlusskriterien) aufweisen, weshalb die Ergebnisse nicht uneingeschränkt mit der vorliegenden Studienkohorte vergleichbar sind.

Der mediane HbA1c der Diabetesgruppe in der vorliegenden Studie beträgt 7 %. Drei von fünf Diabetespatienten hatten einen pathologischen HbA1c ( $\geq 6,5$  %), etwa die Hälfte wiesen einen HbA1c über 7 % und etwa ein Viertel einen HbA1c über 8 % auf. Auch Gundling und Mitarbeiter sowie Sehrawat und Kollegen wiesen in ihren Studien einen medianen HbA1c von 7,1 % in den Diabetesgruppen nach (301, 303). Tergast et al. ermittelten dagegen einen medianen HbA1c von 5,9 % und nur 28 % der Patienten hatten einen HbA1c  $\geq 6,5$  %.

Die **MHE-Prävalenz** zeigte sich in der Gruppe mit Diabetes signifikant höher als in der Gruppe ohne Diabetes. Zum Einfluss von T2DM auf die Entwicklung von MHE/CHE liegen derzeit wenige wissenschaftliche Untersuchungen vor. In einer multizentrischen Studie zu Prävalenz, klinischer Charakteristik und Management von MHE fanden Rathi und Kollegen in ihrer prospektiven Querschnittsstudie an einem indischen Kollektiv (1114 Patienten) unter anderem eine signifikante Assoziation zwischen Diabetes mellitus und dem Vorliegen einer MHE (PHES  $< -4$ ), wobei diese Assoziation in multivariablen Regressionsanalysen nicht erhärtet werden konnte (72). Die Zirrhosepopulation dieser Studie war in einigen demografischen und klinischen Merkmalen unterschiedlich zu der vorliegenden Studie. Beispielsweise war das Durchschnittsalter in dieser Studie niedriger (49,5 Jahre vs. 60 Jahre), der Anteil an Männern höher (81 % vs. 57 %), die Schulbildung länger (12,4 Jahre vs. 10 Jahre) und der MELD-Score höher (15 vs. 10). Die Daten wurden zudem als Mittelwerte angegeben. Die Verteilung der Zirrhose-Ätiologien zeigte sich dagegen ähnlich (72). Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie nur eingeschränkt mit der Studie von Rathi und Kollegen vergleichbar.

Eine Follow-up-Studie von Acharya und Mitarbeitern untersuchte an 700 US-amerikanischen Zirrhosepatienten den Einfluss von Komorbiditäten (u. a. Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Depression) auf die Entwicklung einer CHE und OHE. Sie fanden keinen Zusammenhang (79). Diese Studienpopulation zeigte sich hinsichtlich des medianen Alters (59,4 Jahre) und MELD-

Scores (11) mit der vorliegenden Studie vergleichbar. Die Anteile männlicher Patienten (80% vs. 58%), OHE-Episoden in der Vorgeschichte (33 % vs. 11,7%) und die Schulbildung (13 vs. 10 Jahre) waren dagegen höher als in unserer Studie. Auch die prozentuale Verteilung der Zirrhose-Ätiologien unterschieden sich zum Teil erheblich (Alkohol: 15,3 % vs. 38,7 %; NASH: 16,4 % vs. 12,5 %; HCV: 55,7 % vs. <16,5 %). Weiterhin wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Studie Patienten mit HCC, stattgehabter TIPSS-Implantation und bestehender Opioid-Medikation nicht ausgeschlossen. Dabei erwiesen sich Opiode in den Regressionsanalysen als signifikanter Einflussfaktor sowohl für die Entwicklung einer CHE als auch einer OHE. Insgesamt muss auch diese Studie zwecks Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der vorliegenden Studie kritisch bewertet werden.

In einer Subanalyse zeigte sich, dass Diabetespatienten mit einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B dreimal so häufig an einer MHE litten als Patienten ohne Diabetes, obwohl der Anteil an Child-B-Zirrhosen in beiden Gruppen nahezu gleich war (31,8 % vs. 34,6 %). Ein ähnlicher Effekt zeigte sich bei Child-Pugh-C-Zirrhosen mit doppelt so hoher MHE-Prävalenz bei Diabetespatienten, wobei 100 % der Patienten mit Child-C-Zirrhose eine MHE aufwiesen. Dadurch, dass der Anteil an Child-C-Zirrhosen in beiden Gruppen niedrig war (3 % vs. 8,8 %), war der statistische Effekt hier jedoch nicht signifikant.

Die Abhängigkeit der MHE-Prävalenz von den Schweregraden reiht sich in eine Vielzahl weiterer Studien mit diesem Ergebnis bei Patienten mit Leberzirrhose ein. Gairing und Mitarbeiter beispielsweise wiesen in ihrer multizentrischen Studie an 1868 Patienten eine MHE-Prävalenz von 25 % im Child-Pugh-Stadium A, 42 % im Child-Pugh-Stadium B und 52 % im Stadium Child-Pugh C nach. Bei einem MELD-Score  $\geq 20$  lag die Prävalenz in dieser Studie bei 48 %, was ähnlich hoch ist wie in der vorliegenden Studie: Diabetesgruppe: 66,7 %, Nicht-Diabetesgruppe: 40%, daraus ergibt sich für die gesamte Kohorte eine Prävalenz von ca. 47 % (70). Eine Vielzahl weiterer Studien kam unabhängig vom kulturellen Hintergrund zu ähnlichen Ergebnissen (30, 71, 74, 75, 84–87).

Im Gruppenvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede in Variablen, die die Kognition per se beeinträchtigen können. Zu nennen sind insbesondere das **Lebensalter, die Schulbildung und milde Hyponatriämien**. Höheres Alter und niedrige Schulbildung sind in vielen Studien mit einer MHE assoziiert (30, 71, 73, 79). Das höhere Lebensalter (ab 65 Jahre) gilt als Hauptrisikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen (30, 215). In den Subanalysen der vorliegenden Studie zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Altersgruppen  $\geq 65$ ,  $> 70$  und  $> 80$  Jahre zwischen beiden Gruppen, sodass davon ausgegangen wird, dass die Altersunterschiede im jungen/mittleren Erwachsenenalter vorlagen. Ähnliches gilt für die Schulbildung. Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied in der medianen Anzahl der Schuljahre, jedoch war in den differenzierten Analysen der Anteil der Patienten mit niedriger

Schulbildung (< 10 Jahre) zwischen beiden Gruppen gleich. Das bedeutet, dass die Unterschiede im Bereich der höheren Schulbildung ( $\geq 10$  Jahre) liegen. Die Gruppenunterschiede für Alter und Schulbildung sollten in der Konsequenz nicht zu einem Einfluss auf die Häufigkeit pathologischer Testergebnisse des PHES (und S-ANT1) geführt haben.

Eine Hyponatriämie tritt je nach Schweregrad der Leberzirrhose und Stadium der Erkrankung in 20–60 % der Fälle begleitend auf (138–140). Sie kann die Kognition je nach Geschwindigkeit und Ausmaß der Veränderungen erheblich beeinträchtigen (141). Bei Patienten mit Leberzirrhose sind insbesondere Serumspiegel < 130 mmol/L ein Risikofaktor für die Entwicklung einer HE und korrelieren nachweislich mit der Mortalität (138). Immerhin wiesen 9,3 % der Patienten eine milde Hyponatriämie (Serumnatrium 130–134 mmol/l) auf. Auch milde Hyponatriämien können die Kognition beeinträchtigen, insbesondere bei rascher Elektrolytverschiebung, wie Studiendaten zeigen (142–144). Zu Ausmaß und Geschwindigkeit der Natriumschwankungen lagen keine Informationen vor. Da sich Hyponatriämien bei Zirrhosepatienten in der Regel langsam entwickeln (kontinuierliche Anpassungsreaktionen im splanchnischen und systemischen Kreislauf) (42, 140) und zudem in Studien nachgewiesen wurde, dass insbesondere Natriumwerte < 130 mmol/l zu kognitiven Dysfunktionen führen (138), wurde ein Einfluss auf die S-ANT1-Ergebnisse im Vorhinein als gering eingestuft.

Bezüglich der **Genese der Leberzirrhose** zeigte sich, dass der Anteil an Patienten mit NAFLD-induzierter Leberzirrhose in der Diabetesgruppe höher ist als in der Nicht-Diabetesgruppe, was zu erwarten war. Einerseits ist T2DM ein Risikofaktor für die Entwicklung von steatotischen Lebererkrankungen (241, 242, 250), andererseits erhöhen steatotische Lebererkrankungen das Risiko an T2DM zu erkranken (251). Dieser bidirektionale Zusammenhang, dessen verbindender Faktor die weltweite Adipositasepidemie ist (248), erklärt auch die stetige Zunahme der Inzidenzen beider Erkrankungen (5, 39, 200, 245). Der Anteil von NAFLD-Zirrhosen an allen Ätiologien in der Diabetesgruppe wird dabei als unterschätzt betrachtet, was durch die fehlenden eindeutigen Diagnosekriterien für NAFLD zu erklären ist (246). Laut einer kürzlich publizierten Metaanalyse von 156 Studien mit 1.832.125 Patienten lag die Prävalenz von NAFLD bei Patienten mit T2DM bei 65 % (250).

In der Gruppe ohne Diabetes war der Anteil von Virus-induzierten Zirrhosen signifikant höher als in der Diabetesgruppe. Dieses Ergebnis steht in Kontrast mit den Ergebnissen einiger Studien. Beispielsweise haben Metaanalysen gezeigt, dass Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektion im Vergleich zu Gesunden nicht nur häufiger an T2DM erkranken (304), sondern darüber hinaus, dass T2DM ein prädisponierenden Faktor für eine Infektion mit HCV ist (305). Studien konnten zudem zeigen, dass eine chronische HCV-Infektion bei Patienten mit T2DM zu einer beschleunigten Progression der Fibrose und Zirrhose (264) und zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCC führt (263).

Der Zusammenhang zwischen Hepatitis-B-Virus-Infektion und T2DM dagegen ist ein kontroverses Thema in der Wissenschaft. In einer Studie mit genetischer Randomisierung kamen Yu und Kollegen zu dem Ergebnis, dass eine chronische HBV-Infektion als Schutzfaktor für die Entwicklung eines T2DM wirken kann. Dieser Schutzeffekt wird kleiner oder verschwindet, wenn die Viruslast abnimmt, und verwandelt sich mit dem Fortschreiten der Leberfibrose und -zirrhose in einen Risikofaktor für T2DM (306). Da in der vorliegenden Arbeit die Prävalenzen von chronischen HBV- und HCV-Infektionen nicht getrennt voneinander analysiert wurden, konnte der Zusammenhang, der sich hinter dem Ergebnis verbirgt, nicht weiter untersucht werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse bleibt mit dieser Analyse allein unklar, ob die höhere MHE-Prävalenz in der Diabetesgruppe durch den Diabetes verursacht wurde oder ob konfundierende Variablen die Prävalenz erhöhten (Hyponatriämie, NAFLD). Nichtsdestotrotz war das mediane S-ANT1-Ergebnis und auch der Anteil der Patienten, die den Cut-off von 20 Tieren unterschritten, in beiden Gruppen gleich. Dieses Ergebnis könnte man auf zweierlei Weise interpretieren: Entweder hatte das Vorliegen eines T2DM keinen Einfluss auf die mit dem S-ANT1 getesteten Kognitionsbereiche (Exekutivfunktionen und Gedächtnis) oder S-ANT1 diskriminierte nicht effizient genug zwischen Patienten mit und ohne MHE.

Um die Zusammenhänge, die sich hinter den Ergebnissen verbergen, genauer zu beleuchten, erfolgten S-ANT1-Analysen bei gleichem MHE-Status, Diskriminationsanalysen, multivariable Regressionsanalysen sowie Vergleichsanalysen mit anderen Probandengruppen, deren Ergebnisse in den folgenden Kapiteln diskutiert werden.

#### **5.1.4 Einfluss von Diabetes mellitus auf das S-ANT1-Ergebnis**

Ein komorbid vorliegender T2DM zeigte keinen signifikanten Einfluss auf S-ANT1 bei gleichem MHE-Status (Kapitel 4.3.1 und 4.3.2). Das Ergebnis blieb unverändert, nachdem Patienten mit einer offenen HE (OHE) in der Vorgeschichte ausgeschlossen wurden (Kapitel 4.3.3). Zudem konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem HbA1c und den Ergebnissen im S-ANT1 nachgewiesen werden (Kapitel 4.3.4).

Die Datenlage zum **Einfluss von Diabetes mellitus auf MHE-Tests** ist sehr heterogen und es existieren aktuell nur wenige Studien, die den Einfluss von T2DM speziell auf das Ergebnis des Animal Naming Tests untersuchten. Da S-ANT1 u. a. auch die Gedächtnisfunktion testet, eine Domäne, die durch T2DM stärker beeinträchtigt werden kann als durch MHE selbst (307), wurde im Vorhinein hypothesiert, dass das S-ANT1-Ergebnis durch T2DM beeinflusst werden könnte. In einer kürzlich publizierten großen Studie untersuchten Tapper und Kollegen den klinischen Nutzen von S-ANT1 sowie den Zusammenhang zwischen S-ANT1 und den

berichteten gesundheitsbezogenen Ereignissen bei älteren US-Amerikanern (n = 6661). Diabetes mellitus war (neben anderen Variablen) stark mit dem S-ANT1-Ergebnis assoziiert unabhängig vom Vorhandensein einer Lebererkrankung (28). Das Studienkollektiv dieser Studie unterschied sich allerdings deutlich von unserer hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika. Der Großteil waren geriatrische Patienten (Durchschnittsalter 75 Jahre), von denen nur 1,3 % eine Leberzirrhose und 8,9 % eine chronische Lebererkrankung ohne Zirrhose aufwiesen (28). Im Vergleich zur vorliegenden Zirrhosekohorte waren die Patienten mit Leberzirrhose in der Studie von Tapper et al. älter (Durchschnittsalter: 75,6 Jahre), weiblicher (Anteil männlicher Patienten: 44,3 %) und wiesen eine mehr als doppelt so hohe Diabetesprävalenz von 54,6 % auf (28). Die höhere Diabetesprävalenz erklärt sich a. e. durch das höhere durchschnittliche Lebensalter. Die Ätiologie und der Schweregrad der Leberzirrhose wurden nicht spezifiziert. Auch Patienten mit kritischem Alkoholkonsum wurden in die Studie aufgenommen. Die Assoziation von Diabetes und S-ANT1 wurde weiterhin nicht spezifisch für die Zirrhose-Subgruppe untersucht, sondern nur in den Subgruppen Patienten mit Lebererkrankung und Gesamtkohorte. Die Übertragbarkeit der von Tapper et al. gewonnenen Erkenntnisse bezüglich eines potenziellen Zusammenhangs zwischen S-ANT1 und Diabetes mellitus für eine typische Zirrhosepopulation ist demnach eingeschränkt.

Es existieren weitere Studien zum Einfluss von Komorbiditäten auf die Ergebnisse anderer MHE-Testungen. Beispielsweise untersuchten Lauridsen und Kollegen den Einfluss häufiger Komorbiditäten bei Leberzirrhose (Herzinsuffizienz NYHA II oder III, schwere Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, mittelgradige bis schwere COPD) auf die Ergebnisse des PSE-Syndrom-Tests und des Continuous-Reaction-Time (CRT)-Tests und verglichen sie mit den Ergebnissen von 15 gesunden Kontrollpersonen. Sie stellten u. a. fest, dass sich die Ergebnisse beider Tests bei Patienten mit T2DM nicht signifikant von denen gesunder Kontrollpersonen unterschieden. 2 von 15 Patienten mit T2DM erzielten im PSE-Syndrom-Test pathologische Werte im Sinne einer MHE (291). Einschränkend muss gesagt werden, dass die untersuchten Populationen keine Leberzirrhose aufwiesen und die Patientenzahlen sehr klein waren (jeweils 15 Patienten pro Komorbidität), weshalb die Übertragbarkeit und Aussagekraft eingeschränkt sind.

