

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

Validierung des Simplified Animal Naming Tests als primäres Screening-Instrument
für die Diagnose der covert hepatischen Enzephalopathie in einem deutschen
Patientenkollektiv

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

Vorgelegt von

Larissa Beul
aus Siegen

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Struktur und Funktion der Leber	4
2.2 Grundlagen der Leberzirrhose	7
2.3 Prognose und Schweregradbeurteilung der Leberzirrhose	10
2.4 Komplikationen der Leberzirrhose	12
2.4.1 Portale Hypertension	12
2.4.2 Aszites	15
2.4.3 Spontan bakterielle Peritonitis	15
2.4.4 Gastrointestinale Blutungen.....	16
2.5 Hepatische Enzephalopathie	17
2.5.1 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie	17
2.5.2 Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie	21
2.5.3 Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie	23
2.5.4 Therapie der hepatischen Enzephalopathie.....	26
2.6 Konsequenzen der covert hepatischen Enzephalopathie	30
2.7 Diagnostik der minimalen hepatischen Enzephalopathie	31
2.7.1 Simplified Animal Naming Test.....	33
2.7.2 Schrittweises Vorgehen beim Screening der covert hepatischen Enzephalopathie.....	35
3 Patienten und Methoden	37
3.1 Studiendesign und Ethik	37
3.2 Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien	38
3.3 Durchgeführte Tests	40
3.3.1 Anamnese	40
3.3.2 Chronic Liver Disease Questionnaire	41
3.3.3 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test.....	42
3.3.4 Kritische Flimmerfrequenz-Analyse.....	46
3.3.5 Animal Naming Test.....	48
3.4 Diagnosestellung der hepatischen Enzephalopathie	49
3.5 Laboruntersuchungen	50
3.6 Statistik	51
4 Ergebnisse	53
4.1 Ausgangsdaten der Studienpopulation	53
4.2 Vergleich von Patienten der Entwicklungskohorte mit covert HE und ohne HE mit Fokus auf die Ergebnisse im S-ANT1	56
4.3 Diagnostische Wertigkeit etablierter S-ANT1 Cut-Offs	60
4.4 Entwicklung modifizierter Cut-Offs für den S-ANT1 anhand der Entwicklungskohorte	61

4.5 Ausgangsdaten der Validierungskohorte	63
4.6 Vergleich von Patienten der Validierungskohorte mit covert HE und ohne HE mit Fokus auf die Ergebnisse im S-ANT1.....	67
4.7 Performance der etablierten und modifizierten S-ANT1 Cut-Offs bei Patienten der Validierungskohorte	71
4.8 Prädiktoren für schlechte Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose.....	73
5 Diskussion.....	74
5.1 Hintergründe	74
5.2 Patientencharakteristika und covert hepatische Enzephalopathie.....	74
5.3 Simplified Animal Naming Test	76
5.3.1 Der S-ANT1 als Screening-Instrument.....	81
5.4 Lebensqualität.....	83
5.5 Limitationen	85
5.6 Schlussfolgerung und Ausblick.....	87
6 Zusammenfassung.....	88
7 Literaturverzeichnis.....	90
8 Anhang.....	VIII
8.1 Fragebogen zur Lebensqualität bei Lebererkrankungen CLDQ-D.....	VIII
8.2 Testauswertung CLDQ.....	XIII

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AIH	Autoimmunhepatitis
ANT	Animal Naming Test
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the ROC curve
BCAA	Branched-Chain Amino Acids, verzweigt-kettige Aminosäuren
CCM	Cirrhose Centrum Mainz
CFF	Critical Flicker Frequency, kritische Flimmerfrequenz
CFS	Clinical Frailty Scale
CHE	Covert hepatische Enzephalopathie
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPS	Child-Pugh-Score
CRP	C-reaktives Protein
DBI	Diazepam-Bindungs-Inhibitor
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HDV	Hepatitis D-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie

HE1	Hepatische Enzephalopathie ersten Grades
HEV	Hepatitis E-Virus
HSC	Hepatic stellate cells, Hepatische Sternzellen
ICT	Inhibitory Control Test
INR	International Normalized Ratio
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
LOLA	L-Ornithin-L-Aspartat
LR	Likelihood Ratio
MHE	Minimale hepatische Enzephalopathie
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
NAFL	Nichtalkoholische Fettleber
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NYHA	New York Heart Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OHE	Overt hepatische Enzephalopathie
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PBR	Peripherer Benzodiazepinrezeptor
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSE	Portosystemische Enzephalopathie
PSE-Syndrom-Test	Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristic
S-ANT1	Simplified Animal Naming Test
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
TGF- β	Transforming growth factor beta
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TSP	Translocator Protein

VdZ	Verein der Zoologischen Gärten
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der Leberzirrhose (19).....	8
Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation (33).....	11
Tabelle 3: Ursachen für die portale Hypertension nach hepatischer Lokalisation.....	14
Tabelle 4: Einteilung der HE.....	18
Tabelle 5: West-Haven-Kriterien und klinische Beschreibung	20
Tabelle 6: Differentialdiagnosen der HE (2)	24
Tabelle 7: Mögliche Auslöser einer HE (19, 53)	25
Tabelle 8: Mögliche Therapiemaßnahmen bei HE	28
Tabelle 9: Auswertung Untertest 5 des PSE-Syndrom-Tests	45
Tabelle 10: Patientencharakteristika der Entwicklungskohorte	54
Tabelle 11: Vergleich der Patientencharakteristika mit CHE und ohne HE der Entwicklungskohorte	57
Tabelle 12: Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse in der Entwicklungskohorte	59
Tabelle 13: Diagnostische Teststärke der etablierten Cut-Offs.....	60
Tabelle 14: Diagnostische Teststärke der modifizierten S-ANT1 Cut-Offs	62
Tabelle 15: Gegenüberstellung von Validierungskohorte und gesunden Kontrollpatienten	63
Tabelle 16: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Entwicklungs- und Validierungskohorte.....	65
Tabelle 17: Vergleich der Patientencharakteristika mit CHE und ohne HE in der Validierungskohorte.....	68
Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse im S-ANT1 in der Validierungskohorte	70
Tabelle 19: Diagnostische Teststärke der etablierten Cut-Offs in der Validierungskohorte.....	71
Tabelle 20: Diagnostische Teststärke der modifizierten Cut-Offs in der Validierungskohorte.....	72
Tabelle 21: Uni- und multivariable Analyse von Prädiktoren für schlechte Lebensqualität	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomischer Aufbau der Leber.....	5
Abbildung 2: Glioneuronale Kommunikation bei Astrozytenschwellung.....	22
Abbildung 3: Therapie-Algorithmus bei HE	29
Abbildung 4: Flussdiagramm Ausschlusskriterien.....	53
Abbildung 5: Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse in der Entwicklungskohorte	58
Abbildung 6: ROC-Kurve für den S-ANT1 bei Patienten der Entwicklungskohorte...	62
Abbildung 7: Vergleich der S-ANT1 Ergebnisse bei Patienten der Validierungskohorte.....	69
Abbildung 8: ROC-Kurve für den S-ANT1 bei Patienten der Validierungskohorte....	72

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine häufige und verheerende Komplikation von Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium und wurde erstmals von Sherlock et al. 1954 beschrieben (1). Sie ist eine potenziell reversible Störung des zentralen Nervensystems. Die Ausmaße der Symptomatik reichen von subklinischen kognitiven Abweichungen über Bewusstseinsveränderungen und gestörter Motorik bis hin zum Koma.

In der aktuellen gemeinsamen Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) sowie in den deutschen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) werden die minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) und die HE ersten Grades (HE1) als covert HE (CHE) zusammengefasst (2, 3). Die MHE betrifft bis zu 80 Prozent der Patienten mit Leberzirrhose in ihrem Krankheitsverlauf (4, 5). Definiert wird sie als subklinische, neurologische Einschränkung, die nur durch psychometrische und neurophysiologische Tests identifiziert werden kann. Im Gegensatz dazu ist die HE 1. Grades nach den West-Haven-Kriterien definiert durch das Vorliegen milder, klinisch detektierbarer Alterationen, wie unangebrachter Euphorie, Ängstlichkeit oder einer verminderten Aufmerksamkeitsspanne (2).

Die klinischen Konsequenzen und somit die Diagnosestellung der CHE sind von äußerster Wichtigkeit. Das Vorliegen einer CHE ist mit eingeschränkter Lebens- und Schlafqualität (6), einem erhöhten Risiko für Stürze (7) und Autounfälle (8) sowie einer erhöhten Mortalität (9) assoziiert. Außerdem ist das Risiko für die Entwicklung einer höhergradigen HE, einer sogenannten overt HE (OHE), erhöht (10).

Der von der AASLD und EASL empfohlene diagnostische Goldstandard zur Detektion der MHE ist der Portosystemische Enzephalopathie Syndrom Test (PSE-Syndrom-Test). Dieser ist ein klassischer „Papier-Bleistift“-Test und beinhaltet 5 Untertests: den Zahlenverbindungstest A und B (NCT A und B), den Zahlensymboltest (DST), den Kreise-Punktieren-Test (SDT) und den Linien-Verbindungs-Test (LTT) (2). Für Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland wurde der Test durch Weissenborn et al. evaluiert (11).