In einer von Goldbecker und Mitarbeitern publizierten Kohortenstudie mit 170 Transplantationskandidaten und 86 Kontrollen konnte gezeigt werden, dass von den untersuchten vier Testungen nur der Inhibitory-Control-Test (ICT) durch Diabetes mellitus signifikant beeinflusst wurde. Die Ergebnisse des PSE-Syndrom-Tests, der Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) und die kritische Flimmerfrequenzanalyse (CFF) wurden nicht signifikant beeinflusst (83). Zu beachten ist, dass es sich bei der Zirrhosepopulation um Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung handelte, die bereits auf eine Lebertransplantation warteten. Die Diabetes-Prävalenz lag mit 19,2 % unterhalb der

in der vorliegenden Arbeit ermittelten Prävalenz. Weiterhin schränken die z. T. differierenden klinischen Merkmale der Zirrhosekohorten die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein.

Kalaitzakis und Kollegen fanden einen positiven Zusammenhang zwischen der benötigten Zeit für den Number Connection Test A (Teil des PSE-Syndrom-Tests) und dem Vorliegen von T2DM (281). Bei der Interpretation der Studie muss jedoch berücksichtigt werden, dass der NCT-A allein nicht zur Diagnosestellung einer MHE validiert ist.

Bei den drei zuletzt genannten Studien muss allgemein beachtet werden, dass die untersuchten MHE-Tests andere kognitive Bereiche abbilden als S-ANT1. So erfasst der PSE-Syndrom-Test die Bereiche motorische Schnelligkeit und Genauigkeit, visuelle Wahrnehmung, visuell-räumliche Orientierung, visuelles Konstruieren und Aufmerksamkeit, jedoch nur in geringem Maße das Gedächtnis (57, 164). Mit dem CRT-Test und dem ICT werden vor allem die Bereiche Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit geprüft (169, 299). Der S-ANT1 ist dagegen ein semantischer Wortflüssigkeitstest und bildet neben Exekutivfunktionen wie strategische Handlungsplanung und Impulskontrolle vor allem Gedächtnisfunktionen ab. Somit sind die Ergebnisse nicht uneingeschränkt vergleichbar.

In der Gesamtschau ist festzustellen, dass die Datenlage zu diesem Thema heterogen ist und zudem Studien fehlen, die den Einfluss auf MHE-Testungen differenzierter nach dem Schweregrad der Diabeteserkrankung analysieren. Die wissenschaftliche Evidenz belegt, dass neben dem Patientenalter insbesondere die Dauer und der Schweregrad des Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle in der Entwicklung kognitiver Dysfunktionen spielen (32, 216, 217, 219, 221). Der Schweregrad des Diabetes wird insbesondere durch das Vorliegen von diabetischen Folgeerkrankungen definiert (207). In diesem Kontext haben zahlreiche Studien den Zusammenhang zwischen verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit und mikrovaskulären sowie makrovaskulären Folgeerkrankungen untersucht. So wurde in einer Längsschnittstudie an 29.961 Patienten mit T2DM bei Personen mit diabetischer Retinopathie ein um 42 % erhöhtes Demenzrisiko festgestellt (222). Darüber hinaus zeigte eine Metaanalyse, dass in 12 von 15 Studien die diabetische Retinopathie mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten von leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) zu Demenz assoziiert war (216). Andere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen diabetischer Nephropathie und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit T2DM (223–225). In einer Metaanalyse konnte weiterhin gezeigt werden, dass Personen mit T2DM und peripherer diabetischer Polyneuropathie (DPN) eine geringere mittlere kognitive Leistungsfähigkeit aufwiesen als Personen ohne DPN. Beeinträchtigungen lagen vor in den Dimensionen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit (226). Zusätzlich zu den oben genannten Komplikationen der diabetischen Mikroangiopathie erwiesen sich makrovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung

und periphere arterielle Verschlusskrankheit als unabhängige Risikofaktoren und Prädiktoren für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen bei Menschen mit Diabetes (232–234).

Die Projektion dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse auf unsere Ergebnisse führt zu folgenden Schlussfolgerungen: Unter der Annahme, dass T2DM einen Effekt auf das Ergebnis des S-ANT1 haben kann, war der Großteil der Diabetespatienten zum Zeitpunkt der Untersuchung mutmaßlich noch nicht an einem langjährigen und/oder folgenschweren T2DM erkrankt. Diese Hypothese konnte aufgrund der retrospektiven Analyse der Daten jedoch nicht überprüft werden und ist eine Limitation dieser Studie. Die alternative Annahme lautet dagegen, dass T2DM keinen Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis hat.

Bereits **durchgemachte Episoden einer OHE** haben sich in zahlreichen Studien als Risikofaktor für das Auftreten einer OHE bei Patienten mit Leberzirrhose erwiesen (22, 71, 79, 82, 83). Betrachtet man die Patientencharakteristika in der Gruppe der Zirrhosepatienten mit OHE vs. ohne OHE in der Vorgeschichte, so zeigt sich, dass Patienten mit OHE in der Vorgeschichte signifikant häufiger eine MHE aufwiesen als Patienten ohne OHE in der Vorgeschichte. Vergleicht man die Gruppen Diabetes vs. kein Diabetes, so war der Anteil der OHE-Patienten in der Diabetesgruppe zwar höher, aber nicht signifikant, sodass sich nach Ausschluss dieses möglichen Confounders keine Änderung im S ANT1-Ergebnis ergab (Kapitel 4.3.3).

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu zahlreichen Studien, die eine Assoziation zwischen T2DM und häufigen OHE-Episoden gefunden haben (34, 35, 87, 283–285). Eine der genannten Arbeiten erwies sich mit der vorliegenden als weitgehend vergleichbar: Jepsen et al. fanden in ihrer dänischen Follow-up-Studie an 862 dekompensierten Zirrhosepatienten, dass sowohl Diabetes mellitus als auch ein höheres Lebensalter mit der Entwicklung einer OHE assoziiert sind (35). Einschränkend muss gesagt werden, dass die Kohorte bereits eine weiter fortgeschrittene Lebererkrankung aufwies als unsere Kohorte. So befanden sich in dieser Studie die meisten Patienten im Child-Pugh-Stadium B und C, während unsere Kohorte in der Mehrheit ein Stadium A aufwies. Dies könnte das Auftreten von OHE maßgeblich beeinflusst haben (35). Eine Schwäche der Studie ist, dass der HbA1c und das Vorhandensein von Diabetesfolgeerkrankungen nicht erhoben wurden, sodass mit dieser Studie - ähnlich zu unserer Studie - keine differenzierten Aussagen über einen Zusammenhang von Diabetes-Erkrankungsstatus und OHE möglich sind.

Usmani et al. konnten in ihrer kürzlich veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie an 244 Patienten mit Leberzirrhose keinen direkten Zusammenhang zwischen T2DM und dem Auftreten einer schweren HE (Grad 3 und 4) feststellen, obwohl nur Patienten mit mindestens zehnjähriger Diabetesdauer eingeschlossen wurden (286). Das Patientenkollektiv ist im Vergleich mit der vorliegenden Studie jünger und weiblicher. Es wurden nur Patienten bis zu einem Alter von 60

Jahren eingeschlossen, um das Alter als *Confounder* zu eliminieren. Die Zirrhose-Ätiologien und auch die Schulbildung wurden in dieser Studie nicht berichtet. Weiterhin wurde nicht auf eine OHE-Grad 2 untersucht, die definitionsgemäß auch zur OHE gerechnet wird (13, 14). Ein Zusammenhang zwischen T2DM und OHE könnte in der Studie von Usmani et al. also maskiert sein.

Die Tatsache, dass die Diabetespatienten in der vorliegenden Studie nicht signifikant häufiger OHE-Episoden in der Anamnese aufwiesen, kann die These stützen, dass zum Untersuchungszeitpunkt mehrheitlich vermutlich kein schwerwiegender Diabetes vorgelegen hat.

Es bestand keine signifikante **Korrelation zwischen HbA1c und den S-ANT1-Ergebnissen** in der vorliegenden Studie. Der HbA1c ist eine spezielle Form des glykierten roten Blutfarbstoffs und sein Anteil am Gesamthämoglobin ist ein Maß für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen (308). Mehr als die Hälfte der Diabetespatienten in der Zirrhosekohorte zeigte pathologische HbA1c-Werte. Aus einem einzelnen HbA1c-Wert lassen sich jedoch keine Rückschlüsse auf den Schweregrad des Diabetes ziehen. Hierzu sind weitere Informationen erforderlich, z. B. zum HbA1c-Verlauf, zur Diabetesdauer, zur *Time-in-Range* (kontinuierliche Glukosemessung mittels subkutanen Sensors), zum Vorliegen von Diabetes-Folgeerkrankungen sowie zur aktuellen und früheren Therapie. Der HbA1c ist zudem von der Lebensdauer der Erythrozyten abhängig und kann bei verlängerter Erythrozytenlebensdauer (insbesondere bei Anämie) falsch hoch und bei verkürzter Erythrozytenlebensdauer (z.B. bei Blutverlust, Leberzirrhose, chronischer Niereninsuffizienz) falsch niedrig sein (309). Experten beurteilen die Nutzung des HbA1c zur Abschätzung der glykämischen Kontrolle bei Zirrhosepatienten deshalb kritisch (303). Aufgrund des Querschnittsdesign und der retrospektiven Datenanalyse war solch eine differenzierte Betrachtung des HbA1c nicht möglich. Zusammenfassend lag trotz des hohen Anteils an Patienten mit pathologischen HbA1c-Werten kein Zusammenhang mit S-ANT1-Ergebnissen vor, was sich jedoch aus den oben genannten Gründen nur schwer interpretieren lässt.

Studien, die einen Zusammenhang zwischen HbA1c und MHE-Diagnoseverfahren untersuchten, sind selten. 2020 konnten Labenz und Mitarbeiter in ihrer Follow-up-Studie nachweisen, dass eine schlechtere glykämische Kontrolle, definiert durch einen HbA1c-Wert  $\geq 6,5\%$  das Risiko einer CHE und OHE erhöhte, während es keinen signifikanten Zusammenhang bei HbA1c-Werten  $< 6,5\%$  gab (287). Die Autoren schlussfolgerten, dass es möglicherweise keinen Zusammenhang zwischen T2DM und MHE/CHE per se gibt, sondern dass die glykämische Kontrolle der relevante Modulator sein könnte.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die den Einfluss des HbA1c auf andere kognitive Tests, wie z. B. den Mini-Mental-Status-Test (MMST), analysiert haben. Der MMST ist ein Standardtest für die Demenzfrüherkennung, der unter anderem auch die Gedächtnisfunktion testet. Ogaki und Mitarbeiter wiesen in einer retrospektiven Querschnittsstudie an einem japanischen Kollektiv niedrigere kognitive Leistungen bei Patienten mit Parkinson-Krankheit nach, wenn Komplikationen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus und hohe HbA1c-Werte vorlagen (219). Eine prospektive Kohortenstudie an einem chinesischen Patientenkollektiv (1519 Patienten) fand heraus, dass bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes ein Baseline-HbA1c-Wert von  $\geq 8\%$  ein unabhängiger Faktor für kognitiven Verfall war und auch mit dem Schweregrad des kognitiven Abbaus korrelierte (220). Bei beiden Studien muss als Limitation die einzeitige HbA1c-Bestimmung genannt werden, die keine sichere Interpretierbarkeit hinsichtlich Schweregrads des Diabetes zulässt. Ding und Kollegen wiesen in ihrer longitudinalen Kohortenstudie an 222 chinesischen Patienten eine schlechtere kognitive Funktion bei Personen mit höherer Blutzuckervariabilität nach. Der Einfluss des HbA1c war dabei größer als der des Nüchternblutzuckers und des Rauchens (218).

Alle Studienkollektive unterschieden sich von unserer hinsichtlich der zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder kulturellem Hintergrund. Der MMST testet zudem andere kognitive Bereiche als der Animal-Naming-Test, daher sind die Ergebnisse nur bedingt mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

### **5.1.5 Diskriminationsfähigkeit des S-ANT1**

Die Diskriminationsfähigkeit des S-ANT1 zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne MHE gemäß PHES in der Gesamtkohorte von Patienten mit Leberzirrhose zeigte sich gut. Der mediane S-ANT1 von Patienten mit MHE lag bei 16 Tieren und von Nicht-MHE-Patienten bei 22 Tieren. Die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug 0,79. In einer Subanalyse zwischen Patienten mit Diabetes und ohne Diabetes mellitus gab es keinen signifikanten Unterschied in der Diskriminationsfähigkeit von S-ANT1. Der optimale S-ANT1-Cut-off zur Diskriminierung des Vorliegens einer MHE lag bei  $< 20$  Tieren mit einer Sensitivität von 72 % und einer Spezifität von 67 % (siehe Kapitel 4.4).

72 % der Patienten, denen mittels PHES eine MHE diagnostiziert wurde, erzielten auch pathologische Testergebnisse im S-ANT1. Die Sensitivität des S-ANT1 ist als mäßig bis gut einzustufen. 33 % aller Zirrhosepatienten, die einen normalen PHES erzielten, hatten pathologische Testergebnisse im S-ANT1. Die Spezifität ist als mäßig einzustufen. In der Validierungsstudie von Labenz et al. wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, wobei sich die Patientenkohorten überschneiden.

Rückblickend auf das Kapitel 5.1.3 könnte man die Ergebnisse so interpretieren: Da sich die S-ANT1- und PHES-Ergebnisse zwar zu einem Großteil, aber nicht komplett überschneiden, könnte die These, dass T2DM die Ergebnisse des PHES aber nicht die Ergebnisse des S-ANT1 beeinflusst, durchaus plausibel sein.

### 5.1.6 Variablen mit Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis

Die Auswahl der untersuchten Variablen erfolgte anhand von bereits bestehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie theoretisch-konzeptionellen Überlegungen hinsichtlich eines herleitbaren Einflusses auf S-ANT1. Es wurden fünf Variablen-Modelle erstellt (Kapitel 4.5). In der multiplen linearen Regressionsanalyse hatten Diabetes mellitus und HbA1c keinen Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis. Die einzigen Variablen, die unabhängig mit der Leistung im S-ANT1 in Verbindung gebracht werden konnten, waren MHE, Schulbildung und Alter (Modelle 1,4,5). In Modell 2 hatten MHE, Schulbildung < 10 Jahre und Alter  $\geq 65$  Jahre und in Modell 3 MHE und Schulbildung < 10 Jahre einen signifikanten Einfluss auf S-ANT1. Das Bestimmtheitsmaß und damit die Vorhersagekraft für S-ANT1 war am höchsten für Modell 1. Nach Ausschluss von Patienten mit OHE in der Vorgeschichte blieben die gleichen Parameter unabhängig mit der Leistung im S-ANT1 assoziiert. Zusätzlich zeigte die Variable Aszites in der Vorgeschichte einen signifikanten Einfluss auf S-ANT1 (siehe Kapitel 4.5.2).

In der **multiplen linearen Regressionsanalyse** von Modell 1 zeigte MHE den größten (absoluten) standardisierten Koeffizienten und damit den stärksten Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis, gefolgt von der Schulbildung und vom Alter. Aufgrund der negativen Vorzeichen der Koeffizienten ergeben sich für MHE und Alter negative lineare Zusammenhänge. Die MHE hat hierbei einen unstandardisierten Regressionskoeffizienten (B) von -4,97. Dies ist folgendermaßen zu interpretieren: Bei Vorliegen einer MHE fällt das Ergebnis von S-ANT1 um etwa 5 Punkte niedriger aus als ohne MHE. Für die Schulbildung (B = 0,59) gilt: Pro Jahr mehr Schulbildung steigt der S-ANT1 um circa 0,6 Punkte. Und schließlich: Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr (B = -0,08) sinkt S-ANT1 um etwa 0,1 Punkte. Das Bestimmtheitsmaß (korrigiertes  $R^2$ ) beträgt für dieses Modell 0,252, d.h. 25,2 % der Streuung (Varianz) von S-ANT1 werden durch das Modell, d.h. die signifikanten Variablen, erklärt. Die anderen Modelle zeigten ähnliche Zusammenhänge.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit dem wissenschaftlichen Kenntnisstand (22, 25, 26, 28, 71, 310). Qu und Kollegen fanden einen signifikanten Einfluss der Variablen MHE (ermittelt durch PHES), Alter, Schuljahre und Ammoniak auf das S-ANT1 Ergebnis (26). In dieser Studie wurde derselbe S-ANT1-Schwellenwert von < 20 Tieren verwendet und die Patientencharakteristika waren ähnlich wie in der vorliegenden Studie. Einschränkend muss

gesagt werden, dass sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Verteilung der zugrundeliegenden Ätiologien deutlich unterschieden. Nahezu 80 % der Patienten in der Studie von Qu et al. hatten eine virale Genese der Leberzirrhose, während diese Ätiologie in dem vorliegenden Zirrhose-Kollektiv nur 16,5 % ausmachte. Im Ergebnis zeigte sich jedoch – wie auch in vorliegenden Studie – kein Einfluss der Ätiologie und auch kein Einfluss des Schweregrades der Leberzirrhose auf das S-ANT1-Ergebnis (26). Treviño und Kollegen fanden in ihrem mexikanischen Kollektiv als signifikante Einflussvariablen die Schulbildung und MHE gemessen am PHES. In dieser Studie lag der Schwellenwert von S-ANT1 für den Nachweis von MHE bei  $< 16$  genannten Tieren (23). Die Studienkohorte unterschied sich von unserer in der Anzahl der Schuljahre (10 vs. 8 Jahre). Zudem war die Zirrhosekohorte mit nur 65 Patienten klein und die Aussagekraft dadurch eingeschränkt. Auch Miwa und Kollegen fanden in ihrer Untersuchung zum Zusammenhang zwischen S-ANT1, Stürzen und sturzbedingten Frakturen, dass Alter und Schulbildung einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis im Animal Naming Test bei Patienten mit Leberzirrhose haben (25).