Ein anderes etabliertes und von AASDL und EASL empfohlenes Instrument ist die Messung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF) (12). In den letzten Jahren sind noch weitere modernere Testmethoden, wie der Stroop Test in Form der Stroop EncephalApp oder der Inhibitory Control Test (ICT), evaluiert und eingeführt worden (13, 14). Trotz der Verfügbarkeit dieser verschiedenen Methoden und der nachgewiesenen Konsequenzen für die betroffenen Patienten wird die CHE oftmals übersehen oder das Screening im klinischen Alltag vernachlässigt (15, 16). Hauptgründe dafür scheinen vor allem die schwierige und aufwendige Diagnostik zu sein. Aufgrund dieser Faktoren ist die Verfügbarkeit eines schnellen, billigen und einfach durchzuführenden Tests zum primären CHE Screening besonders wichtig. Vor kurzem haben Campagna et al. gezeigt, dass der Simplified Animal Naming Test (S-ANT1) ein einfaches Tool zur schnellen Diagnostik der CHE im klinischen Alltag sein könnte (17). Der Animal Naming Test (ANT) ist ein semantischer Wortflusstest, der vor allem in der Psychologie benutzt wird (18, 19). Patienten werden hierbei aufgefordert, innerhalb einer Minute so viele Tierarten wie möglich aufzuzählen. In einem Adjustierungsvorgang werden die Ergebnisse an Alter und Bildungsgrad angepasst. In der Studie von Campagna et al. zeigte der S-ANT1 eine akzeptable Diskriminationsfähigkeit zwischen Patienten mit und ohne CHE. Allerdings wurde der S-ANT1 bislang noch nicht außerhalb von Italien validiert.

Aus diesem Grund ist das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit mit Hilfe einer Entwicklungskohorte Cut-offs für den S-ANT1 für den deutschen Raum zu entwickeln und im nächsten Schritt die Leistungsfähigkeit dieser Werte in einer unabhängigen Validierungskohorte zu untersuchen. Zusätzlich wird anhand der Gesamtkohorte untersucht, ob schlechtere Ergebnisse im S-ANT1 mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert sind.

Zusammengefasst sind die Ziele dieser Arbeit daher:

1. Die Entwicklung von Cut-Offs für den S-ANT1 bei deutschen Patienten mit Leberzirrhose.
2. Die Validierung dieser Cut-Offs in einer unabhängigen Kohorte von deutschen Patienten mit Leberzirrhose.
3. Die Untersuchung, ob eine schlechtere kognitive Funktion gemessen an schlechteren Ergebnissen im S-ANT1 mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert ist.

2 Literaturdiskussion

2.1 Struktur und Funktion der Leber

Die Leber liegt im rechten Oberbauch und stellt mit einer Masse von etwa 1-1,5 kg das größte Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers dar. Morphologisch wird die Leber in vier Lappen eingeteilt: den Lobus hepatis dexter, den Lobus hepatis sinister, den Lobus quadratus und den Lobus caudatus.

Aufgrund ihrer zentralen Aufgabe als Entgiftungsorgan ist die Leber mit 15 % des Herz-Zeit-Volumens gut durchblutet. Ein Drittel der Blutzufuhr stammt aus der Arteria hepatica propria und versorgt die Leber mit sauerstoffreichem Blut. Zwei Drittel entstammen der Pfortader (Vena portae hepatis), welche nährstoffreiches Blut aus dem Verdauungstrakt führt (20, 21). Diese Blutgefäße treten gemeinsam mit dem Gallengang (Ductus hepaticus communis) an der Leberpforte (Porta hepatis) in die Leber ein und zweigen sich gemeinsam auf. Je ein Ast der Vena portae hepatis, der Arteria hepatica propria und des Ductus hepaticus communis bilden zusammen die Glisson-Trias.

Entsprechend ihrer Blutversorgung beziehungsweise des Galleflusses durch die Glisson-Trias kann die Leber nach Claude Couinaud noch funktionell in acht Segmente eingeteilt werden, hierbei entfallen die Segmente I – IV auf den linken und V – VIII auf den rechten Lappen (siehe Abbildung 1).

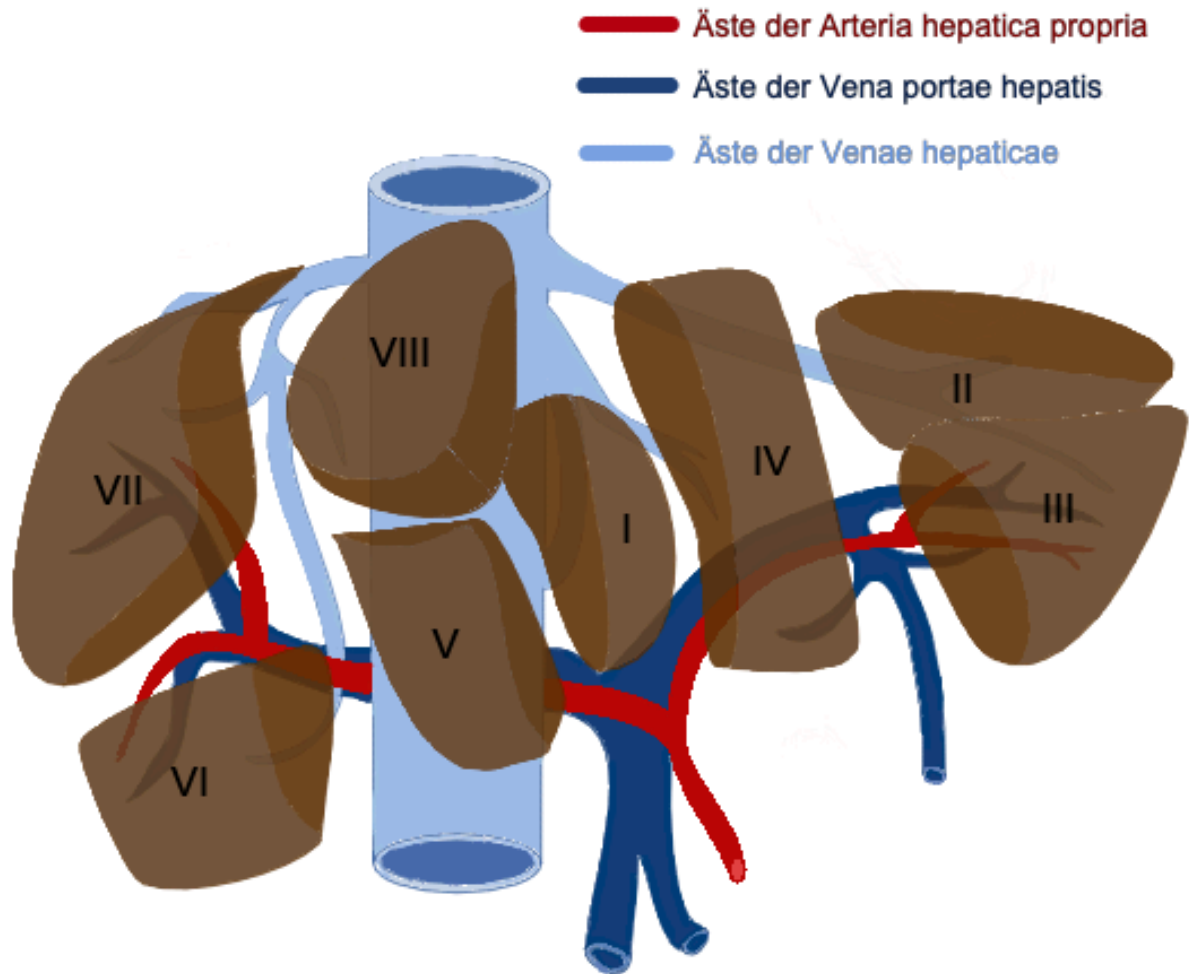


Abbildung 1: Anatomischer Aufbau der Leber

Schematische Darstellung der Lebersegmente mit Gefäßstruktur, modifiziert nach Lopez-Terrada (22)

Das Lebergewebe ist histologisch in Leberläppchen strukturiert. Diese sind um eine Zentralvene angeordnet. In der Peripherie finden sich Portalfelder aus Bindegewebe und der Glisson-Trias. Die funktionelle Einheit des Leberparenchyms stellt der Leberazinus dar. Terminale Portalvenenäste münden ebenso wie Arteriolen der Leberarterie in die Sinusoide. Diese Blutgefäße führen sauerstoff- sowie nährstoffreiches Blut und werden von Endothelzellen ausgekleidet. Die Endothelzellen weisen Poren auf und erlauben so dem Blutplasma unmittelbaren Kontakt mit den Hepatozyten. Die Hepatozyten sind um die Sinusoide herum angeordnet und machen 80 % des Gesamtzellgehalts der Leber aus (23). Sie übernehmen vielfältige Funktionen im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel und haben Synthesefunktionen.

Beispielsweise reguliert die Leber unter hormonellem Einfluss von Insulin und Glukagon den Blutzuckerhaushalt, indem Glucose entweder über Acetyl-CoA zu dem Energiebaustein Adenosintriphosphat (ATP) verstoffwechselt oder als Glykogen gespeichert wird. Fällt Acetyl-CoA im Überschuss an, werden diese Moleküle von der Leber in den Fettstoffwechsel eingeschleust und in Form von Triglyzeriden als Reserve gespeichert (24).

Die Hepatozyten metabolisieren nicht nur resorbierte Bestandteile aus der Nahrung, sondern sind auch an der Biotransformation von körpereigenen Stoffen wie Bilirubin sowie körperfremden Stoffen, wie Medikamenten und Alkohol, beteiligt.