Interessant ist, dass weder das Vorliegen eines Diabetes mellitus noch ein  $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$  in den multivariablen Regressionsanalysen Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis hatten. Damit ist dieses Ergebnis kongruent zu den Ergebnissen in Kapitel 4.3.2. Es existieren nur sehr wenige Studien, die sich diesem Thema widmeten. In der Studie von Tapper und Kollegen an 6661 Patienten in den USA zeigte Diabetes mellitus, im Gegensatz zu unserem Ergebnis, einen Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis (28). Wie jedoch bereits ausführlich in Kapitel 5.1.4 dargelegt, sind die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen demografischen und klinischen Charakteristika der US-amerikanischen Studienpopulation nicht 1:1 mit unserer Zirrhosepopulation vergleichbar.

Unser Ergebnis lässt sich nicht auf die Grundgesamtheit aller Patienten mit Leberzirrhose anwenden, da es sich bei unserer Stichprobe nicht um eine reine Zufallsstichprobe handelt. Die Auswahl der Patienten erfolgte selektiv, konsekutiv und unizentrisch. Die Analyse unseres Patientenkollektivs erbrachte jedoch Übereinstimmung zu anderen typischen Krankenhaus-Zirrhose-Kollektiven, sodass man für diese Teilgrundgesamtheit sagen kann, dass der Animal Naming Test vom gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus nicht beeinflusst wird.

Zu beachten ist weiterhin, dass die gefundenen signifikanten Prädiktoren zusammen nur etwas mehr als 25 % der Varianz der Ergebnisse von S-ANT1 erklären. Es ist also wahrscheinlich, dass andere Variablen existieren, die einen relevanten Einfluss auf S-ANT1 haben, die aber nicht in unseren Modellen enthalten sind.

**OHE in der Vorgeschichte** zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das S-ANT1 Ergebnis in multivariablen Analysen. In den Untersuchungen zu den Patientencharakteristika zeigte sich, dass sich OHE-Patienten vom Alter nicht von den Patienten unterschieden, die bisher keine

OHE hatten. Die Anzahl der Schuljahre war nur minimal niedriger, dagegen zeigten sich Aszites bei Untersuchung und MHE deutlich häufiger und der MELD-Score höher als bei Patienten ohne OHE in der Vorgeschichte (siehe Kapitel 4.3.3). Der Wegfall der OHE-Patienten aus dem Zirrhosekollektiv bewirkte, dass das Alter mehr Gewichtung bekam und zusätzlich Aszites in der Vorgeschichte einen Einfluss auf S-ANT1 hatte. Dies könnte wie folgt interpretiert werden: Nach Wegfall der OHE-Patienten waren die verbleibenden Zirrhosepatienten möglicherweise „gesünder“, sodass eine Komplikation wie Aszites oder ein höheres Alter mehr Einfluss auf S-ANT1 hatten.

Unsere Ergebnisse sprechen insgesamt dafür, dass stattgehabte OHE-Episoden keinen signifikanten Einfluss auf S-ANT1 haben.

### **5.1.7 Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse zwischen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollen**

Die Analysen hinsichtlich der S-ANT1-Ergebnisse ergaben hochsignifikante Unterschiede für die Gruppenanalysen „Zirrhose mit MHE“ und „Zirrhose ohne MHE“ sowie für „Zirrhose mit MHE“ und „gesunde Kontrollen“. Signifikante Unterschiede bestanden weiterhin zwischen den Gruppen „Diabetisches Fußsyndrom“ und „gesunde Kontrollen“. Keine signifikanten Unterschiede lagen vor zwischen den Gruppen „gesunde Kontrollen“ und „Zirrhose ohne MHE“, zwischen „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose ohne MHE“ sowie zwischen „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Zirrhose mit MHE“. Bemerkenswert ist, dass 8 von 14 Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (DFS) den S-ANT1-Cut-off von 20 Tieren unterschritten. Der Median lag bei 18 (IQR 16; 24) genannten Tieren.

In der Analyse auf **Patientencharakteristika** zwischen den Gruppen lag lediglich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung vor. Alter und Schuljahre waren als mögliche Einflussfaktoren zwischen den Gruppen vergleichbar. Weitere Variablen wurden nicht überprüft, da in der Regressionsanalyse keine weiteren Variablen Einfluss auf das S-ANT1-Ergebnis zeigten. Demzufolge bestand für die Gruppen weitestgehende Vergleichbarkeit. Weiterhin wurde durch die Ausschlusskriterien sichergestellt, dass in der DFS-Gruppe keine Komorbiditäten wie das Vorliegen von Demenz, Trauma, Schlaganfall, Alkoholabusus etc. vorliegen, um die gefundenen Effekte interpretierbar zu machen.

Die hochgradig signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Leberzirrhose mit MHE und Leberzirrhose ohne MHE sowie zwischen gesunden Kontrollen und Leberzirrhose mit MHE zeigen, dass der Animal Naming Test ein sensibles Instrumentarium zur Diagnostik auf MHE bei Zirrhosepatienten ist (2, 22–24, 26, 27).

Sowohl der signifikante Gruppenunterschied zwischen „Gesunden Kontrollen“ und „Diabetischem Fußsyndrom“ als auch die nicht signifikanten Unterschiede zwischen

„Diabetischem Fußsyndrom“ und Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne MHE deuten darauf hin, dass bei den Patienten mit diabetischem Fußsyndrom kognitive Leistungsminderungen vorlagen, die durch den Animal Naming Test erfasst wurden und die nicht durch eine hepatische Ursache erklärt werden können.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Studien, die einen Zusammenhang zwischen diabetischem Fußsyndrom und kognitiver Leistung untersuchten. Es existiert eine breite Evidenz, dass mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen mit einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sind (216, 223, 224, 226, 232, 233). Das DFS ist eine schwerwiegende Folgeerkrankung des Diabetes und mit einer hohen Sterblichkeitsrate von bis zu 50 % assoziiert (227, 228). Neuropathie, Gefäßerkrankungen und eine verminderte Gelenkbeweglichkeit sind wichtige Faktoren, die zur Entwicklung des DFS beitragen (311). Eine Studie von Sela und Kollegen konnte zeigen, dass Personen mit DFS in allen getesteten kognitiven Bereichen signifikant schlechtere Leistungen aufwiesen als Personen mit T2DM ohne diese Komplikation (229). Tuttolomondo und Mitarbeiter berichteten ebenfalls, dass Personen mit DFS niedrigere Durchschnittswerte im MMST aufwiesen als Personen mit T2DM ohne diese Komplikation (230). Brognara et al. stellten fest, dass Hautveränderungen und Fußbeschwerden bei Diabetespatienten im Alter von 65 Jahren und älter assoziiert waren mit niedrigeren kognitiven Funktionswerten, psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Funktionen (231). Im Gegensatz dazu fanden Siru und Mitarbeiter auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildung, Diabetesdauer und Spontanblutzucker keine Unterschiede in den Kognitionstestungen (MMST und Montreal Cognitive Assessment) zwischen Diabetespatienten mit DFS und ohne DFS (312). Bei den genannten Studien ist zu beachten, dass die Kognitionstestungen zum Teil andere kognitive Leistungen abbilden als der Animal-Naming-Test. Der MMST beispielsweise testet die räumliche Orientierung, das Gedächtnis, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit, das Rechnen und die Sprache, während der Animal Naming Test als semantischer Wortflüssigkeitstest neben dem Gedächtnis vor allem exekutive Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, strategische Handlungsplanung und Impulskontrolle untersucht. Somit sind die Ergebnisse nicht vollständig vergleichbar.

Insgesamt ergeben sich aus dieser Analyse zwei wesentliche Erkenntnisse: Erstens hatte ein folgenschwerer Diabetes mellitus einen Einfluss auf das Testergebnis, d.h. S-ANT1 ist kein hochspezifisches Screening-/Diagnostiktool für MHE. Eine sorgfältige Abwägung konkurrierender Ätiologien ist bei der Interpretation des S-ANT1-Ergebnisses demzufolge essenziell. Daraus ergibt sich die zweite Erkenntnis: Bei Patienten mit folgenschwerem Diabetes mellitus (Vorliegen von mikro-/ makrovaskulären Komplikationen) sollte der Animal Naming Test nur mit Vorsicht interpretiert werden, da es zu falsch positiven MHE-Diagnosen kommen kann. Für diese Patienten werden andere, spezifischere Testmethoden für MHE empfohlen, wie z. B. der PSE-Syndrom-Test.

## 5.2 Limitationen und Ausblick

### 5.2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der die Daten der Zirrhosegruppe und der gesunden Kontrollen retrospektiv im Hinblick auf die neue Forschungsfrage analysiert wurden. Die Daten der Patienten mit diabetischem Fußsyndrom wurden neu erhoben, hier handelt es sich um eine Primäranalyse von Querschnittsdaten.

Über Querschnittsstudien lässt sich allgemein sagen, dass sie keine Informationen über zeitliche Entwicklungsverläufe geben und auch keine Aussagen über kausale Zusammenhänge zulassen (313). Da der Großteil der Primärdaten des Zirrhosekollektivs aus den Jahren 2017 bis 2021 stammen, werden die Veränderungen der letzten drei Jahre auf gesellschaftlicher und politischer Ebene in unserem Kollektiv möglicherweise nicht abgebildet. Insbesondere die Covid-Pandemie sowie die zunehmende Flüchtlings-Immigration können epidemiologische Aspekte des Erkrankungsbilds der Leberzirrhose in Deutschland verändert haben. Über kausale Zusammenhänge können, wenn überhaupt, nur Vermutungen angestellt werden, die es in longitudinalen Studien (z. B. Kohortenstudien) zu verifizieren gilt.

Ein Nachteil von Sekundäranalysen ist, dass Reliabilität und Validität der angewandten Messmethoden nicht überprüft werden können. Diese Angaben müssen aus den Primärarbeiten übernommen werden (hierzu mehr im Kapitel 5.2.2).

Unsere Stichprobenwahl erfolgte selektiv, konsekutiv und unizentrisch. Da nicht alle Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland/Mainz die gleiche Chance hatten, in unsere Studie aufgenommen zu werden, ist es wahrscheinlich, dass das Auswahlverfahren zu einem Selektionsbias geführt hat. Unsere Ergebnisse sind in der Konsequenz nur auf die Zirrhosepatienten eines deutschen universitären Leberzirrhosezentrums übertragbar.

Die vielfältigen Ausschlusskriterien sind eine Stärke unserer Arbeit, da sie viele Differentialdiagnosen einer minimalen hepatischen Enzephalopathie beinhalten und so die Interpretierbarkeit der Testergebnisse möglich machten. Einschränkend muss gesagt werden, dass nicht alle Differentialdiagnosen berücksichtigt werden konnten (z. B. Thiaminmangel, MCI). Weiterhin war nicht auszuschließen, dass milde neurologische Beeinträchtigungen beispielsweise auf Basis eines Traumas, vorgelegen haben (2).

Unsere Studienpopulationen setzten sich aus Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollen zusammen. Für das DFS konnte in anderen Studien bereits ein erhöhtes Risiko für kognitive Dysfunktion nachgewiesen werden (221, 229–231). Interessant wäre für zukünftige Arbeiten, die Risikostratifizierung anhand weiterer Variablen vorzunehmen. Beispielsweise konnte auch für andere diabetische Folgeerkrankungen eine Assoziation zu kognitiver Dysfunktion nachgewiesen werden, wie z. B. für die diabetische Retinopathie (216, 233). Um den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen Rechnung zu tragen, wäre insbesondere eine Risikostratifizierung von

Zirrhosepatienten mit Diabetes auf Basis der neuen Clustereinteilung interessant. In aktuellen Publikationen erhöhte das Vorliegen einer schweren Insulinresistenz (SIRD) bei Diabetespatienten das Risiko für MASLD-assoziierte Fibrose und andere Diabetesfolgekrankheiten (208, 209). Da weltweit die Prävalenzen der MASLD-Zirrhose steigen (5, 245) wäre ein Einfluss auf S-ANT1-Ergebnisse insbesondere vom Vorliegen eines SIRD denkbar. Eine weitere interessante Variable ist die *Time-in-Range* (bestimmt durch kontinuierliche Glukosemessung). Sie könnte Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes hinsichtlich der glykämischen Kontrolle möglicherweise besser charakterisieren als der HbA1c, da er aufgrund von Begleiterkrankungen wie Anämie und Niereninsuffizienz häufig verzerrt ist (303).

Die Fallzahl unserer Studienpopulation zeigte sich für die Zirrhose-Gruppe mit 248 Patienten im Vergleich zu anderen explorativen Studien adäquat. Bei den Analysen zu Gruppenunterschieden zwischen Patienten mit Leberzirrhose (n = 127), diabetischem Fußsyndrom (n = 14) und gesunden Kontrollen (n = 13) zeigten sich nach Altersadjustierung insbesondere in den Vergleichsgruppen kleine Stichprobengrößen. Messfehler bzw. Messungenauigkeiten und Ausreißer fallen bei kleinen Populationen deutlich stärker ins Gewicht. Darüber hinaus wirken sich Störvariablen in kleinen Populationen stärker auf die Ergebnisse aus als in großen Populationen (z. B. depressive Störung, Prüfungsangst, hohe oder niedrige intrinsische Motivation) (314). Daher ist es nicht ausgeschlossen, dass die kleinen Stichprobengrößen der Gruppen mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Kontrollen zu einem Fehler erster Art (Alpha-Fehler) geführt haben könnten und die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wurde. Um die Qualität unserer Studienergebnisse zu validieren, sind deshalb in Zukunft Studien mit größeren Stichproben erforderlich.

## 5.2.2 Ausführung der Testungen

Um eine angemessene Reliabilität der gewonnenen Ergebnisse zu erzielen, wurden der PSE-Syndrom-Test und der S-ANT1 jeweils nach Protokoll von in diesen Untersuchungen geschultem Personal durchgeführt. Hierdurch konnte auch ein hohes Maß an Objektivität erreicht werden (2–4). Aufgrund der retrospektiven Analyse sind Fehler bei Messung bzw. Auswertung (z.B. Zählung mehrfach oder falsch genannter Tiere) sowie Fehler bei der Datenübertragung jedoch nicht überprüfbar und somit nicht auszuschließen. Darüber hinaus sind zufällige Fehler möglich (z. B. durch intraindividuelle Messschwankungen aufgrund von Tagesform, Aufregung etc.). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch „soziale Erwünschtheit“ ist bei der Angabe der absolvierten Schuljahre, bei der Frage nach kritischem Alkoholkonsum und bei der Angabe der Genese der Leberzirrhose denkbar.

Der PSE-Syndrom-Test wird in Deutschland und vielen anderen Ländern als Goldstandard zur Diagnosesicherung einer MHE eingesetzt, da er als objektiv, valide und reliabel gilt (14). Auch der Animal-Naming-Test hat sich in vielen Studien als zuverlässige Screening-Methode für

das Vorliegen einer MHE erwiesen mit geringen tagesabhängigen Schwankungen (22–24, 26, 29, 30). Insgesamt wird die Reliabilität der verwendeten Messverfahren als hoch bewertet.