Das Enzym Alkoholdehydrogenase überführt Ethanol in Acetaldehyd. Dieses Stoffwechselzwischenprodukt wird weiter zu Acetyl-CoA metabolisiert, welches in den Energiestoffwechsel eingeschleust werden kann. Bei diesen Vorgängen wird die Triglyzeridsynthese stimuliert und ein Teil der entstehenden Triglyzeride in der Leber abgelagert. Hieraus resultieren die pathologischen Veränderungen des Lebergewebes bei chronischem Alkoholabusus (25).

Eine weitere Funktion liegt in der Regulation der Homöostase von Aminosäuren, Ammoniak und Bikarbonat. In der Leber wird pH-abhängig in Verbindung mit der Glutaminsynthese unter Verbrauch von Bikarbonat Harnstoff synthetisiert. Beide Reaktionen sind Teil der Ammoniakentgiftung. Außerdem synthetisieren die Hepatozyten die meisten Plasmaproteine (u.a. Akute-Phase-Proteine) sowie die Gallensäuren, welche in die Gallenkanälchen zwischen den Hepatozyten sekretiert werden. Gesteuert wird die Leberfunktion über intrazelluläre Mechanismen sowie extrazelluläre Signalstoffe, wie beispielsweise Zytokine. Ein weiterer Regulationsmechanismus ist die Aufnahme oder Abgabe von Osmolyten, welche eine Zellschwellung oder -schrumpfung bewirken. Auch die Innervation spielt bei der Regulation der Funktion des Leberparenchyms eine Rolle.

Für die ortsständige Phagozytose in der Leber sind Kupffer-Sternzellen verantwortlich. Sie werden auch Kupfferzellen genannt und haben eine wichtige Funktion bei unspezifischen Abwehrvorgängen.

Einen weiteren in der Leber vorkommenden Zelltyp stellen die hepatischen Sternzellen (HSC), auch Fettspeicher- oder Ito-Zellen genannt, dar. Sie dienen der Vitamin-A-Speicherung sowie der Blutflussregulation der Sinusoide, welchen sie abluminal aufliegen. Das große Gefäßvolumen der Leber als Organ der Blutspeicherung ist demnach durch Regulation variabel (20, 26). Die HSC spielen außerdem eine Rolle bei der Pathogenese der Leberfibrose, da sie – durch TGF- β (Transforming Growth Factor beta) aktiviert – Komponenten der extrazellulären Matrix, wie Kollagen, sezernieren (24, 27).

2.2 Grundlagen der Leberzirrhose

Die langfristige Folge verschiedener chronischer Lebererkrankungen ist die Leberzirrhose, welche über morphologische Kriterien definiert wird. Nekrosen, Apoptosen und eine zunehmende Fibrosierung führen schließlich zur Überschreitung der Regenerationsfähigkeit des Organs und zur irreversiblen narbigen Strukturänderung des Leberparenchyms mit Ausbildung von Regeneratknoten. Im Gegensatz zur Leberfibrose ist bei der Zirrhose die Gewebs- bzw. Läppchenarchitektur gestört. Diese Veränderungen gehen mit einer nachhaltigen Störung bis zum Verlust der Leberfunktion einher. Die Störungen betreffen sowohl die Synthese-, Speicher- und Entgiftungsfunktion als auch die Immunabwehr (20).

Die Inzidenz der Leberzirrhose liegt in Industrieländern bei circa 250/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen (28). In Deutschland sind nach aktuellen Schätzungen etwa 1 Million Menschen (1,7 %) betroffen. Davon versterben circa 20.000 (2,2 %) pro Jahr (www.gbe-bund.de).

Die Ätiologie der Leberzirrhose lässt sich in verschiedene Genesen einteilen. Sie kann auf der Grundlage eines toxischen, infektiösen, autoimmunologischen, vaskulären oder metabolischen Prozesses entstehen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ätiologie der Leberzirrhose (20)

Lebernoxen
<ul style="list-style-type: none">• Alkohol• Amiodaron• Methotrexat
Stoffwechselerkrankungen
<ul style="list-style-type: none">• Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)• Hämochromatose• Alpha1-Antitrypsin-Mangel• Morbus Wilson• Galaktosämie• Mukoviszidose
Viren
<ul style="list-style-type: none">• Hepatitis B• Hepatitis C
Biliäre Krankheiten
<ul style="list-style-type: none">• Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)• Primär biliäre Cholangitis (PBC)• Sekundär sklerosierende Cholangitis
Zirkulatorische Störungen (venöser Rückstau)
<ul style="list-style-type: none">• Rechtsherzinsuffizienz• Budd-Chiari-Syndrom
Autoimmunkrankheiten
<ul style="list-style-type: none">• Autoimmunhepatits (AIH)
Unbekannt (kryptogene Zirrhose)

Das Krankheitsbild Leberzirrhose ist weltweit verbreitet und weist geographische Unterschiede bezogen auf die Ätiologie auf. Der Alkoholabusus sowie die nicht alkoholische Steatohepatitis sind die häufigsten Verursacher in den westlichen Industrieländern, gefolgt von Hepatitis C an zweiter Stelle. In Ostasien und Afrika sind die Virushepatitiden die führenden Ätiologien (29).

In Deutschland ist die alkoholische Lebererkrankung am häufigsten (28). Die ebenfalls oftmals als Ursache festgestellte nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) entsteht auf dem Boden einer nichtalkoholischen Fettleber (NAFL) (20). Bei stark übergewichtigen Personen beträgt die Prävalenz der NAFL 37 % (30). Damit ist die nichtalkoholische Fettlebererkrankung die häufigste chronische Lebererkrankung weltweit (31). Aufgrund der steigenden Inzidenz des metabolischen Syndroms ist mit einer Zunahme der NAFL und NASH als Genese der Leberzirrhose zu rechnen (32). Ferner wird vermutet, dass sie für etwa die Hälfte der Leberzirrhosen unbekannter Ursache verantwortlich ist (33).

Als Verursacher von Virushepatitiden wurden unter anderem das Hepatitis A-Virus (HAV), Hepatitis B-Virus (HBV), Hepatitis C-Virus (HCV), Hepatitis D-Virus (HDV) und Hepatitis E-Virus (HEV) beschrieben. Bei immunkompetenten Personen chronifizieren die durch HAV und HEV ausgelösten Hepatitiden jedoch nicht. Gemeinsam mit dem HCV ist die HBV-Infektion die häufigste virale Ursache der chronischen Hepatitis, der Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms (HCC). In der deutschen Bevölkerung sind weniger als 1 % Virusträger (20, 28). Der HBV Infektion kann präventiv durch konsequente Impfung vorgebeugt werden.

Weniger häufige Ursachen einer Leberzirrhose sind Autoimmunhepatitiden, cholestatische Leberkrankheiten (wie die primäre biliäre Cholangitis (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC)) und hereditäre Speicherkrankheiten wie die Hämochromatose und Morbus Wilson (29). Die häufigste erbliche Stoffwechselerkrankung ist die Eisenspeicherkrankheit Hämochromatose. Kryptogene Zirrhosen sind solche mit unbekannter Genese.

Makroskopisch erfolgt in Abhängigkeit von der Größe der Regeneratknoten die Einteilung in mikro- oder makronoduläre Leberzirrhose (28). Klinisch wird bei der manifesten Leberzirrhose zwischen einer kompensierten und dekompenzierten Form unterschieden. Die dekompenzierte Zirrhose ist durch das Auftreten von Komplikationen gekennzeichnet. Diagnostische Kriterien sind das Auftreten von Aszites, gastrointestinale Blutungen, Ikterus und/-oder hepatische Enzephalopathie (20).

Patienten mit Dekompensation weisen zudem eine stark erhöhte Mortalitätsrate gegenüber Patienten im kompensierten Stadium auf. Ohne Lebertransplantation beträgt die 5-Jahres-Mortalität nach erstmaliger Dekompensation 85 % (29).

2.3 Prognose und Schweregradbeurteilung der Leberzirrhose

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Leberzirrhose kann durch die Eliminierung der ursächlichen Noxe verbessert werden, beispielsweise bei ethyltoxischer Zirrhose durch absolute Alkoholkarenz oder durch diätetische Maßnahmen bei Hämochromatose und Morbus Wilson (28). Die Prognose verschlechtert sich hingegen beim Auftreten von Aktivitätszeichen der Krankheit wie Ikterus oder erhöhten Leberenzymen. Auch das Auftreten von Dekompensationszeichen verschlechtert die Prognose enorm. Durch eine vorliegende Blutung oder eine HE wird die 5-Jahres-Überlebensrate auf ein Drittel reduziert. Zudem haben simultan bestehende Komplikationen eine additiv negative Auswirkung auf das Überleben der Erkrankten (20).

Für die Beurteilung des Schweregrades und der Prognose der Leberzirrhose sind verschiedene Scores entwickelt worden. Im klinischen Alltag wird häufig der Child-Pugh-Score (CPS) verwendet, eine Modifikation der Child-Turcotte-Klassifikation nach Pugh (34). Anhand von Laborparametern und klinischen Parametern wird eine Prognoseschätzung abgegeben (siehe Tabelle 2). Zu den berücksichtigten Laborwerten gehören Bilirubin, Albumin und die International Normalized Ratio (INR). Die zwei in der Klassifikation berücksichtigten klinischen Symptome sind die HE und der Aszites.

Beim CPS bedeutet A eine gute, B eine mittlere und C eine schlechte Prognose. Die 1-Jahres-Überlebensraten betragen bei Child A fast 100 % und im Stadium Child C nur noch 35 % (28).

Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation (34)

Parameter	A	B	C
Bilirubin im Serum [mg/dl]	≤ 2,0	2,0-3,0	≥ 3,0
Albumin im Serum [mg/dl]	≥ 35	28-35	≤ 28
INR	≤ 1,7	1,7-2,3	≥ 2,3
Aszites	Fehlend	Leicht therapierbar	Kaum therapierbar
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad 1-2	Grad 3-4

INR: International Normalized Ratio

Ein weiteres Verfahren zur Prognoseabschätzung ist der MELD-Score (Model of End-Stage Liver Disease). Er wird vor allem dann benutzt, wenn eine Evaluation zur Lebertransplantation vorgenommen wird. Dieser Score gibt die prozentuale 3-Monats-Überlebensrate an. Er berechnet sich ausschließlich aus Laborparametern.

MELD-Score Berechnung:

$3,78 \times \ln (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln (\text{INR}) + 9,57 \times \ln (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 6,43$

Bei einem MELD-Score > 15 oder Komplikationen wie OHE, Aszites oder Varizenblutung sollte eine Lebertransplantation erwogen werden (35, 36).

2.4 Komplikationen der Leberzirrhose

Schon bei Erstdiagnose zeigt eine Mehrzahl der Patienten Komplikationen. Zu den wichtigsten Komplikationen gehören die Aszitesbildung, gastrointestinale Blutungen und die hepatische Enzephalopathie. In einer skandinavischen Studie von 2010 wiesen bei Erstdiagnostik 55 % der Patienten Aszites auf, 11 % eine HE und 6 % Varizenblutungen (9). Zwischen den Komplikationen bestehen Wechselwirkungen, beispielsweise kann eine gastrointestinale Blutung eine HE begünstigen. Oft liegen auch mehrere Komplikationen gleichzeitig vor (20).

2.4.1 Portale Hypertension

Die portale Hypertension ist als Steigerung des Drucks auf mehr als 10 mmHg in der Pfortader selbst oder in einem ihrer Abgänge definiert (37). Der Druck in der Pfortader ist von der Körperlage, der Atmung und dem intraabdominellem Druck abhängig. Konstanter ist der Druckgradient zwischen Pfortader und Hohlvene (portosystemischer Druckgradient). Er beträgt physiologisch 3-5 mmHg.

Bei der Leberzirrhose kommt es im Rahmen der Progression der Erkrankung zu einer Druckerhöhung im Pfortadersystem. Diese Druckerhöhung kommt durch verschiedene Erhöhungen des Strömungswiderstandes zustande. Verschiedene Formen wie die prä-, intra- und posthepatische portale Hypertension wurden je nach Lokalisation des Strömungshindernisses beschrieben. Bei intrahepatischen Strömungshindernissen kann zusätzlich zwischen präsinusoidaler, sinusoidaler und postsinusoidaler Lokalisation unterschieden werden. Mögliche Ursachen mit ihren Lokalisationen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Bei der prähepatischen portalen Hypertension ist die widerstandserhöhende Ursache im portalen Zuflussgebiet zur Leber zu finden. Die Portalvenenthrombose (PVT) ist hier die häufigste Ursache. Auch eine Kompression der Pfortader beispielsweise durch einen Pankreaskopftumor ist möglich.

Beispiele für eine intrahepatische präsinusoidale Widerstandserhöhung sind Lebermetastasen oder Schistosomiasis (in Europa selten). Die häufigste Ursache einer portalen Hypertension ist mit 80 % die intrahepatische sinusoidale Widerstandserhöhung durch Fibrosierung und Zerstörung der normalen Leberparenchymarchitektur sowie Kompression der Sinusoide bei einer Leberzirrhose. Die intrahepatische postsinusoidale Widerstandserhöhung wird auch sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) genannt und entsteht meist durch Schäden unter Zytostatikatherapie.

Die häufigsten Ursachen für eine posthepatische Widerstandserhöhung sind die Rechtsinsuffizienz und das Budd-Chiari-Syndrom. Der zentrale Venendruck wird in diesem Fall auf die Lebervenen und auch auf die Sinusoide übertragen (20, 28).

Im Stadium der dekompensierten Leberzirrhose treten bei betroffenen Patienten Komplikationen auf, die mit einem abnormalen Anstieg des Pfortaderdrucks assoziiert sind. Dazu gehören der Aszites, die spontan bakterielle Peritonitis (SBP), die HE, das hepatorenale Syndrom oder die Varizenblutung (38). Diese Veränderungen an extrahepatischen Geweben können zum Teil lebensbedrohlich sein. Die Ausbildung von Kollateralkreisläufen vom portalen zum kavalen Venensystem führt zur portalhypertensiven Gastropathie sowie zu Ösophagus- und Magenfundusvarizen, welche rupturieren und zu starken Blutungen führen können (39). Als Folge einer Splenomegalie können sich zudem eine Leukozytopenie sowie eine Thrombozytopenie entwickeln. Darüber hinaus können metabolische Folgen auftreten. Gelangt das Pfortaderblut unter Umgehung des Entgiftungsorgans Leber über die Kollateralen in den systemischen Kreislauf, wird eine hepatische Enzephalopathie begünstigt. Daher wird die HE auch portosystemische Enzephalopathie genannt (20, 28).

2.4.2 Aszites

Ein Aszites – die Ansammlung von seröser Flüssigkeit in der Peritonealhöhle – ist in 80 % der Fälle portal bedingt und eine häufige Folgeerscheinung der Leberzirrhose. Der Aszites ist die erste Komplikation beim Übertritt der Leberzirrhose vom kompensierten in das dekompensierte Stadium. In einer skandinavischen Studie konnte bereits bei Erstdiagnose bei 55 % der Zirrhotiker ein Aszites nachgewiesen werden (9). Infolge eines Aszites kann es zu weiteren Komplikationen wie Hyponatriämie, dem hepatorenenalen Syndrom, dem hepatopulmonalen Syndrom sowie der spontanen bakteriellen Peritonitis führen.

Für die Ausbildung eines Aszites spielen lokale und systemische Faktoren eine Rolle. Die portale Hypertension mit Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren des Peritoneums sowie die verminderte Albuminsynthese bei eingeschränkter Leberfunktion mit resultierendem Abfall des onkotischen Drucks sind wichtige lokale Voraussetzungen. Zu den systemischen Faktoren gehört vor allem eine über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) gesteigerte Natrium- und somit Wasserretention. Die Aktivierung des RAAS erfolgt durch verschiedene Mechanismen, wie einem vermindertem arteriellen Blutvolumen durch Transsudation von Flüssigkeit in die Bauchhöhle. Auch die arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet aktiviert über eine Minderperfusion der Nieren das RAAS (24, 28). Diese Erweiterung der arteriellen Gefäße ist multifaktoriell bedingt und verstärkt wiederum die portale Hypertension (39).

2.4.3 Spontan bakterielle Peritonitis

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist definiert als Infektion des Aszites ohne identifizierbare intraabdominelle Infektionsquelle. Diese Komplikation tritt bei 10-30 % der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites auf (40). Ursächlich für die SBP ist die Translokation von Darmbakterien in den Aszites. Zusätzlich begünstigend für diese Infektion ist die herabgesetzte Abwehrlage der Patienten durch die eingeschränkte Organfunktion der Leber, welche an der Infektabwehr beteiligt ist.

Die Diagnose wird gesichert durch eine Aszitespunktion mit Bestimmung der erhöhten Granulozyten- oder Leukozytenzahl sowie dem mikrobiologischen Keimnachweis im Punktat (20). Die SBP hat eine schlechte Prognose. Studien zeigen eine 2-Jahres-Überlebensrate von 25-30 % (40).

2.4.4 Gastrointestinale Blutungen

Überschreitet der Druckgradient zwischen Portalvene und Lebervene einen bestimmten Wert, bilden sich Kollaterale zwischen dem portalen und systemischen Kreislauf aus. Als direkte Folge der portalen Hypertension entstehen dadurch portokavale Anastomosen, die sich häufig zu gastrointestinalen Varizen (Ösophagus- und Magenfundusvarizen) erweitern. Bei Diagnosestellung liegen diese bei der Hälfte der Zirrhosepatienten vor (41).

Kommt es im Verlauf zu einem weiteren Anstieg des Pfortaderdrucks, kann es zu einer Varizenruptur mit Blutung kommen. Aufgrund des häufig starken Blutverlustes bei Varizenruptur sind gastrointestinale Blutungen die häufigste lebensbedrohende Komplikation bei Leberzirrhose. Die 6-Wochen-Mortalität liegt nach einer Varizenblutung bei 10-20 % (42). Neben den hämodynamischen Auswirkungen fördern die Blutungen auch andere schwerwiegende Komplikationen, wie die HE. (20).

2.5 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine potenziell reversible, funktionelle Störung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit motorischen und neuropsychiatrischen Symptomen. Sie tritt als Folge einer akuten oder chronischen Lebererkrankung auf (20) und ist eine häufige Komplikation der Leberzirrhose (3).