Um eine hohe Validität zu erzielen, wurden Komorbiditäten/Begleitumstände mit Einfluss auf die Kognition (Demenz, stattgehabter Schlaganfall, höhergradige Hyponatriämie, Opioidaufnahme, etc.) ausgeschlossen. Sie hätten die Interpretierbarkeit der Ergebnisse erheblich eingeschränkt (64, 65, 141, 291). Daher bildeten die vielfältigen Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie die Basis von validen Messungen. Obwohl Patienten mit relevanten neurologischen Diagnosen ausgeschlossen wurden und eine neurologische Basisuntersuchung durchgeführt wurde, konnten frühe Formen der Demenz (MCI) oder eine leichte traumatische Hirnschädigung jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden (2).

Um Eindimensionalität zu vermeiden, wurden multivariable Regressionsanalysen durchgeführt. Dazu wurden im Vorfeld einerseits bereits vorhandene wissenschaftliche Erkenntnisse zum Thema einbezogen, andererseits theoretisch-konzeptionelle Überlegungen angestellt. Jedoch konnten nicht alle Variablen mit Einfluss auf S-ANT1 in unserer Studie berücksichtigt werden. Dafür spricht, dass das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) mit 0,252 vergleichsweise niedrig ist.

S-ANT1 erreichte bei einem Cut-off von 20 Tieren eine gute Sensitivität (72 %) und eine mäßige Spezifität (67 %). S-ANT1 bildet Teilbereiche einer MHE ab, die auch durch andere Erkrankungen beeinträchtigt sein können (Gedächtnis, exekutive Funktionen). Hierzu passend wiesen 8 von 14 Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (ohne Leberzirrhose) bei einem Cut-off von 20 Tieren pathologische Werte im S-ANT1 auf.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Validität der S-ANT1-Ergebnisse hinsichtlich der Leistungen in den kognitiven Bereichen Gedächtnis und Exekutivfunktionen hoch ist. Um jedoch Störungen in diesen Bereichen einer MHE zuordnen zu können, sind differentialdiagnostische Überlegungen im Vorfeld unerlässlich.

### **5.2.3 Analyse**

Die Bestimmtheitsmaße der Regressionsmodelle zeigten sich mit maximal 0,252 vergleichsweise niedrig, da die Variablenmodelle mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht alle notwendigen Prädiktoren enthalten. Nichtuntersuchte Merkmale wie z. B. Thiaminmangel, Unter-/Mangelernährung, Intelligenzquotient, Depression und langjähriger Nikotinkonsum könnten Einfluss auf das Ergebnis des S-ANT1 gehabt haben. Für Nikotinabusus konnten Tapper und Kollegen bereits einen signifikanten Einfluss auf S-ANT1 nachweisen (28).

Für die gruppenübergreifende Vergleichsanalyse der S-ANT1-Ergebnisse mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) ist kritisch anzumerken, dass die Fallzahlen in den Gruppen „Diabetisches Fußsyndrom“ und „Gesunde Kontrollen“ mit 14 bzw. 13 Probanden sehr klein waren. Die Gruppe „Gesunde Kontrollen“ wurde zwecks Vergleichbarkeit

altersadjustiert, wodurch sich die Gruppengröße von 37 auf 13 Probanden reduzierte. Hinsichtlich der Patientencharakteristika zeigten die Gruppen keine Unterschiede in Schulbildung und Alter, jedoch war der Anteil an Männern in der DFS-Gruppe signifikant höher als in den anderen Gruppen. Da Tiere keine geschlechtsstereotype Bindung haben, gilt das Geschlecht hier nicht als einflussnehmende Variable. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass es andere Störvariablen gab, die sich aufgrund der geringen Fallzahlen in beiden Gruppen zu stark ausgewirkt haben. Die Validität dieser Ergebnisse für Patienten mit DFS gilt es deshalb in zukünftigen Studien mit größeren Fallzahlen zu überprüfen.

## 6 Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen und die von ihr ausgehende Belastung der Gesundheitssysteme hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen (5). Eine der wichtigsten Komplikationen der Leberzirrhose ist die hepatische Enzephalopathie (HE). Sie umfasst ein breites Spektrum sehr variabel auftretender intellektueller, emotionaler, kognitiver, psychischer und motorischer Störungen bis hin zum Koma (13). Bereits die geringste Ausprägung der HE – die sogenannte minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) – beeinträchtigt die Lebensqualität auf vielfältige Weise (15) und Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass sie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (18–20). Die frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung der MHE kann folglich dazu beitragen, die Krankheitslast der betroffenen Personen zu reduzieren (16).

Die Pathogenese der HE ist komplex und Differentialdiagnosen bzw. komorbide Störungen, welche die Kognition beeinflussen, erschweren die korrekte Diagnosestellung. (89, 125, 126). Zudem sind die zur Diagnostik einer MHE notwendigen Standardverfahren aufwendig und kostenintensiv. Dies führt dazu, dass sie häufig nur an Zirrrosezentren zum Einsatz kommen, weshalb die MHE häufig unterdiagnostiziert ist (21). Ein relativ neues, einfaches und kostenloses Screeningverfahren der Frühstadien wurde 2017 durch eine italienische Arbeitsgruppe vorgestellt, der sogenannte Animal Naming Test (S-ANT1) (22). Er wurde mittlerweile in Deutschland und anderen Ländern validiert und hat sich als effiziente Methode in der Diagnostik der MHE etabliert (2, 23, 24, 26, 27, 30).

Nach aktueller Datenlage existieren nur wenige Studien, die untersuchten, ob die Ergebnisse des S-ANT1 durch Komorbiditäten beeinträchtigt werden können. Ein besonderes Augenmerk gilt dem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), der mit einer Prävalenz von rund 30 % eine der häufigsten Begleiterkrankungen der Leberzirrhose darstellt (31). In den kommenden Jahren wird ein weiterer Anstieg der mit Diabetes assoziierten steatotischen Lebererkrankungen (MASLD, MASH, MASLD-Zirrrose, MASLD-HCC) erwartet. Da Diabetes mellitus mit Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert ist (32, 217, 219, 221), ist das Verständnis über die Zusammenhänge mit HE-Testungen unabdingbar. Die vorliegende Arbeit setzte sich daher zum Ziel, einen potenziellen Einfluss von T2DM auf das Ergebnis des S-ANT1 zu überprüfen.

Zu diesem Zweck wurden die Daten von 248 Studienteilnehmern mit Leberzirrhose, die im Zeitraum von 2017 bis 2023 im Zirrrosezentrum der Unimedizin Mainz behandelt wurden, analysiert. Hierzu erfolgte die Stratifizierung in verschiedene Gruppen anhand des MHE-Status (gemäß des psychometrischen hepatischen Enzephalopathie-Scores, PHES) sowie des Vorliegens eines Diabetes mellitus Typ 2. Weiterhin erfolgte eine multivariable Regressionsanalyse der Gesamtkohorte der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose. In einer weiteren Untersuchung wurden die S-ANT1-Ergebnisse der Zirrrosepatienten verglichen

mit denjenigen von 14 Patienten mit diabetischem Fußsyndrom ohne Leberzirrhose und 37 gesunden Kontrollen. Die Gruppen wurden zuvor altersadjustiert.

Es zeigte sich, dass in der Zirrhosekohorte ein komorbider T2DM zwar mit dem Ergebnis des PHES, nicht aber mit dem Ergebnis des S-ANT1 assoziiert war. Es ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation mit dem HbA1c. Die einzigen Variablen, die unabhängig mit dem S-ANT1-Ergebnis assoziiert waren, sind MHE, Alter und Schulbildung. Bereits durchgemachte höhergradige hepatische Enzephalopathien hatten keinen Effekt auf die Ergebnisse. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass Personen mit diabetischem Fußsyndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant schlechter abschnitten im S-ANT1 und sogar mehrheitlich pathologische Werte erreichten.

Aus diesen Ergebnissen schlussfolgernd kann S-ANT1 bei Patienten mit Leberzirrhose und T2DM zum Screening bzw. Diagnostik auf eine MHE eingesetzt werden insofern keine diabetesassoziierten Folgeerkrankungen als Ausdruck eines schweren Diabetesleiden vorliegen. Bei diesen Patienten sollte der Test nur mit Vorsicht interpretiert werden und ein zusätzliches validiertes Diagnostikverfahren zum Einsatz kommen.

Als Limitationen sind das Querschnittsdesign sowie die fehlende Charakterisierung der Diabetespatienten in der Zirrhosekohorte bezüglich des Vorliegens von diabetischen Folgekrankheiten und der Erkrankungsdauer zu nennen. Darüber hinaus schränken in der Vergleichsuntersuchung die kleinen Studienkohorten von Personen mit diabetischem Fußsyndrom und gesunden Probanden die Interpretierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse ein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie wertvolle Erkenntnisse zur Anwendbarkeit des S-ANT1 bei Personen mit der häufigen Komorbidität Diabetes mellitus Typ 2 lieferte. Die Validität der gewonnenen Ergebnisse muss zukünftig in multizentrischen Studien mit longitudinalem Design und größeren Fallzahlen überprüft werden.

## 7 Literatur

1. Zipprich A, Ripoll C. Leberzirrhose. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146(10):684–97. doi: 10.1055/a-1218-9159.
2. Labenz C, Beul L, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF et al. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med* 2019; 60:96–100. doi: 10.1016/j.ejim.2018.08.008.
3. Kaps L, Hildebrand K, Nagel M, Michel M, Kremer WM, Hilscher M et al. Validation of EncephalApp\_Stroop as screening tool for the detection of minimal hepatic encephalopathy in German patients with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46(4):101873. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101873.
4. Labenz C. Prediction of Post-TIPS Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis | *ClinicalTrials.gov*; 2024 [Stand: 12.10.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05466669?id=NCT05466669&rank=1>.
5. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(3):245–66. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
6. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; 403(10440):2100–32. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
7. 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* 2002; 35(3):716–21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250.
8. Sticker G. Hippocrates, *Der Volkskrankheiten erstes und drittes Buch (Um d. Jahr 434 - 430 v. Chr.): Aus dem Griechischen übersetzt, eingeleitet und erläutert. Unveränd. Nachdr. [d. Ausg.] Leipzig, J. A. Barth, 1923. Leipzig: Zentralantiquariat d. DDR; 1968. (Klassiker der MedizinBd. 28).*
9. Dooley JS. Dame Sheila Sherlock: (1918-2001); *Leben und Werk. Freiburg: Falk Foundation; 2004.*

10. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51(5):1675–82. doi: 10.1002/hep.23500.
11. Tapper EB, Aberasturi D, Zhao Z, Hsu C-Y, Parikh ND. Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohorts of patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(12):1397–405. doi: 10.1111/apt.15749.
12. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1):11–6. doi: 10.1007/s40265-018-1019-y.
13. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Z Gastroenterol* 2019; 57(5):611–80. doi: 10.1055/a-0873-4658.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022; 77(3):807–24. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
15. Labenz C, Baron JS, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF et al. Prospective evaluation of the impact of covert hepatic encephalopathy on quality of life and sleep in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(3):313–21. doi: 10.1111/apt.14824.
16. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2018; 24(48):5446–53. doi: 10.3748/wjg.v24.i48.5446.
17. Ampuero J, Simón M, Montoliú C, Jover R, Serra MÁ, Córdoba J et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149(6):1483–9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.067.
18. Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(3):718–25. doi: 10.1111/jgh.13917.
19. Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, Gioia S, Nielsen EJ, Danneberg S et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with a higher risk of overt hepatic encephalopathy and poorer survival. *Journal of Internal Medicine* 2024; 295(3):331–45. doi: 10.1111/joim.13747.
20. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased

- risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(11):1757–63. doi: 10.1038/ajg.2014.264.
21. Labenz C, Adarkwah CC, Wörns M-A, Miehlke S, Hofmann WP, Buggisch P et al. Management der hepatischen Enzephalopathie in Deutschland: eine Umfrage unter Gastroenterologen und Allgemeinmedizinern. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2020; 58(1):49–56. doi: 10.1055/a-1010-6974.
  22. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, Rui M de et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017; 66(1):198–208. doi: 10.1002/hep.29146.
  23. Treviño JFO, Kuljacha-Gastélum AL, Tovar-Durán A, Wade-Isidro ME. Stroop test, Quickstrop, and the 1-min animal naming test for minimal hepatic encephalopathy diagnosis: A multicenter study in Mexico. *Ann Hepatol* 2024:101531. doi: 10.1016/j.aohep.2024.101531.
  24. Huang C-H, Yu T-Y, Tseng W-EJ, Huang Y-T, Chang S-H, Hsieh S-Y et al. Animal naming test is a simple and valid tool for detecting covert hepatic encephalopathy and predicting outcomes in Chinese-speaking regions: a preliminary study. *Ann Med* 2023; 55(1):2236013. doi: 10.1080/07853890.2023.2236013.
  25. Miwa T, Hanai T, Hirata S, Nishimura K, Unome S, Nakahata Y et al. Animal naming test stratifies the risk of falls and fall-related fractures in patients with cirrhosis. *Sci Rep* 2024; 14(1):4307. doi: 10.1038/s41598-024-54951-8.
  26. Qu Y, Li T, Lin C, Liu F, Wu S, Wang L et al. Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45(5):101729. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101729.
  27. Agarwal A, Taneja S, Chopra M, Duseja A, Dhiman RK. Animal Naming Test - a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. *Clin Exp Hepatol* 2020; 6(2):116–24. doi: 10.5114/ceh.2019.95105.
  28. Tapper EB, Kenney B, Nikirk S, Levine DA, Waljee AK. Animal Naming Test Is Associated With Poor Patient-Reported Outcomes and Frailty in People With and Without Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2022; 13(1):e00447. doi: 10.14309/ctg.0000000000000447.
  29. Ehrenbauer AF, Schneider H, Stockhoff L, Tiede A, Lorenz C, Dirks M et al. Predicting overt hepatic encephalopathy after TIPS: Value of three minimal hepatic encephalopathy tests. *JHEP Rep* 2023; 5(9):100829. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100829.

30. Thanapirom K, Wongwandee M, Suksawatamnuay S, Thaimai P, Siripon N, Makhasen W et al. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Thai Cirrhotic Patients. *J Clin Med* 2023; 12(2). doi: 10.3390/jcm12020519.
31. Lee WG, Wells CI, McCall JL, Murphy R, Plank LD. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35(6):e3157. doi: 10.1002/dmrr.3157.
32. Antal B, McMahon LP, Sultan SF, Lithen A, Wexler DJ, Dickerson B et al. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *Elife* 2022; 11. doi: 10.7554/eLife.73138.
33. Xue M, Xu W, Ou Y-N, Cao X-P, Tan M-S, Tan L et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019; 55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944.
34. Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, Mushtaq K, Riaz IB, Shahzad A et al. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *Journal of Diabetes* 2013; 5(4):449–55. doi: 10.1111/1753-0407.12067.
35. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *J Hepatol* 2015; 63(5):1133–8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.007.
36. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
37. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, Singh S, Murad MH, Loomba R. Global Prevalence of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2024. doi: 10.1016/j.cgh.2024.08.020.
38. Gundling F, Rathmayer M, Koller L, Wilke M, Kircheis G, Wedemeyer H et al. Mortalität und ökonomische Auswirkungen der hepatischen Enzephalopathie bei Leberzirrhose in deutschen Krankenhäusern auf der Basis von G-DRG-Kostendaten. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2020; 58(4):323–31. doi: 10.1055/a-1068-3138.
39. Gu W, Hortlik H, Erasmus H-P, 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). *Lancet Reg Health Eur* 2022; 12:100240. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100240.

40. Hagström H, Lindfors A, Holmer M, Bengtsson B, Björkström K, Hegmar H et al. Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56(6):727–32. doi: 10.1080/00365521.2021.1912167.
41. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398(10308):1359–76. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
42. Solà E, Ginès P. Challenges and Management of Liver Cirrhosis: Pathophysiology of Renal Dysfunction in Cirrhosis. *Digestive Diseases* 2015; 33(4):534–8. doi: 10.1159/000375344.
43. Mangas-Losada A, García-García R, Urios A, Escudero-García D, Tosca J, Giner-Durán R et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with expansion and activation of CD4+CD28-, Th22 and Tfh and B lymphocytes. *Sci Rep* 2017; 7(1):6683. doi: 10.1038/s41598-017-05938-1.
44. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49(6):1877–87. doi: 10.1002/hep.22848.
45. Shah A, Shanahan E, Macdonald GA, Fletcher L, Ghasemi P, Morrison M et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2017; 37(4):388–400. doi: 10.1055/s-0037-1608832.
46. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1):26–42. doi: 10.1055/s-2008-1040319.
47. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70(1):172–93. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
48. Updated S2k Clinical Practice Guideline on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) issued by the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - April 2022 - AWMF Registration No.: 021-025. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2022; 60(9):e733-e801. doi: 10.1055/a-1880-2388.
49. Tsois A, Marlar CA. StatPearls: Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. Treasure Island (FL); 2024.
50. 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* 2001; 33(2):464–70. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.

51. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie. MELD-Score und Leberallokation; NaN [Stand: 19.10.2024]. Verfügbar unter: <https://www.unimedizin-mainz.de/avtc/patienten/informationen-zur-transplantation/lebertransplantation/meld-score-und-leberallokation.html>.
52. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2):406–60. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
53. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390(6):497–509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000.
54. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease. FDA Fri, 09.08.2024 [Stand: 17.10.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>.
55. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: A nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008; 48(1):214–20. doi: 10.1002/hep.22341.
56. 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* 2014; 60(2):715–35. doi: 10.1002/hep.27210.
57. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34(5):768–73. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00026-5.
58. Ridders L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75(3):462–9.
59. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(2):337–41. doi: 10.1038/jcbfm.1991.67.
60. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(7):739–47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x.

61. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6260):263–6. doi: 10.1136/bmj.282.6260.263.
62. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(10):1180–93. doi: 10.1111/apt.12721.
63. Fonio P, Discalzi A, Calandri M, Doriguzzi Breatta A, Bergamasco L, Martini S et al. Incidence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) according to its severity and temporal grading classification. *Radiol Med* 2017; 122(9):713–21. doi: 10.1007/s11547-017-0770-6.
64. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998; 28(5):1215–25. doi: 10.1002/hep.510280508.
65. Casadaban LC, Parvinian A, Minocha J, Lakhoo J, Grant CW, Ray CE et al. Clearing the Confusion over Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: Incidence, Prognostic Factors, and Clinical Outcomes. *Digestive Diseases and Sciences* 2015; 60(4):1059–66. doi: 10.1007/s10620-014-3391-0.
66. Duarte-Rojo A, Allampati S, Thacker LR, Flud CR, Patidar KR, White MB et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy: a multi-center study testing the utility of single versus combined testing. *Metab Brain Dis* 2019; 34(1):289–95. doi: 10.1007/s11011-018-0350-z.
67. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60(2):275–81. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.004.
68. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2023; 79(2):461–91. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
69. Labenz C, Wörns M-A, Schattenberg JM, Huber Y, Galle PR, Labenz J. Epidemiologie der hepatischen Enzephalopathie in deutschen Krankenhäusern – die EpHE Studie. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2017; 55(8):741–7. doi: 10.1055/s-0043-114671.
70. Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, Gioia S, Nielsen EJ, Danneberg S et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a

multicenter study. *American Journal of Gastroenterology* 2023. doi:  
10.14309/ajg.0000000000002251.

71. Lv X-H, Lu Q, Deng K, Yang J-L, Yang L. Prevalence and Characteristics of Covert/Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2024; 119(4):690–9. doi: 10.14309/ajg.0000000000002563.
72. Rathi S, Chopra M, Chouduri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M et al. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Cross-Sectional, Clinicoepidemiological, Multicenter, Nationwide Study in India: The PREDICT Study. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2019; 9(4):476–83. doi: 10.1016/j.jceh.2018.09.009.
73. Wang J-Y, Zhang N-P, Chi B-R, Mi Y-Q, Meng L-N, Liu Y-D et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19(30):4984–91. doi: 10.3748/wjg.v19.i30.4984.
74. Seo YS, Yim SY, Jung JY, Kim CH, Kim JD, Keum B et al. Psychometric hepatic encephalopathy score for the detection of minimal hepatic encephalopathy in Korean patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(11):1695–704. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07217.x.
75. Sharma P, Sharma BC. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16(3):181–7. doi: 10.4103/1319-3767.65189.
76. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47(1):67–73. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.022.
77. Özel Coşkun BD, Özen M. Critical flicker frequency test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(3):191–6. doi: 10.5152/tjg.2017.16618.
78. Jagtap N, Bhakhar P, Miftahussurur M, S YH, Shrimal P, Sharma M et al. Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Alcohol Related and Non-alcoholic Steatohepatitis Related Cirrhosis by Psychometric Hepatic Cephalopathy Score and Critical Flicker Frequency. *Acta Med Indones* 2021; 53(1):24–30.
79. Acharya C, Nadhem O, Shaw J, Hassouneh R, Fagan A, McGeorge S et al. Liver- Unrelated Comorbid Conditions Do Not Affect Cognitive Performance or Hepatic Encephalopathy Progression in Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2021; 116(12):2385–9. doi: 10.14309/ajg.0000000000001346.

80. Tsai C-F, Chu C-J, Huang Y-H, Wang Y-P, Liu P-Y, Lin H-C et al. Detecting minimal hepatic encephalopathy in an endemic country for hepatitis B: the role of psychometrics and serum IL-6. *PLoS ONE* 2015; 10(6):e0128437. doi: 10.1371/journal.pone.0128437.
81. Stawicka A, Jaroszewicz J, Zbrzeźniak J, Sołowianowicz N, Woszczenko A, Świdarska M et al. Clinical Usefulness of the Inhibitory Control Test (ICT) in the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(10). doi: 10.3390/ijerph17103645.
82. Labenz C, Toenges G, Huber Y, Nagel M, Marquardt JU, Schattenberg JM et al. Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Covert Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(5):764–70. doi: 10.14309/ajg.000000000000121.
83. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke 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. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303262.
84. 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* 2007; 45(4):879–85. doi: 10.1002/hep.21586.
85. Li S-W, Wang K, Yu Y-Q, Wang H-B, Li Y-H, Xu J-M. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46):8745–51. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8745.
86. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu 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. doi: 10.1007/s10620-010-1249-7.
87. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60(3):823–31. doi: 10.1002/hep.27228.
88. Eyice D, Ok AM, Sonsuz A, Şenocak MŞ, Durak MN, Özdemir S et al. The Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in an Outpatient Hepatology Clinic. *Turk J Gastroenterol* 2023. doi: 10.5152/tjg.2023.21881.
89. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1):17–21. doi: 10.1007/s40265-018-1017-0.

90. Romero-Gómez M, Jover M, Galán JJ, Ruiz A. Gut ammonia production and its modulation. *Metab Brain Dis* 2009; 24(1):147–57. doi: 10.1007/s11011-008-9124-3.
91. Deutsch-Link S, Moon AM, Jiang Y, Barritt AS, Tapper EB. Serum Ammonia in Cirrhosis: Clinical Impact of Hyperammonemia, Utility of Testing, and National Testing Trends. *Clin Ther* 2022; 44(3):e45-e57. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.01.008.
92. Weiner ID, Verlander JW. Renal ammonia metabolism and transport. *Compr Physiol* 2013; 3(1):201–20. doi: 10.1002/cphy.c120010.
93. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(5):646–58. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.003.
94. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, Terán LC de, Corpas R, Camacho I et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41(1):49–54. doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.021.
95. Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015; 5(Suppl 1):S29-36. doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.003.
96. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* 2009; 24(1):95–102. doi: 10.1007/s11011-008-9112-7.
97. 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. *Am J Med* 2003; 114(3):188–93. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01477-8.
98. Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF, Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003; 38(4):441–6. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00436-1.
99. Haj M, Rockey DC. Ammonia Levels Do Not Guide Clinical Management of Patients With Hepatic Encephalopathy Caused by Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(5):723–8. doi: 10.14309/ajg.0000000000000343.
100. Gundling F, Zelihic E, Seidl H, Haller B, Umgelter A, Schepp W et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol* 2013; 12(1):108–14.
101. Cutler NS, Sadowski BW, MacGregor DA. Use of Lactulose to Treat Hyperammonemia in ICU Patients Without Chronic Liver Disease or Significant

- Hepatocellular Injury. *J Intensive Care Med* 2022; 37(5):698–706. doi: 10.1177/08850666211023004.
102. Tranah TH, Vijay GKM, Ryan JM, Shawcross DL. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28(1):1–5. doi: 10.1007/s11011-012-9370-2.
  103. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40(2):247–54. doi: 10.1016/j.jhep.2003.10.016.
  104. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51(3):1062–9. doi: 10.1002/hep.23367.
  105. Hadjihambi A, Harrison IF, Costas-Rodríguez M, Vanhaecke F, Arias N, Gallego-Durán R et al. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2019; 70(1):40–9. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.021.
  106. Ahboucha S, Layrargues GP, Mamer O, Butterworth RF. Increased brain concentrations of a neuroinhibitory steroid in human hepatic encephalopathy. *Ann Neurol* 2005; 58(1):169–70. doi: 10.1002/ana.20534.
  107. Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160:94–7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.11.006.
  108. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2019; 9(2):257–67. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.006.
  109. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53(5):849–55. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.017.
  110. Zhang Y, Feng Y, Cao B, Tian Q. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Arch Med Sci* 2016; 12(3):592–6. doi: 10.5114/aoms.2015.55675.
  111. Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatol Int* 2013; 7(1):268–73. doi: 10.1007/s12072-012-9360-9.

112. Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, White MB, Gillevet PM, Unser AB et al. Impaired Gut-Liver-Brain Axis in Patients with Cirrhosis. *Sci Rep* 2016; 6:26800. doi: 10.1038/srep26800.
113. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303(6):G675-85. doi: 10.1152/ajpgi.00152.2012.
114. Luo M, Xin R-J, Hu F-R, Yao L, Hu S-J, Bai F-H. Role of gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of minimal hepatic encephalopathy via the gut-liver-brain axis. *World J Gastroenterol* 2023; 29(1):144–56. doi: 10.3748/wjg.v29.i1.144.
115. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.015.
116. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transplantation* 2011; 17(1):38–46. doi: 10.1002/lt.22197.
117. Campagna F, Montagnese S, Schiff S, Biancardi A, Mapelli D, Angeli P et al. Cognitive impairment and electroencephalographic alterations before and after liver transplantation: what is reversible? *Liver Transplantation* 2014; 20(8):977–86. doi: 10.1002/lt.23909.
118. Bajaj JS, Fagan A, Sikaroodi M, White MB, Sterling RK, Gilles H et al. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis. *Liver Transplantation* 2017; 23(7):907–14. doi: 10.1002/lt.24754.
119. Hopp A-E, Dirks M, Petrusch C, Goldbecker A, Tryc AB, Barg-Hock H et al. Hepatic Encephalopathy Is Reversible in the Long Term After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2019; 25(11):1661–72. doi: 10.1002/lt.25626.
120. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358(9275):38–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05270-3.
121. La Monte SM de, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol* 2014; 127(1):71–90. doi: 10.1007/s00401-013-1233-3.
122. Weinstein G, Zelber-Sagi S, Preis SR, Beiser AS, DeCarli C, Speliotes EK et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Lower Brain Volume in Healthy

- Middle-aged Adults in the Framingham Study. *JAMA Neurol* 2018; 75(1):97–104. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3229.
123. Yu Q, He R, Jiang H, Wu J, Xi Z, He K et al. Association between Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease and Cognitive Impairment. *J Clin Transl Hepatol* 2022; 10(6):1034–41. doi: 10.14218/JCTH.2021.00490.
124. Kjærgaard K, Mikkelsen ACD, Wernberg CW, Grønkjær LL, Eriksen PL, Damholdt MF et al. Cognitive Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Current Knowledge, Mechanisms and Perspectives. *J Clin Med* 2021; 10(4):673. doi: 10.3390/jcm10040673.
125. Akhtar AJ, Alamy ME, Yoshikawa TT. Extrahepatic conditions and hepatic encephalopathy in elderly patients. *Am J Med Sci* 2002; 324(1):1–4. doi: 10.1097/00000441-200207000-00001.
126. Sultanik P, Kheloufi L, Leproux A, Bouzbib C, Mouri S, Santiago A et al. Other causes of neurocognitive impairment than covert hepatic encephalopathy (CHE) are very frequent, either alone or associated with CHE, in cirrhotic patients with cognitive complaints. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 60(6):749–64. doi: 10.1111/apt.18148.
127. Weissenborn K. Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy - Impact of Comorbid Conditions. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2019; 9(1):109–11. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.010.
128. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN et al. Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: the sydney memory and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(1):24–33. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03774.x.
129. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22(2 Dementia):404–18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313.
130. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology* 2014; 10(11):634–42. doi: 10.1038/nrneurol.2014.181.
131. Patt CH, Fairbanks KD, Thuluvath PJ. Renal insufficiency may partly explain chronic anemia in patients awaiting liver transplantation. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49(4):629–32. doi: 10.1023/b:ddas.0000026309.48324.ba.
132. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(11):1863–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x.
133. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006; 67(2):216–23. doi: 10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40.

134. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2012; 35(5):474–82. doi: 10.1159/000338135.
135. Thapa P, Kc S, Hamal AB, Sharma D, Khadka S, Karki N et al. Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients with Liver Cirrhosis. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2020; 58(228):554–9. doi: 10.31729/jnma.5147.
136. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52(4):605–13. doi: 10.1016/j.jhep.2009.11.025.
137. Kalaitzakis E, Björnsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(10):1238–44. doi: 10.1080/00365520701373983.
138. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim N-H, Kim K-A et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2009; 24(2):106–12. doi: 10.3904/kjim.2009.24.2.106.
139. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44(6):1535–42. doi: 10.1002/hep.21412.
140. Rondon-Berrios H, Velez JCQ. Hyponatremia in Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2022; 26(2):149–64. doi: 10.1016/j.cld.2022.01.001.
141. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA* 2022; 328(3):280–91. doi: 10.1001/jama.2022.11176.
142. Soiza RL, Cumming K, Clarke JM, Wood KM, Myint PK. Hyponatremia: Special Considerations in Older Patients. *J Clin Med* 2014; 3(3):944–58. doi: 10.3390/jcm3030944.
143. Gunathilake R, Oldmeadow C, McEvoy M, Kelly B, Inder K, Schofield P et al. Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(10):1838–9. doi: 10.1111/jgs.12468.
144. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119(1):71.e1-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.026.
145. Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2009; 24(1):189–96. doi: 10.1007/s11011-008-9129-y.

146. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Di Gregorio V et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol* 2013; 59(2):243–50. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.012.
147. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54(4):640–9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.045.
148. Lamar CD, Hurley RA, Taber KH. Sepsis-associated encephalopathy: review of the neuropsychiatric manifestations and cognitive outcome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23(3):237–41. doi: 10.1176/jnp.23.3.jnp237.
149. Kahl KG, Krüger T, Eckermann G, Wedemeyer H. Depressionen und Lebererkrankungen: Die Rolle von Mikrobiom und Inflammation. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2019; 87(1):12–21. doi: 10.1055/s-0043-123068.
150. Kronsten VT, Shawcross DL. Hepatic encephalopathy and depression in chronic liver disease: is the common link systemic inflammation? *Anal Biochem* 2022; 636:114437. doi: 10.1016/j.ab.2021.114437.
151. Albayrak B, Ozcan H, Aksungur N, Cankaya E. Depression and Anxiety Symptoms in Patients With Cirrhosis: A Prospective Study Before and After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2023; 55(7):1644–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.04.040.
152. Zhu Y, Li C, Wu T, Wang Y, Hua R, Ma Y et al. Associations of cumulative depressive symptoms with subsequent cognitive decline and adverse health events: Two prospective cohort studies. *J Affect Disord* 2023; 320:91–7. doi: 10.1016/j.jad.2022.09.128.
153. Gatchel JR, Rabin JS, Buckley RF, Locascio JJ, Quiroz YT, Yang H-S et al. Longitudinal Association of Depression Symptoms With Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Netw Open* 2019; 2(8):e198964. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8964.
154. Fabrellas N, Moreira R, Carol M, Cervera M, Prada G de, Perez M et al. Psychological Burden of Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11(4):e00159. doi: 10.14309/ctg.000000000000159.
155. Lauridsen MM, Jepsen P, Wernberg CW, Schaffalitzky de Muckadell OB, Bajaj JS, Vilstrup H. Validation of a Simple Quality-of-Life Score for Identification of Minimal and Prediction of Overt Hepatic Encephalopathy. *Hepatol Commun* 2020; 4(9):1353–61. doi: 10.1002/hep4.1555.

156. Román E, Córdoba J, Torrens M, Guarner C, Soriano G. Falls and cognitive dysfunction impair health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(1):77–84. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283589f49.
157. 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* 2012; 55(6):1922–30. doi: 10.1002/hep.25554.
158. Román E, Córdoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3):476–82. doi: 10.1038/ajg.2010.413.
159. Otete H, Deleuran T, Fleming KM, Card T, Aithal GP, Jepsen P et al. Hip fracture risk in patients with alcoholic cirrhosis: A population-based study using English and Danish data. *J Hepatol* 2018; 69(3):697–704. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.002.
160. Bajaj JS, Riggio O, Allampati S, Prakash R, Gioia S, Onori E et al. Cognitive dysfunction is associated with poor socioeconomic status in patients with cirrhosis: an international multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(11):1511–6. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.010.
161. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(9):1646–53. doi: 10.1038/ajg.2011.157.
162. Nagel M, Weidner V, Schulz S, Marquardt JU, Galle PR, Schattenberg JM et al. Continued alcohol consumption and hepatic encephalopathy determine quality of life and psychosocial burden of caregivers in patients with liver cirrhosis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2022; 20(1):23. doi: 10.1186/s12955-022-01923-z.
163. Labenz C. Hepatische Enzephalopathie – Prognose, ökonomische Auswirkungen und Konsequenzen im Alltag. *VD* 2021; 39(03):81–6. doi: 10.5414/VDX01094.
164. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13(4):361–77. doi: 10.1023/a:1020645110880.
165. Hansen MKG, Kjærgaard K, Eriksen LL, Grønkjær LL, Mikkelsen ACD, Sandahl TD et al. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy -current validation level and practical use. *Metab Brain Dis* 2022; 37(3):589–605. doi: 10.1007/s11011-022-00913-w.
166. Pisarek W. Minimal hepatic encephalopathy - diagnosis and treatment. *Prz Gastroenterol* 2021; 16(4):311–7. doi: 10.5114/pg.2021.111389.

167. 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. *Metab Brain Dis* 2011; 26(2):135–9. doi: 10.1007/s11011-011-9242-1.
168. 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. *Metab Brain Dis* 2012; 27(4):559–65. doi: 10.1007/s11011-012-9318-6.
169. 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):1591-1600.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.021.
170. 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. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(4):754–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01048.x.
171. Luo M, Li X-F, Hu S-J, Bai F-H. Clinical efficiency of inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: A systematic review with meta-analysis. *Hepatol Res* 2021; 51(8):839–49. doi: 10.1111/hepr.13682.
172. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58(3):1122–32. doi: 10.1002/hep.26309.
173. Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F, Mapelli D, Gatta A, Umiltà C. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metab Brain Dis* 2005; 20(2):115–27. doi: 10.1007/s11011-005-4149-3.
174. van der Elst W, van Boxtel MPJ, van Breukelen GJP, Jolles J. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment* 2006; 13(1):62–79. doi: 10.1177/1073191105283427.
175. Lupescu IC, Iacob SM, Pietrăreanu C, Gheorghe L. Validation of EncephalApp Stroop Test for Diagnosing Minimal Hepatic Encephalopathy in the Romanian Population. *J Gastrointestin Liver Dis* 2024; 33(3):355–61. doi: 10.15403/jgld-5231.
176. Yoon EL, Jun DW, Jeong JY, Kim TY, Song DS, Ahn SB et al. Validation of the Korean Stroop Test in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Sci Rep* 2019; 9(1):8027. doi: 10.1038/s41598-019-44503-w.

177. Cunha-Silva M, Neto FLP, Araújo PS de, Pazinato LV, Greca RD, Secundo TML et al. EncephalApp Stroop Test validation for the screening of minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Ann Hepatol* 2022; 27(1):100543. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100543.
178. Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016; 31(6):1217–29. doi: 10.1007/s11011-015-9726-5.
179. Montagnese S, Schiff S, Turco M, Bonato CA, Ridola L, Gatta A et al. Simple tools for complex syndromes: a three-level difficulty test for hepatic encephalopathy. *Dig Liver Dis* 2012; 44(11):957–60. doi: 10.1016/j.dld.2012.06.010.
180. Rosser A, Hodges JR. Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(11):1389–94. doi: 10.1136/jnnp.57.11.1389.
181. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19(3-4):253–67. doi: 10.1023/b:mebr.0000043975.01841.de.
182. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Huber Y, Marquardt JU et al. Outcome Prediction of Covert Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis: Comparison of Four Testing Strategies. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11(6):e00172. doi: 10.14309/ctg.000000000000172.
183. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35(2):357–66. doi: 10.1053/jhep.2002.30957.
184. Berlioux P, Robic MA, Poirson H, Métivier S, Otal P, Barret C et al. Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatology* 2014; 59(2):622–9. doi: 10.1002/hep.26684.
185. Sharma P, Kumar A, Singh S, Tyagi P, Kumar A. Inhibitory control test, critical flicker frequency, and psychometric tests in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19(1):40–4. doi: 10.4103/1319-3767.105924.
186. Torlot FJ, McPhail MJW, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(5):527–36. doi: 10.1111/apt.12199.

187. Metwally MA, Biomy HA, Omar MZ, Sakr AI. Critical flickering frequency test: a diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31(8):1030–4. doi: 10.1097/MEG.0000000000001375.
188. Bajaj JS, Bloom PP, Chung RT, Hassanein TI, Padilla-Martinez M, Kayali Z et al. Variability and Lability of Ammonia Levels in Healthy Volunteers and Patients With Cirrhosis: Implications for Trial Design and Clinical Practice. *American Journal of Gastroenterology* 2020; 115(5):783–5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000384.
189. Li W, Li N, Wang R, Li Q, Wu H. Interferon gamma, interleukin-6, and -17a levels were correlated with minimal hepatic encephalopathy in HBV patients. *Hepatol Int* 2015; 9(2):218–23. doi: 10.1007/s12072-015-9610-8.
190. Srivastava A, Yadav SK, Yachha SK, Thomas MA, Saraswat VA, Gupta RK. Pro-inflammatory cytokines are raised in extrahepatic portal venous obstruction, with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(6):979–86. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06706.x.
191. 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. *Hepatol Commun* 2022; 6(5):1113–22. doi: 10.1002/hep4.1883.
192. Labenz C, Nagel M, Kämper P, Engel S, Bittner S, Kaps L et al. Association Between Serum Levels of Neurofilament Light Chains and Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12(10):e00419. doi: 10.14309/ctg.0000000000000419.
193. Wang Y, Xue Y-F, Xu Y-F, Wang M-W, Guan J, Chen X. Elevated serum neurofilament light chain levels are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2024; 39(6):1099–108. doi: 10.1007/s11011-024-01381-0.
194. Fiorillo A, Gallego JJ, Casanova-Ferrer F, Urios A, Ballester M-P, San Miguel T et al. Neurofilament Light Chain Protein in Plasma and Extracellular Vesicles Is Associated with Minimal Hepatic Encephalopathy and Responses to Rifaximin Treatment in Cirrhotic Patients. *Int J Mol Sci* 2023; 24(19):14727. doi: 10.3390/ijms241914727.
195. Wit K de, van Doorn DJ, Mol B, van Vught LA, Nevens F, Beuers U et al. Neurofilament light chain but not glial fibrillary acidic protein is a potential biomarker of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Ann Hepatol* 2024; 29(3):101496. doi: 10.1016/j.aohep.2024.101496.

196. Gairing SJ, Danneberg S, Kaps L, Nagel M, Schleicher EM, Quack C et al. Elevated serum levels of glial fibrillary acidic protein are associated with covert hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *JHEP Rep* 2023; 5(4):100671. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100671.
197. BINDER DK, SCHARFMAN HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 2004; 22(3):123–31. doi: 10.1080/08977190410001723308.
198. Stawicka A, Świdarska M, Zbrzeźniak J, Sołowianowicz N, Woszczenko A, Flisiak R et al. Brain-derived neurotrophic factor as a potential diagnostic marker in minimal hepatic encephalopathy. *Clin Exp Hepatol* 2021; 7(1):117–24. doi: 10.5114/ceh.2021.103242.
199. Yang X, Dang P, Liu W, Ma W, Ge X, Zhu K et al. The role of butyrylcholinesterase in the regulation of cognitive dysfunction in minimal hepatic encephalopathy: A potential blood marker of disease evolution. *Front Neurol* 2022; 13:900997. doi: 10.3389/fneur.2022.900997.
200. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
201. Robert Koch Institut. Diabetes Surveillance - Prävalenz bekannter und unerkannter Diabetes [Internet]; 2024 [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter: [https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/2-111\\_12\\_Praevalenz\\_bekannter\\_und\\_unerkannter\\_Diabetes.html](https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/2-111_12_Praevalenz_bekannter_und_unerkannter_Diabetes.html).
202. Tönnies T, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Hering R, Schulz M. Spatio-Temporal Trends in the Incidence of Type 2 Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120(11):173–9. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0405.
203. Heidemann C, Du Y, Mauz E, Walther L, Peitz D, Müller A et al. Healthcare and health situation of adults with type 2 diabetes in Germany: The study GEDA 2021/2022-Diabetes. *J Health Monit* 2024; 9(2):e12128. doi: 10.25646/12128.
204. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B et al. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS; [Internet]: Robert Koch Institut; 2021 [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/8749>.
205. Heidemann C, Scheidt-Nave C. Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland: Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance;

- [Internet]: Robert Koch Institut; 2017 [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter:  
<https://edoc.rki.de/handle/176904/2781>.
206. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7):1183–97. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9203460/>.
207. NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF. S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes: Version: 3.0; 2023. Verfügbar unter:  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001I\\_S3\\_Typ-2-Diabetes\\_2023-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001I_S3_Typ-2-Diabetes_2023-05.pdf).
208. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5):361–9. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
209. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(9):684–94. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1.
210. Mizukami H. Pathological evaluation of the pathogenesis of diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. *Pathol Int* 2024. doi: 10.1111/pin.13458.
211. Kulzer B. Körperliche und psychische Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; 65(4):503–10. doi: 10.1007/s00103-022-03517-y.
212. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D et al. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2021; 30(6):1218–28. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1245.
213. Robert Koch-Institut. Diabetes in Deutschland: Bericht der nationalen Diabetes-Surveillance 2019; [Internet]; 2019 [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter:  
<https://edoc.rki.de/handle/176904/6299>.
214. Robert-Koch-Institut. Direkte Krankheitskosten: Diabetes in Deutschland - Erwachsene [Internet]; 2024 [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter:  
[https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/4-33\\_Direkte\\_Krankheitskosten.html](https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/4-33_Direkte_Krankheitskosten.html).

215. Swerdlow RH. Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(12):1630–9. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.08.012.
216. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018; 53(11):1149–60. doi: 10.1007/s00127-018-1581-3.
217. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Christianson TJH, Pankratz VS, Boeve BF et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2008; 65(8):1066–73. doi: 10.1001/archneur.65.8.1066.
218. Ding J, Shi Q, Tao Q, Su H, Du Y, Pan T et al. Correlation between long-term glycemic variability and cognitive function in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *PeerJ* 2023; 11:e16698. doi: 10.7717/peerj.16698.
219. Ogaki K, Fujita H, Nozawa N, Shiina T, Sakuramoto H, Suzuki K. Impact of diabetes and glycated hemoglobin level on the clinical manifestations of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2023; 454:120851. doi: 10.1016/j.jns.2023.120851.
220. Zhao L, Han C, Zheng Z, Xiu SL, Chan P. Risk of mini-mental state examination (MMSE) decline in the elderly with type 2 diabetes: a Chinese community-based cohort study. *BMC Endocr Disord* 2020; 20(1):129. doi: 10.1186/s12902-020-00606-4.
221. Nguyen ML, Wong D, Barson E, Staunton E, Fisher CA. Cognitive dysfunction in diabetes-related foot complications: A cohort study. *J Diabetes Metab Disord* 2024; 23(1):1017–38. doi: 10.1007/s40200-023-01381-4.
222. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Quesenberry CP, Whitmer RA. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 42 Suppl 3(0 3):S109-17. doi: 10.3233/JAD-132570.
223. Umemura T, Kawamura T, Umegaki H, Kawano N, Mashita S, Sakakibara T et al. Association of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease with cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013; 3(1):212–22. doi: 10.1159/000351424.
224. Kawamura T, Umemura T, Umegaki H, Imamine R, Kawano N, Tanaka C et al. Effect of renal impairment on cognitive function during a 3-year follow up in elderly patients with type 2 diabetes: Association with microinflammation. *J Diabetes Investig* 2014; 5(5):597–605. doi: 10.1111/jdi.12190.

225. Murray AM, Barzilay JI, Lovato JF, Williamson JD, Miller ME, Marcovina S et al. Biomarkers of renal function and cognitive impairment in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(8):1827–32. doi: 10.2337/dc11-0186.
226. Palomo-Osuna J, Sola H de, Dueñas M, Moral-Munoz JA, Failde I. Cognitive function in diabetic persons with peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother* 2022; 22(3):269–81. doi: 10.1080/14737175.2022.2048649.
227. Chen L, Sun S, Gao Y, Ran X. Global mortality of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes, obesity & metabolism* 2023; 25(1):36–45. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054820/>.
228. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke G-T et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* 2012; 35(10):2021–7. doi: 10.2337/dc12-0200.
229. Sela Y, Grinberg K, Cukierman-Yaffe T, Natovich R. Relationship between cognitive function in individuals with diabetic foot ulcer and mortality. *Diabetol Metab Syndr* 2022; 14(1):133. doi: 10.1186/s13098-022-00901-1.
230. Tuttolomondo A, Casuccio A, Guercio G, Maida C, Del Cuore A, Di Raimondo D et al. Arterial stiffness, endothelial and cognitive function in subjects with type 2 diabetes in accordance with absence or presence of diabetic foot syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):2. doi: 10.1186/s12933-016-0483-5.
231. Brognara L, Volta I, Cassano VM, Navarro-Flores E, Cauli O. The Association between Cognitive Impairment and Diabetic Foot Care: Role of Neuropathy and Glycated Hemoglobin. *Pathophysiology* 2020; 27(1):14–27. doi: 10.3390/pathophysiology27010003.
232. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Foster JK et al. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(2):241–8. doi: 10.1007/s00125-007-0894-7.
233. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3):183–90. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70048-2.
234. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2015; 38(10):1868–75. doi: 10.2337/dc15-0491.
235. Han E, Han K, Lee B-W, Kang ES, Cha B-S, Ko S-H et al. Severe Hypoglycemia Increases Dementia Risk and Related Mortality: A Nationwide, Population-based Cohort

- Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(5):e1976-e1986. doi: 10.1210/clinem/dgab860.
236. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydow D, Waldorff FB et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(6):612–9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0082.
237. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F et al. Psychosoziales und Diabetes. *Der Diabetologe* 2019:1–17. doi: 10.1007/s11428-018-0440-x.
238. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, Reyes-Cabello E, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol* 2012; 11(2):240–8.
239. Gupta P, Agrawal A, Bhattacharjee J. Prevalence of Glucose Metabolism Disorder in Liver Cirrhosis and its Correlation with Risk Factors of Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cross Sectional Observational Study from New Delhi. *J Assoc Physicians India* 2022; 70(3):11–2.
240. Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. *Diabetic Medicine* 2016; 33(10):1406–14. doi: 10.1111/dme.13008.
241. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine* 2018; 24(7):908–22. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
242. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(39):e8179. doi: 10.1097/MD.00000000000008179.
243. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(3):580-589.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064.
244. Hester D, Golabi P, Paik J, Younossi I, Mishra A, Younossi ZM. Among Medicare Patients With Hepatocellular Carcinoma, Non-alcoholic Fatty Liver Disease is the Most

- Common Etiology and Cause of Mortality. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54(5):459–67. doi: 10.1097/MCG.0000000000001172.
245. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(9):851–61. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
246. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73(1):202–9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
247. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, Laffolie J de, Demir M et al. Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0/April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2024; 62(7):1077–87. doi: 10.1055/a-2309-6052.
248. Inoue Y, Qin B, Poti J, Sokol R, Gordon-Larsen P. Epidemiology of Obesity in Adults: Latest Trends. *Curr Obes Rep* 2018; 7(4):276–88. doi: 10.1007/s13679-018-0317-8.
249. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011; 34(6):1249–57. doi: 10.2337/dc11-0442.
250. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ et al. Global prevalence of non-alkoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023; 72(11):2138–48. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110.
251. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(5):936–44. doi: 10.1111/jgh.13264.
252. Huang DQ, Nouredin N, Ajmera V, Amangurbanova M, Bettencourt R, Truong E et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alkoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8(9):829–36. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00157-7.
253. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* 2019; 17(1):95. doi: 10.1186/s12916-019-1321-x.

254. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013; 62(3):352–60. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.005.
255. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *American Journal of Gastroenterology* 2014; 109(7):1020–5. doi: 10.1038/ajg.2014.132.
256. Marco R de, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22(5):756–61. doi: 10.2337/diacare.22.5.756.
257. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020; 2020:6638306. doi: 10.1155/2020/6638306.
258. Abdelmalek MF, Harrison SA, Sanyal AJ. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2024; 26(6):2001–16. doi: 10.1111/dom.15524.
259. Newsome PN, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. *J Hepatol* 2023; 79(6):1557–65. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.033.
260. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130(7):1639–48. doi: 10.1002/ijc.26165.
261. Campbell PT, Newton CC, Freedman ND, Koshiol J, Alavanja MC, Beane Freeman LE et al. Body Mass Index, Waist Circumference, Diabetes, and Risk of Liver Cancer for U.S. Adults. *Cancer Res* 2016; 76(20):6076–83. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0787.
262. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Fedirko V, Trepo E et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2449–55. doi: 10.1093/annonc/mdt204.
263. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008; 47(6):1856–62. doi: 10.1002/hep.22251.

264. Huang Y-W, Yang S-S, Fu S-C, Wang T-C, Hsu C-K, Chen D-S et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology* 2014; 60(3):807–14. doi: 10.1002/hep.27212.
265. Liu Z-J, Yan Y-J, Weng H-L, Ding H-G. Type 2 diabetes mellitus increases liver transplant-free mortality in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2021; 9(20):5514–25. doi: 10.12998/wjcc.v9.i20.5514.
266. Liu T-L, Trogdon J, Weinberger M, Fried B, Barritt AS. Diabetes Is Associated with Clinical Decompensation Events in Patients with Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 2016; 61(11):3335–45. doi: 10.1007/s10620-016-4261-8.
267. Goh GB-B, an Pan, Chow W-C, Yuan J-M, Koh W-P. Association between diabetes mellitus and cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study. *Liver Int* 2017; 37(2):251–8. doi: 10.1111/liv.13241.
268. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126(2):460–8. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.065.
269. Otero Sanchez L, Zhan C-Y, Da Gomes Silveira Cauduro C, Crenier L, Njimi H, Englebert G et al. A machine learning-based classification of adult-onset diabetes identifies patients at risk of liver-related complications. *JHEP Rep* 2023; 5(8):100791. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100791.
270. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418):55–60. doi: 10.1038/nature11450.
271. Feng X, Li X-Q. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2022; 14(2):975–88. doi: 10.18632/aging.203854.
272. Kullmann S, Kleinridders A, Small DM, Fritsche A, Häring H-U, Preissl H et al. Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(6):524–34. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30113-3.
273. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metabolism* 2011; 14(6):724–38. doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.016.
274. Horvath TL, Sarman B, García-Cáceres C, Enriori PJ, Sotonyi P, Shanabrough M et al. Synaptic input organization of the melanocortin system predicts diet-induced

- hypothalamic reactive gliosis and obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107(33):14875–80. doi: 10.1073/pnas.1004282107.
275. Basu S, Zethelius B, Helmersson J, Berne C, Larsson A, Arnlöv J. Cytokine-mediated inflammation is independently associated with insulin sensitivity measured by the euglycemic insulin clamp in a community-based cohort of elderly men. *Int J Clin Exp Med* 2011; 4(2):164–8.
276. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1):42–7. doi: 10.1161/01.cir.102.1.42.
277. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008; 38(7):502–9. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01962.x.
278. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50(10):1112–9. doi: 10.1111/apt.15515.
279. Elkrief L, Rautou P-E, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int* 2016; 36(7):936–48. doi: 10.1111/liv.13115.
280. Chow LS, Albright RC, Bigelow ML, Toffolo G, Cobelli C, Nair KS. Mechanism of insulin's anabolic effect on muscle: measurements of muscle protein synthesis and breakdown using aminoacyl-tRNA and other surrogate measures. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(4):E729-36. doi: 10.1152/ajpendo.00003.2006.
281. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27(9):1194–201. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01562.x.
282. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Del Díaz-Herrero MM, Maraver M, del Campo JA et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 2012; 7(11):e49279. doi: 10.1371/journal.pone.0049279.
283. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7):1490–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00649.x.

284. Yin X, Zhang F, Xiao J, Wang Y, He Q, Zhu H et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatic encephalopathy after a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31(10):1264–9. doi: 10.1097/MEG.0000000000001452.
285. Routhu M, Safka V, Routhu SK, Fejfar T, Jirkovsky V, Krajina A et al. Observational cohort study of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Ann Hepatol* 2017; 16(1):140–8. doi: 10.5604/16652681.1226932.
286. Usmani MA, Rahman AS, Jamal Q, Siddiqui M. Association of Type 2 Diabetes and Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease Patients. *Cureus* 2021; 13(8):e17061. doi: 10.7759/cureus.17061.
287. Labenz C, Nagel M, Kremer WM, Hilscher M, Schilling CA, Toenges G et al. Association between diabetes mellitus and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(3):527–36. doi: 10.1111/apt.15915.
288. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 1999; 16(2):93–112. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00027.x.
289. Tortelli R, Lozupone M, Guerra V, Barulli MR, Imbimbo BP, Capozzo R et al. Midlife Metabolic Profile and the Risk of Late-Life Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 59(1):121–30. doi: 10.3233/JAD-170153.
290. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *Int J Mol Sci* 2022; 23(11). doi: 10.3390/ijms23116144.
291. Lauridsen MM, Poulsen L, Rasmussen CK, Høgild M, Nielsen MK, Muckadell OBS de et al. Effects of common chronic medical conditions on psychometric tests used to diagnose minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016; 31(2):267–72. doi: 10.1007/s11011-015-9741-6.
292. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10):2936–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x.
293. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(6):689–95. doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.021.

294. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med* 2016; 8:39–50. doi: 10.2147/HMER.S74612.
295. Bleibel W, Caldwell SH, Curry MP, Northup PG. Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list. *Transpl Int* 2013; 26(4):435–42. doi: 10.1111/tri.12064.
296. amboss. Thrombozytopenien: (Thrombozytenmangel) [Internet]; 2024 [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/wT0hG2?q=thrombozytopenien>.
297. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* 2017; 37(6):778–93. doi: 10.1111/liv.13317.
298. Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Analytinformationen [Internet] [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter: <https://www.unimedizin-mainz.de/index.php?id=43370>.
299. Lauridsen MM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Vilstrup H. Minimal hepatic encephalopathy characterized by parallel use of the continuous reaction time and portosystemic encephalopathy tests. *Metab Brain Dis* 2015; 30(5):1187–92. doi: 10.1007/s11011-015-9688-7.
300. Giannini EG, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis* 2005; 37(10):779–85. doi: 10.1016/j.dld.2005.05.007.
301. Gundling F, Seidl H, Strassen I, Haller B, Siegmund T, Umgelter A et al. Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus. *Digestion* 2013; 87(2):75–84. doi: 10.1159/000343458.
302. Tergast TL, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B. Association Between Type 2 Diabetes Mellitus, HbA1c and the Risk for Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis and Ascites. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9(9):189. doi: 10.1038/s41424-018-0053-0.
303. Sehrawat T, Jindal A, Kohli P, Thour A, Kaur J, Sachdev A et al. Utility and Limitations of Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Patients with Liver Cirrhosis as Compared with Oral Glucose Tolerance Test for Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Ther* 2018; 9(1):243–51. doi: 10.1007/s13300-017-0362-4.

304. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008; 49(5):831–44. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.006.
305. Guo X, Jin M, Yang M, Liu K, Li J. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Sci Rep* 2013; 3:2981. doi: 10.1038/srep02981.
306. Yu Y, Tong K, Hu G, Yang X, Wu J, Bai S et al. Love-hate relationship between hepatitis B virus and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Front Microbiol* 2024; 15:1378311. doi: 10.3389/fmicb.2024.1378311.
307. Weissenborn K, Heidenreich S, Giewekemeyer K, Rückert N, Hecker H. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003; 39(3):320–5. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00295-2.
308. Nationale Versorgungsleitlinien Typ-2-Diabetes. Wie soll der Blutzucker eingestellt sein?: Information für Patientinnen und Patienten [Internet]; 2023 [Stand: 06.01.2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/Nationale\\_Versorgungs-Leitlinie/nvl-001patb3\\_S3\\_Typ-2-Diabetes\\_2023-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/Nationale_Versorgungs-Leitlinie/nvl-001patb3_S3_Typ-2-Diabetes_2023-05.pdf).
309. Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Müller UA, Heinemann L, Kellerer M et al. Fallstricke bei der Diabetesdiagnostik: Wird zu lax mit Laborwerten umgegangen? *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143(21):1549–55. doi: 10.1055/a-0673-2156.
310. 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(6):1029–41. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06318.x.
311. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1036–42. doi: 10.2337/diacare.22.7.1036.
312. Siru R, Burkhardt MS, Davis WA, Hiew J, Manning L, Ritter JC et al. Cognitive Impairment in People with Diabetes-Related Foot Ulceration. *J Clin Med* 2021; 10(13). doi: 10.3390/jcm10132808.
313. Röhrig B, Du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(15):262–8. doi: 10.3238/arztebl.2009.0262.
314. Röhrig B, Du Prel J-B, Wachtlin D, Kwiecień R, Blettner M. Sample size calculation in clinical trials: part 13 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32):552–6. doi: 10.3238/arztebl.2010.0552.



## 8 Anhang

### 8.1 Datentabellen zu Kapitel 4.1

**Anhang 1. Ausgangsmerkmale der Gesamtkohorte (metrische Variablen)**

	Alter	Schulbildung	MELD-	S-ANT1	HbA1c	Natrium	
	Jahre	Jahre	Score	Tiere	%	mmol/l	
Gültig, n	248	246	248	248	231	248	
Fehlend, n	0	2	0	0	17	0	
Mittelwert	59	10	11	21	5,7	138	
Standardfehler	0,7	0,1	0,3	0,4	0,1	0,2	
Median	60	10	10	20	5,3	138	
Standardabweichung	10,8	1,7	4,4	5,6	1,3	2,9	
Perzentile	25 %	53	9	8	17	4,9	136
	50 %	60	10	10	20	5,3	138
	75 %	65	11	13	24	6,0	140

MELD: Model of Endstage Liver Disease. S-ANT1: simplified Animal Naming Test. HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1.

**Anhang 2. Ausgangsmerkmale der Gesamtkohorte (metrische Variablen)**

	Kreatinin	Albumin	Bilirubin	INR	Ammoniak	Thrombozyten	
	mg/dl	mg/dl	mg/dl		µmol/l	* 10 <sup>3</sup> /µl	
Gültig, n	248	248	248	248	223	248	
Fehlend, n	0	0	0	0	25	0	
Mittelwert	0,9	34	2,0	1,3	51	136	
Standardfehler	0,01	0,4	0,17	0,02	1,4	4,9	
Median	0,9	34	1,2	1,2	46	124	
Standardabweichung	0,22	6,0	2,71	0,35	21,3	77,3	
Perzentile	25 %	0,8	29	0,8	1,1	36	81
	50 %	0,9	34	1,2	1,2	46	124
	75 %	1,0	38	2,0	1,4	59	172

INR: International Normalized Ratio.

**Anhang 3. Alter > 70 und > 80 Jahre in der Gesamtkohorte**

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Alter > 70 Jahre	35	14,1	14,1
Alter > 80 Jahre	1	0,4	0,4
Gesamt	248	100	100

#### **Anhang 4. Schulbildung < 8 Jahre +/- Alter > 80 Jahre**

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Schulbildung < 8 Jahre	3	1,2	1,2
Schulbildung < 8 Jahre + Alter > 80 Jahre	1	0,4	0,4
Gesamt	246	99,2	100

Fehlend: 2 (Schulbildung).

#### **Anhang 5. MELD $\geq 15$ und $\geq 20$ in der Gesamtkohorte**

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
MELD $\geq 15$	43	17,3	17,3
MELD $\geq 20$	13	5,2	5,2
Gesamt	248	100	100

MELD: Model of Endstage Liver Disease.

#### **Anhang 6. Bilirubinämien in der Gesamtkohorte**

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Bilirubin > 1,2 mg/dl	115	46,4	46,4
Bilirubin 2–2,9 mg/dl	29	11,7	11,7
Bilirubin $\geq 3$ mg/dl	34	13,7	13,7
Gesamt	248	100	100

#### **Anhang 7. Hypalbuminämien in der Gesamtkohorte**

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Albumin $\geq 32$ mg/dl	163	65,7	65,7
Albumin < 32 mg/dl	85	34,3	34,3
Gesamt	248	100	100

#### **Anhang 8. INR-Erhöhungen in der Gesamtkohorte**

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
INR < 1,7	230	92,7	92,7
INR $\geq 1,7$	18	7,3	7,3
Gesamt	248	100	100

INR: International Normalized Ratio

### Anhang 9. Thrombozytopenien in der Gesamtkohorte

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
Thrombozyten, *10 <sup>3</sup> /μl			
< 150	159	64,1	64,1
100–149,9	68	27,4	27,4
50–99,9	70	28,2	28,2
< 50	21	8,5	8,5
Gesamt	248	100	100

### Anhang 10. HbA1c > 7 und > 8 % in der Gesamtkohorte

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
HbA1c > 7 %	31	12,5	13,4
HbA1c > 8 %	18	7,3	7,8
Gesamt	231	93,1	100

Fehlend: 17

## 8.2 Datentabellen zu Kapitel 4.2

### Anhang 11. Vergleich der Ausgangsmerkmale zwischen Zirrhosepatienten mit und ohne Diabetes (metrische Variablen)

	Alter Jahre	Schulbildung Jahre	MELD- Score	S- ANT1 Tiere	HbA1c %	Natrium mmol/l
<b>Diabetes</b>						
Gültig	66	65	66	66	62	66
Fehlend	0	1	0	0	4	0
Mittelwert	62	10	10	20	7,2	137
Standardfehler	1,0	0,2	0,5	0,6	0,2	0,4
Median	63	9	9	20	7,0	138
Standardabweichung	8,2	1,4	3,7	5,0	1,5	2,9
Perzentile						
25 %	56	9	7	17	6,1	136
50 %	63	9	9	20	7,0	138
75 %	67	10	13	23	8,3	140
<b>Kein Diabetes</b>						
Gültig	182	181	182	182	169	182

Fehlend	0	1	0	0	13	0
Mittelwert	58	10	11	21	5,1	138
Standardfehler	0,8	0,1	0,3	0,4	0,1	0,2
Median	58	10	10	20	5,1	138
Standardabweichung	11,4	1,7	4,6	5,7	0,6	2,8
Perzentile 25 %	51	9	8	17	4,8	137
50 %	58	10	10	20	5,1	138
75 %	65	12	14	24	5,5	140

MELD: Model of Endstage Liver Disease. S-ANT1: simplified Animal Naming Test. HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1.

**Anhang 12. Vergleich der Ausgangsmerkmale zwischen Zirrhosepatienten mit und ohne Diabetes (metrische Variablen)**

	Kreatinin mg/dl	Albumin mg/dl	Bilirubin mg/dl	INR ISI	Ammoniak mg/dl	Thrombozyten /µl
<b>Diabetes</b>						
Gültig	66	66	66	66	62	66
Fehlend	0	0	0	0	4	0
Mittelwert	,9	34	1,7	1,2	52	135
Median	,9	35	1,0	1,2	49	131
Standardabweichung	,23	5,6	2,40	,23	19,7	65,6
Perzentile 25 %	,8	31	,7	1,1	37	83
50 %	,9	35	1,0	1,2	49	131
75 %	1,0	38	1,6	1,3	57	173
<b>Kein Diabetes</b>						
Gültig	182	182	182	182	161	182
Fehlend	0	0	0	0	21	0
Mittelwert	,9	33	2,1	1,3	51	136
Median	,8	34	1,3	1,2	45	122
Standardabweichung	,22	6,1	2,81	,38	21,9	81,3
Perzentile 25 %	,7	29	,9	1,1	36	81
50 %	,8	34	1,3	1,2	45	122
75 %	1,0	38	2,2	1,4	60	171

INR: International Normalized Ratio.