Bei Erstdiagnose der Leberzirrhose litten in einer großen Studie von Patienten mit Alkoholzirrhose 11 % an einer HE (9). Insgesamt entwickeln etwa 30-40 % der Patienten im Krankheitsverlauf eine klinisch manifeste HE (43). Außerdem weisen etwa 50 % der Patienten mit Leberzirrhose eine subklinische, minimale HE (MHE) auf (4, 15).

Die HE hat schwerwiegende Auswirkungen auf die betroffenen Patienten. Das in Erscheinung treten der HE ist ein negativer Prognosefaktor: nach Auftreten dieser Komplikation beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 15 % (2, 43). Zudem ist das Rezidivrisiko mit 40 % innerhalb eines Jahres nach erstmaliger HE-Episode hoch (43). Obwohl die Symptome einer HE-Episode potenziell reversibel sind, bleiben danach in der Regel kognitive Defizite bestehen. Vor allem bei rezidivierenden Episoden geht dies mit einer voranschreitenden, dauerhaften geistigen Leistungseinschränkung einher (44).

2.5.1 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie

Die HE lässt sich nach Typ, Schweregrad, zeitlichem Ablauf und den auslösenden Faktoren einteilen (siehe Tabelle 4). Bei akutem Leberversagen spricht man von Typ A, bei erworbenen oder angeborenen portosystemischen Shunts ohne Hepatopathie von Typ B und bei chronischer Krankheit/ Leberzirrhose von Typ C (45).

Der zeitliche Ablauf einer HE kann episodisch (spontan oder durch einen Auslöser provoziert), wiederkehrend (zwei oder mehr HE-Episoden innerhalb eines Jahres) oder chronisch persistierend sein (2). Von der chronisch persistierenden Form sind vor allem ältere Patienten betroffen. Es bestehen kontinuierlich neuropsychiatrische Störungen geringen Ausmaßes, welche intermittierend von akuten Episoden unterbrochen werden (20).

Tabelle 4: Einteilung der HE

modifiziert nach den deutschen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) (3)

Typ	Grad	ISHEN	Zeitlicher Verlauf	Ursache
A	MHE	Covert	Episodisch	Spontan
	1			
B	2	Overt	Rezidivierend	Mit Auslöser
	3			
C	4		Persistierend	

ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie.

Die Schweregradeinteilung erfolgt anhand der West-Haven-Kriterien. Bei dieser Klassifikation werden die HE-Ausprägungen in fünf verschiedene Grade eingeteilt (siehe Tabelle 5). Die erste Kategorie – die minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) – ist eine Sonderform der HE. Bei der MHE kann keine klinisch fassbare Symptomatik detektiert werden. Die Diagnosestellung kann nur über pathologische Ergebnisse im Rahmen von neuropsychologischen oder neurophysiologischen Tests erfolgen.

Die HE ersten Grades (HE1) äußert sich in leichten kognitiven Einschränkungen oder Verhaltensauffälligkeiten. Patienten mit dieser Form der HE zeigen eine leichte Bewusstseinstörung, unangebrachte Euphorie oder Ängstlichkeit, eine verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Probleme bei einfachen Rechenaufgaben wie Subtraktion und Addition und/oder einen veränderten Schlafrhythmus (3).

Bei einer HE zweiten Grades kommt es zu einer offensichtlichen kognitiven Leistungsminderung. Die Patienten wirken lethargisch oder apathisch und zeigen ein auffälliges Verhalten sowie eine Persönlichkeitsveränderung. Darüber hinaus sind diese HE-Patienten oft zeitlich desorientiert und reagieren erst verzögert auf Ansprache.

Zudem ist bei der HE zweiten Grades die Feinmotorik der Patienten gestört. Gegebenenfalls kann hier bei der körperlichen Untersuchung eine Asterixis, auch „Flattertremor“ genannt, nachgewiesen werden. Dieses grobschlägige Händezittern zeigt sich bei vorgehaltenen Händen und gespreizten Fingern (3).

Die HE dritten Grades wird bei Somnolenz bis hin zum Stupor diagnostiziert. Neben der zeitlichen Desorientierung kommt hier gegebenenfalls noch ein Verlust der räumlichen Orientierung hinzu. Die Patienten wirken verwirrt und massiv desorientiert. Die Reaktion auf Schmerzreize kann vermindert sein. Das Verhalten kann bizarr und die Sprache unzusammenhängend wirken. Oft zeigt sich additiv eine Gang- und Standataxie (3).

Liegt ein komatöser Zustand mit Verlust der Reaktion auf sämtliche Reize vor, ist die HE vierten Grades – der schwerste Grad nach der West-Haven-Klassifikation – eingetreten (3).

Trotz der Einteilung in verschiedene Schweregrade mit Zuordnung von detaillierten Symptomkomplexen sind die Übergänge zwischen zwei Graden im klinischen Alltag oft fließend und nicht genau voneinander abzugrenzen (46).

Neben der Einteilung in fünf Schweregrade nach West-Haven wird außerdem zwischen subklinischen und klinischen Formen unterschieden. Die MHE gehört zusammen mit der HE Grad 1 nach den West-Haven-Kriterien zu der subklinischen Form, auch covert HE (CHE) genannt. Da die betroffenen Patienten im klinischen Alltag nicht oder kaum auffällig sind, werden diese Stadien seit dem Erscheinen der aktuellen EASL- und AASLD Leitlinien 2014 zusammengefasst (2). Die klinisch fassbaren Stadien zwei bis vier werden hingegen als klinische Formen oder auch overt HE (OHE) bezeichnet (2, 45).

Tabelle 5: West-Haven-Kriterien und klinische Beschreibung

modifiziert nach den deutschen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) (3)

West-Haven-Kriterien	ISHEN	Symptome	Operative Kriterien	Bemerkung
Keine Beeinträchtigung		Keine Symptome, keine HE in der Anamnese	Tests negativ	
MHE	Covert	Veränderungen in psychometrischen Tests nachweisbar	Psychometrische Testergebnisse pathologisch ohne Symptome	Keine einheitlichen Kriterien bei der Diagnose
HE Grad 1		<ul style="list-style-type: none"> - Leichte Einschränkung des Bewusstseins - Euphorie oder Angst - verkürzte Aufmerksamkeitsspanne - Umkehr des Schlafrhythmus - Fehler bei Subtraktion oder Addition 	Einschränkung der Kognition oder des Verhaltens trotz zeitlicher und örtlicher Orientierung	Eingeschränkte Untersucher-reliabilität
HE Grad 2	Overt HE	<ul style="list-style-type: none"> - Apathie oder Lethargie - Verhaltensauffälligkeit - Zeitlich desorientiert - Persönlichkeit verändert - Dyspraxie - Asterixis 	Zeitliche Desorientierung +/- andere Symptome	Klinische Befunde variabel, aber bis zu gewissem Grad reproduzierbar
HE Grad 3		<ul style="list-style-type: none"> - Somnolenz oder Semistupor - Massiv desorientiert - bizarres Verhalten 	Zeitliche und räumliche Desorientierung	Klinische Befunde bis zu gewissem Grad reproduzierbar
HE Grad 4		Koma	Keine Reaktion auf Schmerzreize	Koma meist reproduzierbar

ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, HE: Hepatische Enzephalopathie, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie.

2.5.2 Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie

Die komplexe Pathogenese der HE ist hinsichtlich der beteiligten Faktoren und ihrer Wirkungen bis heute nicht abschließend geklärt (46, 47). Eine durch viele Faktoren beeinflusste Pathogenese wird angenommen. Dabei können die verschiedenen beteiligten Prozesse sich gegenseitig verstärken und diverse glioneuronale Zellschäden verursachen, die schlussendlich zum klinischen Bild der HE mit ihren neuropsychiatrischen Symptomen führen (20).

Ein Einflussfaktor bei der multifaktoriellen Pathogenese der HE ist der verminderte First-Pass-Effekt der Leber. Ein Teil des portalen Blutes wird via Kollateralen an der Leber vorbeigeleitet. Die HE wird aus diesem Grund auch portosystemische Enzephalopathie (PSE) genannt. Durch die Umgehungskreisläufe wird die hepatische Metabolisierung und somit die Entgiftung von endogenen und exogenen Stoffen eingeschränkt. Ein weiterer Aspekt ist die Leberinsuffizienz bei Leberzirrhose, welche mit einer reduzierten Entgiftungsfunktion einhergeht. Eine zentrale Rolle in der Genese der HE spielt hierbei ein vermehrter Ammoniakanstieg. Durch die herabgesetzte Stoffwechselfunktion der Leber kommt es zu einer verminderten Harnstoff- und Glutaminsynthese, einhergehend mit einer unzureichenden Entgiftung von Ammoniak, welches beim endogenen und exogenen Proteinabbau entsteht.

Auch Blutungen im Magen-Darm-Trakt, gesteigerter Proteinkatabolismus sowie ein verändertes Darmmikrobiom erhöhen die Ammoniak-Konzentration. Wenn die Serumkonzentrationen von Ammoniak ansteigen, kann es die Blut-Hirn-Schranke passieren. Im Gehirn wird Ammoniak von Astrozyten aufgenommen und mittels Glutaminsynthetase durch die Bindung an Glutaminsäure und Bildung von Glutamin entgiftet. Auf diese Weise steigt die intrazelluläre Konzentration von Glutamin an. Da Glutamin als Osmolyt wirkt, kommt es zum intrazellulären Wassereinstrom (20, 28).

Die durch den Flüssigkeitseinstrom bedingte Astrozytenschwellung führt zu einem geringgradigen Hirnödem, welches die für die HE charakteristischen Veränderungen zur Folge hat (48). Auch Entzündungsfaktoren scheinen bei der Ödembildung eine Rolle zu spielen (49).

Sekundär entstehen durch die Astrozytenschwellung Störungen der glioneuronalen Kommunikation. Der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor wird aktiviert und führt auf diesem Wege zu oxidativem Stress, welcher die Zellfunktionen auf vielfältige Weise stört. Auch der astrozytäre periphere Benzodiazepinrezeptor (PBR), auch Translocator Protein (TSP) genannt, wird vermehrt exprimiert. Neben Benzodiazepinen und dem Neuropeptid Diazepambindungsinhibitor (DBI) bindet auch Ammoniak an diesen Rezeptor und induziert so die Synthese und Sekretion von Neurosteroiden aus Cholesterin. Diese binden wiederum an den gamma-Aminobuttersäure-Rezeptoren (GABA-Rezeptoren), welche über die Öffnung von Chloridkanälen hemmend auf die Hirnfunktion wirken (48, 50). Die glioneuronale Kommunikation bei Astrozytenschwellung ist in Abbildung 2 dargestellt.

Außerdem kommt es im ZNS zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke durch die Neurotoxine und die veränderten Gliazellen. Auch Störungen der zerebralen Durchblutung durch eine veränderte Autoregulation der Widerstandsgefäße treten auf (20).

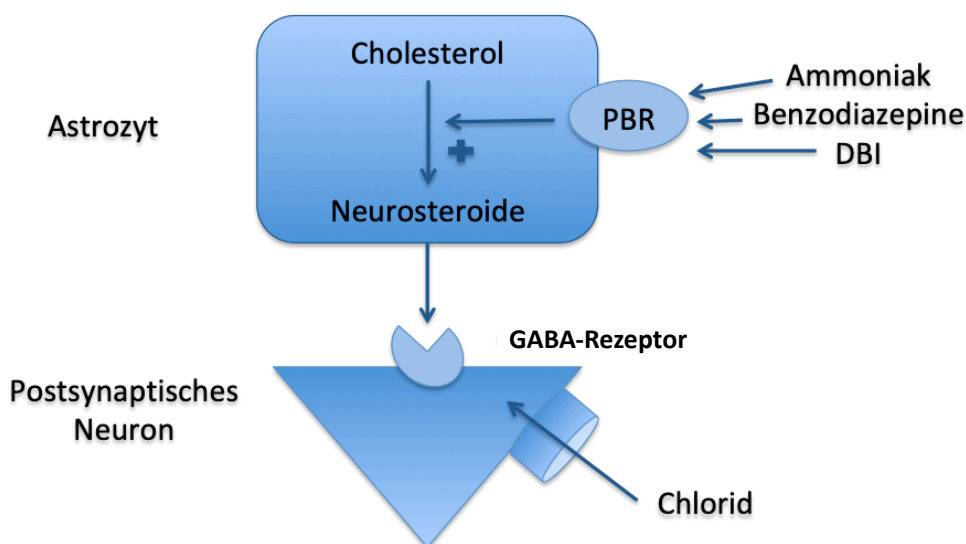


Abbildung 2: Glioneuronale Kommunikation bei Astrozytenschwellung

DBI: Diazepambindungsinhibitor, GABA: gamma-Aminobuttersäure, PBR: peripherer Benzodiazepinrezeptor, modifiziert nach Gerok (20)

Gegen Ammoniak als alleinigen Verursacher einer HE, spricht die nicht oder kaum nachgewiesene Korrelation zwischen erhöhten Ammoniakblutspiegeln und dem Vorhandensein einer klinisch fassbaren Hirnschädigung (51).

Die Zusammensetzung der intestinalen Bakterienflora, dem Mikrobiom, scheint auch eine wichtige Rolle zu spielen. In einer Studie von Bajaj et al. wurde eine bakterielle Dysbiose in Stuhlproben von Leberzirrhotikern festgestellt (52). Bei einer dekompensierten Leberzirrhose kann eine Abnahme der Normalflora beobachtet werden. Diese führt zu einer gestörten intestinalen Barriere mit bakterieller Translokation und Endotoxinfreisetzung sowie einer daraus folgender Ausschüttung inflammatorischer Zytokine, welche eine HE auslösen können (53). Zum anderen wird auch die Produktion und Entgiftung von Ammoniak durch das Mikrobiom beeinflusst. Die Hypothese, dass eine HE durch eine Dysbiose begünstigt wird, wird gestützt durch die Erfolge der Therapiemaßnahmen, die an der Beeinflussung der Darmflora ansetzen.

2.5.3 Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie

Bei bekannter Leberzirrhose und neuropsychiatrischen Symptomen ist stets die Differentialdiagnose HE abzuklären. Die HE kann sich jedoch sehr heterogen darstellen. Deshalb, und weil es keine HE-spezifische Symptomkonstellation gibt, sollten, nachdem der Verdacht auf eine HE gestellt wurde, andere Ursachen als Auslöser für die neuropsychiatrischen Veränderungen ausgeschlossen werden. Dies gelingt beispielsweise mit bildgebenden Verfahren wie einer cerebralen Computertomographie oder laborchemischer Diagnostik. Zu den Differentialdiagnosen zählen neurologische Erkrankungen wie beispielsweise Demenz, aber auch psychiatrische Krankheitsbilder und Infektionen. In Tabelle 6 sind verschiedene Differentialdiagnosen dargestellt (2).

Tabelle 6: Differentialdiagnosen der HE (2)

Differentialdiagnosen der hepatischen Enzephalopathie	
Neurologische Krankheitsbilder	<ul style="list-style-type: none"> - Demenz - Delirium tremens - Wernicke Enzephalopathie - Schlaganfall - Epilepsie - Zerebrale Verletzungen - Hirntumor
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Meningitis - Encephalitis - Sepsis
Exogene Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> - Alkoholintoxikation - Medikamente
Stoffwechselstörungen	<ul style="list-style-type: none"> - Ketoazidose - Hypoglykämie - Hyponatriämie - Urämie - Hypoxie

Wenn die Erhebung einer Fremdanamnese möglich ist, sollte dies stets geschehen. Angehörige verbringen in der Regel mehr Zeit mit dem Patienten und haben eher die Chance, die zum Teil subtilen Symptome einer HE1 als Teil der CHE frühzeitig zu bemerken. Dazu gehören Symptome wie Reizbarkeit, Apathie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Persönlichkeitsveränderungen oder Probleme bei der Bedienung von Geräten und Fahrzeugen.

Die Symptome einer OHE sind im klinischen Alltag durch den Untersuchenden leichter zu diagnostizieren. Eine räumliche oder zeitliche Desorientierung kann innerhalb kurzer Zeit durch gezieltes Fragen festgestellt werden. Ebenso offensichtlich zeigen sich Zustände akuter Verwirrtheit oder Somnolenz, Stupor und Koma bei höhergradiger HE. Bei der körperlichen Untersuchung kann als Zeichen einer HE zweiten Grades ein sogenannter „Flattertremor“, die Asterixis, auffallen.

Hierbei zeigen sich unwillkürliche Flexions- und Extensionsbewegungen der Handgelenke bei vorgehaltenen Händen mit ausgestreckten Fingern. An den Füßen und der Zunge können ähnliche Phänomene beobachtet werden. Die Asterixis ist jedoch nicht pathognomonisch für das Vorliegen einer HE zweiten Grades.

Zudem sollte nach möglichen Hinweisen für Auslöser der HE gesucht werden. Häufige Auslöser sind Elektrolytentgleisungen, Infektionskrankheiten, eine Obstipation oder gastrointestinale Blutungen (3). Medikamente die häufig eine HE auslösen sind Diuretika, Sedativa, Tranquilizer oder Analgetika (20). Potenzielle HE-Auslöser sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Mögliche Auslöser einer HE (20, 54)

Pathogenese	Auslöser
Ammoniakerhöhung	Obstipation Nierenversagen Eiweißexzess Gastrointestinale Blutungen Gesteigerter Proteinkatabolismus bei Infektionen
Elektrolytverschiebungen und Stoffwechselstörungen	Hyponatriämie Hypokaliämie Exsikkose Operation Trauma Azidose
Inflammatorische Zytokine	Infektionen (Harnwegsinfekt, spontan bakterielle Peritonitis, Pneumonie) Veränderungen im Darmmikrobiom
Aktivierung von GABA-Rezeptoren	Benzodiazepine
Störung der Volumenhomöostase	Diuretika

Laboruntersuchungen sind für die Abklärung der Lebererkrankung und der Differentialdiagnosen sowie des HE-Auslösers, jedoch nicht für die Diagnose der HE selbst, entscheidend. Trotz der bedeutsamen Rolle von Ammoniak bei der HE-Pathogenese korreliert der Serumwert weder mit dem HE-Schweregrad noch mit der Prognose (2, 46). Außerdem ist die Präanalytik problematisch, da die Blutentnahme ungestaut und der Transport der Probe auf Eis gekühlt und sehr rasch erfolgen muss. Aus diesen Gründen sollte generell auf die Bestimmung der Ammoniakwerte bei HE verzichtet werden. Bei unklaren Fällen kann ein hoher oder niedriger Ammoniakwert eine HE aber wahrscheinlicher beziehungsweise unwahrscheinlicher machen und deshalb differentialdiagnostisch hinzugezogen werden (2).