**Anhang 13.** Vergleich Bilirubinämien zwischen Zirrhosepatienten mit und ohne Diabetes mellitus

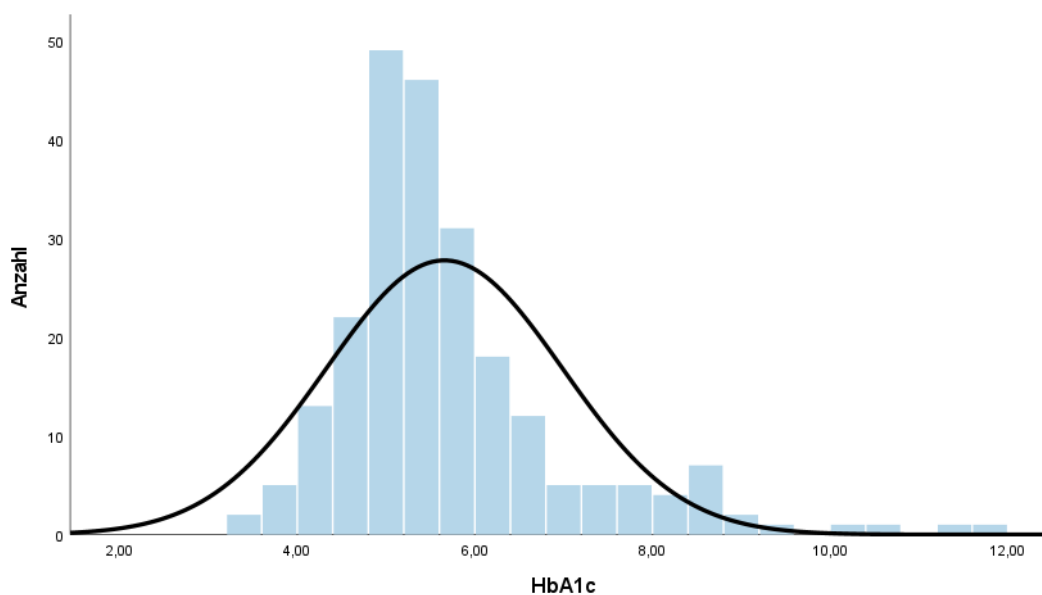
	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente	<i>p</i>
<b>Diabetes/Kein Diabetes</b>				
Bilirubin 2–2,9 mg/dl	6/23	9,1/12,6	9,1/12,6	0,442
Bilirubin ≥ 3 mg/dl	6/28	9,1/15,5	9,1/15,5	0,203
Gesamt	66/182	100/100	100/100	

**Anhang 14.** Vergleich Thrombozytopenien zwischen Zirrhosepatienten mit und ohne Diabetes mellitus

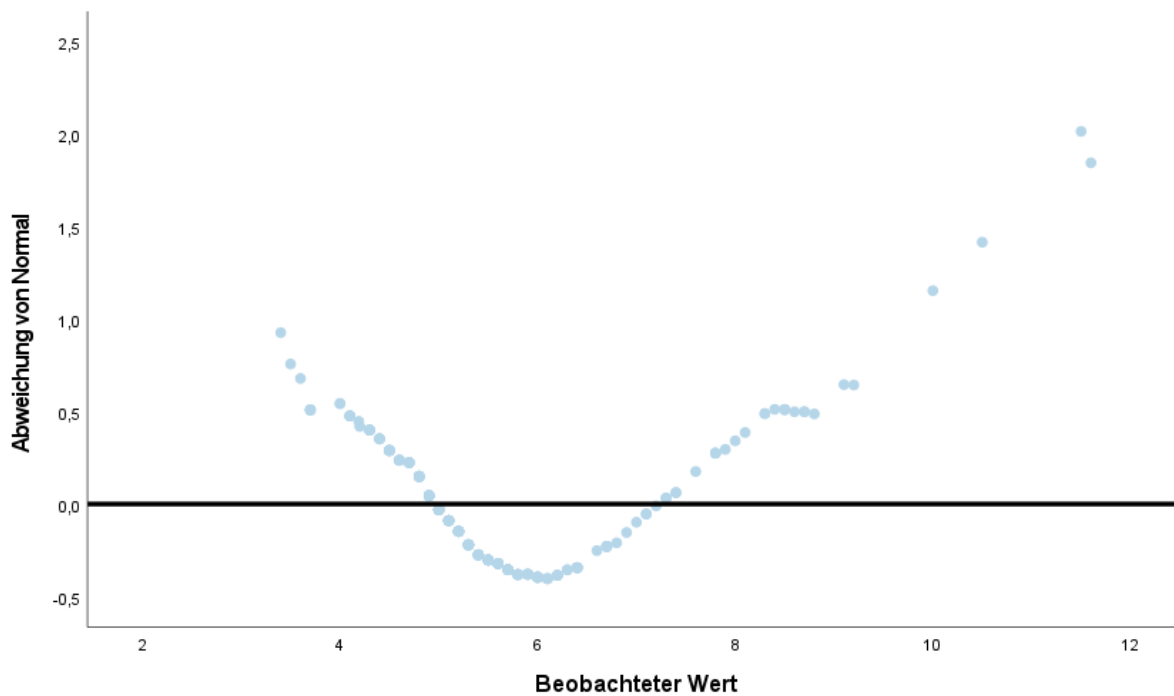
	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente	<i>p</i>
<b>Diabetes/Kein Diabetes</b>				
Thrombozyten, * 10 <sup>3</sup> /μl				
100–149,9	20/48	30,3/ 26,4	30,3/26,4	0,540
50–99,9	17/53	25,8/29, 1	25,8/29,1	0,603
< 50	5/16	7,6/8,8	7,6/8,8	0,761
Gesamt	66/182	100/100	100/100	

### 8.3 Grafische Daten zu Kapitel 4.3

**Anhang 15.** Verteilungsmuster des HbA1c in der Gesamtkohorte im Vergleich zur Normalverteilung (Kurve)



## Anhang 16. Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für HbA1c



## 8.4 Datentabellen zu Kapitel 4.5

### Anhang 17. Variablen in Modell 2, die in multiplen linearen Regressionsmodellen mit S-ANT1 in Verbindung stehen

	B (95 %-KI)	$\beta$	$p$
<b>Modell 2: gesamte Kohorte (n = 228<sup>a</sup>)</b>			
MHE	-5,16 (-6,61; -3,70)	-0,41	<0,001
Schulbildung < 10 Jahre	-1,48 (-2,76; -0,2)	-0,13	0,024
Alter $\geq$ 65 Jahre	-1,46 (-2,88; -0,05)	-0,12	0,043
<i>Konstante</i>	23,273		

B: Nicht-Standardisierter Regressionskoeffizient; 95 %-KI: 95-prozentiges Konfidenzintervall;  $\beta$ : Standardisierter Regressionskoeffizient.

<sup>a</sup> fehlend: 20 Patienten (17 HbA1c, 2 Schuljahre, 1 Child-Pugh-Stadium)

korrigiertes R<sup>2</sup>: 0,222; Variablen, die keine Signifikanz erreichten: Diabetes mellitus ( $p = 0,773$ ), HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $p = 0,474$ ), MELD-Score  $\geq 15$  ( $p = 0,799$ ), Child-Pugh-Stadium B ( $p = 0,492$ ), alkoholische Genese der Leberzirrhose ( $p = 0,183$ ), OHE in der Vorgeschichte ( $p = 0,676$ ), Aszites in der Vorgeschichte ( $p = 0,129$ ), milde Hyponatriämie ( $p = 0,315$ ), Thrombozyten  $< 150.000/\mu\text{l}$  ( $p = 0,166$ ).

**Anhang 18. Variablen in Modell 3, die in multiplen linearen Regressionsmodellen mit S-ANT1 in Verbindung stehen**

	B (95 %-KI)	$\beta$	<i>p</i>
<b>Modell 3: gesamte Kohorte (n = 228<sup>a</sup>)</b>			
MHE	-5,40 (-6,85; -3,95)	-0,43	<0,001
Schulbildung < 10 Jahre	-1,57 (-2,86; -0,29)	-0,14	0,017
<i>Konstante</i>	22,948		

B: Nicht-Standardisierter Regressionskoeffizient; 95 %-KI: 95-prozentiges Konfidenzintervall;  $\beta$ : Standardisierter Regressionskoeffizient.

<sup>a</sup> fehlend: 20 Patienten (17 HbA1c, 2 Schuljahre, 1 Child-Pugh-Stadium)

korrigiertes R<sup>2</sup>: 0,211; Variablen, die keine Signifikanz erreichten: Diabetes mellitus (*p* = 0,899), HbA1c > 7 % (*p* = 0,441), Alter > 70 Jahre (*p* = 0,078), MELD-Score  $\geq$  20 (*p* = 0,349), Child-Pugh-Stadium C (*p* = 0,318), alkoholische Genese der Leberzirrhose (*p* = 0,332), OHE in der Vorgeschichte (*p* = 0,660), Aszites in der Vorgeschichte (*p* = 0,154), milde Hyponatriämie (*p* = 0,438), Thrombozyten 50.000-100.000/ $\mu$ l (*p* = 0,766).

**Anhang 19. Variablen in Modell 4, die in multiplen linearen Regressionsmodellen mit S-ANT1 in Verbindung stehen**

	B (95 %-KI)	$\beta$	<i>p</i>
<b>Modell 4: gesamte Kohorte (n = 228<sup>a</sup>)</b>			
MHE	-4,9 (-6,34; -4,36)	-0,39	<0,001
Schulbildung	0,59 (0,21; 0,96)	0,18	0,003
Alter	-0,08 (-0,14; -0,02)	-0,15	0,012
<i>Konstante</i>	20,688		

B: Nicht-Standardisierter Regressionskoeffizient; 95 %-KI: 95-prozentiges Konfidenzintervall;  $\beta$ : Standardisierter Regressionskoeffizient.

<sup>a</sup> fehlend: 20 Patienten (17 HbA1c, 2 Schuljahre, 1 Child-Pugh-Stadium)

korrigiertes R<sup>2</sup>: 0,248; Variablen, die keine Signifikanz erreichten: Diabetes mellitus (*p* = 0,493), HbA1c (*p* = 0,558), Bilirubin (*p* = 0,211), Albumin (*p* = 0,358), INR (*p* = 0,058), Kreatinin 1,2-1,5 mg/dl (*p* = 0,423), NAFLD als Genese der Leberzirrhose (*p* = 0,066), Aszites bei Untersuchung (*p* = 0,068), Natrium (*p* = 0,098), Thrombozyten (*p* = 0,636).

**Anhang 20. Variablen in Modell 4, die in multiplen linearen Regressionsmodellen mit S-ANT1 in Verbindung stehen**

	B (95 %-KI)	$\beta$	<i>p</i>
<b>Modell 5: gesamte Kohorte (n = 228<sup>a</sup>)</b>			
MHE	-4,90 (-6,34; -3,46)	-0,39	<0,001
Schulbildung	0,59 (0,21; 0,96)	0,18	0,003
Alter	-0,08 (-0,14; -0,02)	-0,15	0,012

	B (95 %-KI)	$\beta$	$p$
<i>Konstante</i>	20,688		

B: Nicht-Standardisierter Regressionskoeffizient; 95 %-KI: 95-prozentiges Konfidenz-intervall;  $\beta$ : Standardisierter Regressionskoeffizient.

<sup>a</sup> fehlend: 20 Patienten (17 HbA1c, 2 Schuljahre, 1 Child-Pugh-Stadium)

korrigiertes R<sup>2</sup>: 0,248; Variablen, die keine Signifikanz erreichten: Diabetes mellitus ( $p = 0,493$ ), HbA1c  $\geq 6,5$  % ( $p = 0,423$ ), Bilirubin  $> 1,2$  mg/dl ( $p = 0,797$ ), Albumin  $< 32$  mg/dl ( $p = 0,434$ ), INR  $\geq 1,7$  ( $p = 0,179$ ), Kreatinin 1,2-1,5 mg/dl ( $p = 0,061$ ), Alkohol als Genese der Leberzirrhose ( $p = 0,172$ ), Aszites bei Untersuchung ( $p = 0,068$ ), milde Hyponatriämie ( $p = 0,352$ ) ( $p = 0,098$ ), Thrombozyten ( $p = 0,783$ ).

## **9 Danksagung**

Mein größter Dank gilt dem Betreuer dieser Arbeit, der mir die Möglichkeit gegeben hat, das Projekt Doktorarbeit zu verwirklichen. Seine hervorragende Betreuung, fachliche Expertise und stetiges Vertrauen in mich haben maßgeblich zum Erfolg dieses Projektes beigetragen.

Ein ebenso großer Dank geht an meinen Lebenspartner für seine unermüdliche Unterstützung und Motivation. Ohne seine Geduld und Präsenz wäre diese Arbeit nicht realisierbar gewesen.

Mein herzlicher Dank gilt meiner besten Freundin für ihr stetiges Interesse, ihre fachliche sowie freundschaftliche Unterstützung. Ihr Vertrauen in mich haben mir immer wieder neuen Antrieb gegeben.

Ein großer Dank geht an meine Schwester für ihre positive Lebensenergie und Motivation. Sie zeigt mir immer wieder, wie wichtig es ist, das Leben aktiv in die Hand zu nehmen und auch, es zu genießen.

Besonderer Dank gebührt meiner Mutter, die uns zu mutigen und erfolgreichen Menschen erzogen hat. Ihre Stärke und ihr Beispiel haben mich immer inspiriert.

Danke an alle, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

<u>Seit 10/2022:</u>	<i>Promotionstätigkeit</i>
<u>04/2022 – 01/2024:</u>	<i>Weiterbildung zur Fachärztin für Gastroenterologie am Marienhausklinikum Mainz</i>
○ seit 11/2021:	Zusatz-Weiterbildung Diabetologie (DDG) innerhalb der stationären Tätigkeit
<u>11/2018 – 04/2022:</u>	<i>Weiterbildung zur Fachärztin für Innere Medizin am Katholischen Klinikum/Marienhausklinikum Mainz</i>
○ 11/2018 – 05/2019:	internistische Notaufnahme
○ 06/2019 – 05/2020:	stationäre Arbeit in der Akutgeriatrie
○ 06/2020 – 12/2020:	stationäre Tätigkeit in der IN1 (Kardiologie)
○ 01/2021 bis 01/2024:	stationäre Tätigkeit in der IN2 (Gastroenterologie)
○ 22.06.2022:	Facharztprüfung Allgemeine Innere Medizin: bestanden
<u>08/2017 – 08/2018:</u>	<i>Sabbatjahr</i>
<u>03/2015 – 06/2017:</u>	<i>Weiterbildung zur Fachärztin für Innere Medizin in der I. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz</i>
○ 03 – 06/2015:	stationäre Tätigkeit mit gastroenterologisch-endokrinologischem Schwerpunkt
○ 07 – 12/2015:	internistische Intensivstation 2B mit den Schwerpunkten Hepatologie, Nephrologie, Hämatookologie
○ 01 – 06/2016:	Rotation in die II. Medizinische Klinik (Kardiologie), stationäre Arbeit mit Schwerpunkt Rhythmologie
○ 07 – 12/2016:	internistische Notaufnahme (alle Kliniksdirektoren der Inneren Medizin)
○ 01 – 06/2017:	internistische Intensivstation 2B
<u>10/2007 – 12/2014:</u>	<i>Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg</i>
○ 07/2012 – 06/2013:	Erasmus-Auslandsjahr an der Universidad de Extremadura in Badajoz/Spanien
○ 05/2010 – 06/2012:	Schwerpunktcurriculum Immunologie und Infektiologie am Fachbereich Medizin
<u>10/2006 – 09/2007:</u>	<i>Freiwilliges Soziales Jahr in der Gerontopsychiatrie am Ökumenischen Hainichklinikum in Mühlhausen</i>

Schulischer Werdegang:

- 1994 – 1998: Martinigrundschule in Mühlhausen
- 1998 – 2006: Tilesius-Gymnasium in Mühlhausen

Mainz, 10.01.2025