Eine weitere Bildgebung durch Sonographie oder Computertomographie kann in Betracht gezogen werden, um mögliche Auslöser der HE wie beispielsweise Infektionsquellen zu identifizieren. Schlussendlich wird die Diagnose HE aufgrund der Klinik gestellt (3).

2.5.4 Therapie der hepatischen Enzephalopathie

Tritt eine HE bei einer Leberzirrhose episodisch auf und wird als solche erkannt, lässt sich meistens eine auslösende Ursache identifizieren (siehe Tabelle 7). Diesen Auslöser auszuschalten gilt als die vorrangige Erstmaßnahme.

Bei akuter HE dritten oder vierten Grades ist eine frühzeitige intensivmedizinische Betreuung und eine frühzeitige Intubation bei komatösen Patienten zur Vermeidung einer Aspiration angezeigt (55). Im Rahmen einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung oder beim Auftreten eines akuten Leberversagens kann eine Lebertransplantation indiziert sein (46). Eine therapierefraktäre HE weist auf die Dringlichkeit eines Organersatzes hin (56).

Zur medikamentösen Therapie der HE stehen mehrere Wirkstoffe mit einer jeweils unterschiedlich aussagekräftigen Datenlage zur Verfügung. Das Therapeutikum der ersten Wahl zur Behandlung der HE ist die Lactulose, dessen Wirkung in einer Metaanalyse bestätigt wurde. Auch bei der Therapie der MHE und dem Einsatz als Primärprophylaxe zeigten sich positive Effekte (57).

Sie wird bei manifester HE als Therapie sowie zur Rezidivprophylaxe als Mittel erster Wahl empfohlen (2, 58, 59). Lactulose hat mehrere Wirkungen. Im Dünndarm wird sie nicht resorbiert, sondern erst im Dickdarm durch Darmbakterien abgebaut. Bei diesem Abbau entstehen organischen Säuren, die den Darminhalt ansäuern und zusätzlich zu einer Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms führen. Bestimmte Bakterienstämme, welche mehr Ammoniak und andere stickstoffhaltigen Stoffe fixieren, werden in ihrem Wachstum gefördert (60). Lactulose kann auch als Präbiotikum bezeichnet werden, da es die bei der Leberzirrhose nachgewiesene Dysbiose positiv beeinflusst. Zudem wirkt das Therapeutikum durch seine osmotische Wirkung als Laxans und beschleunigt die Darmpassage. Die Dosierung ist abhängig von der täglichen Stuhlfrequenz. Ziel bei der Lactulose-Therapie sind drei weiche Stühle täglich, zum Beispiel bei einer Dosis von 3 x 10 ml per os pro Tag. Alternativ haben Laktose und Laktitol eine ähnliche Wirksamkeit.

Ein weiteres essentielles Medikament in der Therapie der HE ist das schwer resorbierbare Antibiotikum Rifaximin. Rifaximin wird regelhaft zur Sekundärprophylaxe nach durchgemachter OHE eingesetzt (2). Es wirkt fast ausschließlich lokal im Darmlumen (61) und verändert dort die Zusammensetzung der Darmflora durch die Eliminierung von pathogenen Bakterienstämmen, welche Endotoxine freisetzen und Ammoniak bilden. Diese qualitative und quantitative Veränderung des Mikrobioms wirkt sich vorteilhaft auf eine HE aus, wie eine randomisierte Doppelblind-Studie von Bass et al. zeigen konnte (62). Der Therapie-Algorithmus und die Sekundärprophylaxe der HE sind zusammenfassend in Abbildung 3 dargestellt.

Weitere Therapeutika zur Behandlung einer HE sind L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA), Probiotika oder verzweigtkettige Aminosäuren (BCAA, branched-chain amino acids). Diese können jedoch vor allem auf Grund eingeschränkter Datenlage nicht regelhaft oder als Monotherapeutikum zur Therapie empfohlen werden (3).

Die empfohlene Eiweißzufuhr liegt bei 1,2-1,5 g/kg Körpergewicht täglich (63). Einen positiven Effekt einer Ernährung mit ausschließlich vegetarischen Proteinen zeigte die 2016 von Maharshi et al. durchgeführte Studie (64).

Aktuell gibt es noch keine allgemeine Empfehlung zur Therapie der MHE. Eine Therapieindikation sollte individuell gestellt werden. Als Indikationen zur Therapie sollten Faktoren wie eine eingeschränkte Lebensqualität, Verkehrsunfälle und Stürze gesehen werden (2). In der Therapie der HE gilt Lactulose als das Medikament der ersten Wahl. Eine Studie konnte hier beispielsweise bei Patienten mit MHE eine Verbesserung der kognitiven Leistung sowie der Lebensqualität zeigen (65). Tabelle 8 fasst die möglichen therapeutischen Maßnahmen zur Therapie der HE zusammen.

Tabelle 8: Mögliche Therapiemaßnahmen bei HE

Beseitigung auslösender Faktoren	
Intensivmedizinische Betreuung	Hepatische Enzephalopathie dritten und vierten Grades
Lactulose	rektal oder oral
Antibiotika	Rifaximin
Aminosäuren	branched-chain amino acids
	L-Ornithin-L-Aspartat
Proteinzufuhr	1,2-1,5 g/kg Körpergewicht

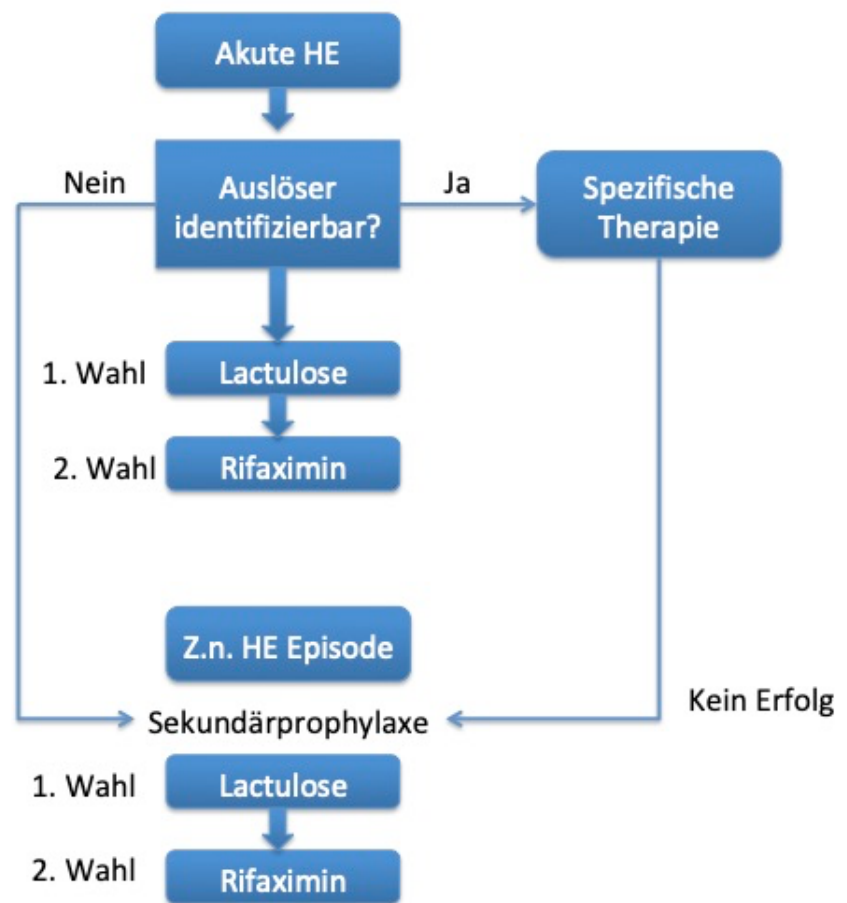


Abbildung 3: Therapie-Algorithmus bei HE

Therapeutisches Vorgehen bei akuter HE und nach einer durchgemachten HE-Episode (2), HE: hepatische Enzephalopathie.

2.6 Konsequenzen der covert hepatischen Enzephalopathie

Das Erkennen einer CHE ist für betroffene Patienten auf Grund der zahlreichen Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche entscheidend. Studien konnten nachweisen, dass sowohl eine MHE als auch eine HE1 mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert sind (6). Zusätzlich sind Schlafstörungen ein häufiges Problem bei Patienten mit Leberzirrhose (6, 66, 67). Auch hier konnte eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer CHE und reduzierter Schlafqualität nachgewiesen werden (68-70).

Dies fällt ebenso ins Gewicht wie der Umstand, dass durch die CHE ein erhöhtes Sturzrisiko besteht (71). Zudem kann die Fahrtüchtigkeit eingeschränkt und das Unfallrisiko erhöht sein. In einer von Kircheis et al. durchgeführten Studie wurden Patienten mit diagnostizierter MHE auf ihre Fahrfähigkeit getestet. Diese war bei 52 % der Patienten mit MHE zweifelhaft oder ungenügend. Bei einer OHE waren es sogar 61 % (72). Dies macht bei diagnostizierter HE unter Umständen eine eingehende Aufklärung und Beratung bezüglich der Berufsausübung des Patienten, beispielsweise bei Berufskraftfahren, notwendig. Betroffenen Patienten ist ein Test zur Überprüfung der Fahrtüchtigkeit anzuraten.

Darüber hinaus geht die CHE mit einem häufigeren Übergang in eine OHE und einer schlechteren Prognose einher (10). Außerdem konnten Ampuero et al. zeigen, dass die MHE einen Indikator für eine beschleunigte Krankheitsprogression bei Leberzirrhose darstellt (73).

Die Diagnostik sollte vor allem dann erfolgen, wenn Patienten mit Leberzirrhose eine beeinträchtigte Lebensqualität ansprechen, eine OHE-Episode in der Vergangenheit bekannt ist oder eine CHE ein besonderes berufliches Risiko darstellt. Zum jetzigen Zeitpunkt wird ein generelles Testen aller Patienten mit Leberzirrhose jedoch nicht empfohlen (2).

2.7 Diagnostik der minimalen hepatischen Enzephalopathie

Fehlen klinische Zeichen einer OHE, können trotzdem kognitive und die Feinmotorik betreffende Veränderungen vorliegen. Psychometrische und neurophysiologische Testverfahren können diese nachweisen und so eine MHE diagnostizieren. Zur Diagnostik der MHE gibt es einige Testverfahren, die kognitive und psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeiten sowie die visuell-motorische Koordination prüfen.

Zu den gut evaluierten und von den aktuellen Leitlinien in erster Linie empfohlenen Tests gehört unter anderem der Portosystemische-Enzephalopathie-Syndrom-Test (PSE-Syndrom-Test) (11, 74). Der PSE-Syndrom-Test gilt als Goldstandard der MHE-Diagnostik und ist ein klassischer „Papier-und-Bleistift-Test“. Die Testbatterie des PSE-Syndrom-Tests besteht aus fünf Untertests: dem Zahlenverbindungstest A und B, dem Liniennachfahrttest, dem Punktmarkierungstest und dem Zahlen-Symbol-Test. Der PSE-Syndrom-Test untersucht Veränderungen der Konzentration, der motorischen Genauigkeit und Schnelligkeit sowie der visuellen Wahrnehmung und visuell-räumlichen Orientierung. Mehrere kognitive Ebenen werden geprüft. Die deutsche Version des PSE-Syndrom-Tests wurde durch Weissenborn et al. evaluiert (11).

Eine weitere empfohlene quantifizierbare und reproduzierbare Methode ist die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF). Sie gehört zu den neurophysiologischen Testverfahren. Bei der Flimmerfrequenzanalyse wird mittels einer elektronischen Brille (Hepatonorm Analyzer ©) initial ein Flackerlicht mit einer Frequenz von 60 Hz dargeboten, welches als kontinuierliches Licht gesehen wird. Dann wird die Frequenz so weit abgesenkt, bis das Flackerlicht als Abfolge von Lichtpunkten erkannt wird. Patienten mit einer MHE nehmen das Flackern erst bei einer geringeren Frequenz als Patienten ohne HE wahr. Bei einer Frequenz < 39 Hz wird eine MHE diagnostiziert (12). Dieses Phänomen ist auf die hepatische Retinopathie zurückzuführen und wird mit der Hypothese der Astrozytenschwellung erklärt. Die resultierende Störung der glioneuronalen Kommunikation wird nicht nur bei den zerebralen Gliazellen, sondern auch bei den Astrozyten der Netzhaut vermutet (75, 76).

In einer Studie von Goldbecker et al. zeigte die CFF-Analyse in der Diagnostik einer HE mit 41 % eine schlechtere Sensitivität als der PSE-Syndrom-Test mit einer Sensitivität von 85,7 % (77).

Weitere modernere Testverfahren sind in den letzten Jahren entwickelt worden. Dazu gehören der Inhibitory Control Test (ICT) und der Stroop Test in Form der Stroop EncephalApp, welche Reaktionszeiten messen. Der ICT ist ein computerbasiertes Testverfahren. Patienten müssen durch Knopfdruck auf verschiedene Buchstabenabfolgen reagieren. Die MHE-Diagnose wird anhand eines Vergleichs mit altersabhängigen Referenzwerten gestellt (14). Der Stroop Test ist eine Smartphone-Applikation, bei welcher die Nutzer in fünf Durchläufen und verschiedenen Schwierigkeitsgraden Farbfelder und Farbnamen abgleichen (13).

Die bislang vorhandenen Tests zur Diagnostik der MHE sind zum Teil für sich allein genommen wenig spezifisch und sensitiv. Auch korrelieren sie untereinander nur schlecht (2, 77). Daher wird empfohlen mehrere Tests zur genauen Beurteilung zu kombinieren. Je nach Verfügbarkeit in den jeweiligen Einrichtungen sollen mindestens zwei Tests durchgeführt werden. Eine mögliche Kombination besteht aus dem psychometrischen PSE-Syndrom-Test und der neurophysiologischen CFF-Analyse.

Idealerweise sollte jeder Patient mit einem Risiko für eine CHE aufgrund der schwerwiegenden Konsequenzen auch getestet werden, allerdings gestaltet sich die Diagnostik zum heutigen Stand aufwendig und kostspielig. Es werden bestimmte Tools benötigt, die oft nur in spezialisierten Zentren vorhanden sind und deren Anwendung nur von geschultem Personal durchgeführt werden kann. Als praktikabler Ansatz wird aktuell empfohlen, hauptsächlich solche Patienten zu testen, die eine verminderte Lebensqualität oder Beeinträchtigungen des täglichen Alltags angeben (2, 78).

Zwar gibt es auch einige einfache Schnelltests, die zwar ohne großen Aufwand durchgeführt werden können, jedoch nicht zur Diagnosesicherung etabliert und akzeptiert sind. Dazu gehört das Legen eines Sterns aus Streichhölzern oder eine Schriftprobe. Diese können jedoch nur erste Hinweise auf eine mögliche vorhandene kognitive Störung geben.

2.7.1 Simplified Animal Naming Test

Ein neues Testverfahren zur Diagnostik der CHE wurde 2017 von Campagna et al. publiziert. In dieser Studie wurde der diagnostische Nutzen des „Simplified Animal Naming Tests“ (S-ANT1) zur Detektion einer CHE bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Es handelt sich hierbei um einen semantischen Wortflusstest. Diese Art von Test wird oft in der neurophysiologischen Forschung benutzt, um verschiedene kognitive Störungen zu diagnostizieren.

Kognitive Funktionen des präfrontalen Kortex und anteriore kortikale Bereiche sind bei HE häufig verändert (79, 80). Der ANT reagiert empfindlich auf Veränderungen dieser Funktionen (81, 82). Wortflusstests prüfen die Sprache, die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, die Aufmerksamkeit sowie exekutive Funktionen. Sie messen die Fähigkeit eines Individuums Wörter einer vorgegebenen Kategorie innerhalb einer begrenzten Zeit zu generieren (83). Denkbare Kategorien sind Früchte, Werkzeuge, Fahrzeuge oder Tiere. Auch bei subklinischen Formen der HE sind exekutive Funktionen gestört (84, 85). Ein auffälliger Wortflusstest ist demnach bei Patienten mit CHE zu erwarten.

Beim ANT wird der Patient aufgefordert innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich zu nennen. Demographische Faktoren wie Alter, Bildungsgrad und Geschlecht haben einen Einfluss auf die Wortgewandtheit. Geschlechterspezifische Differenzen in der Wortflusssfähigkeit sind zudem von der im Test gewählten semantischen Kategorie abhängig zu sein (86). Mehrere Studien zeigten in der Kategorie Tiere im Gegensatz zu den Kategorien Früchte oder Werkzeuge keine geschlechterspezifischen Unterschiede (87, 88). Zudem wurde die Kategorie Tiere am häufigsten in Studien untersucht (89).

In der Vergangenheit wurde in mehreren Studien eine positive Korrelation zwischen einem höheren Bildungsgrad und besseren Ergebnissen in semantischen Wortflusstests beschrieben (18, 86, 89, 90).

Auch der Einfluss des Alters auf die Ergebnisse in Wortflusstests wurde in verschiedenen Studien dargestellt (18, 88, 89, 91). Die Beobachtung, dass die Gruppe mit dem höchsten Alter am schlechtesten abschnitt, wird mit der reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen mit steigendem Alter erklärt. Eine Studie von 2007 über die psychomotorische Geschwindigkeit im semantischen Wortfluss fand signifikante Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Probanden (92). Die Artikulation der Älteren war langsamer und die Reaktionszeit bevor sie in der Testsituation erste Wörter nannten war länger.

Die Methode des S-ANT1 berücksichtigt den Einfluss von den Faktoren Alter und Bildungsgrad auf die Wortgewandtheit. Beim S-ANT1 werden die Ergebnisse an Alter und Bildungsgrad des Patienten adjustiert. Bei weniger als acht Bildungsjahren werden drei Tiere zusätzlich zu dem vorliegenden Testergebnis addiert. Ist die Testperson älter als 80 Jahre und weist weniger als acht Bildungsjahre auf werden sechs Tiere zusätzlich addiert. Diese Korrektur ist eine vereinfachte Variante der exakten Adjustierung (Bildungsjahre < 8 Jahre und Alter ≤ 80 Jahre: + 7 Tiere, Bildungsjahre < 8 Jahre und Alter > 80 Jahre: + 8 Tiere, Bildungsjahre ≥ 8 Jahre und Alter > 80 Jahre: + 2 Tiere) (17).

In der Studie von Campagna et al. wurde zudem bei jedem Patienten der PSE-Syndrom-Test zur definitiven Diagnose der CHE durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass Patienten mit CHE einen signifikant niedrigeren S-ANT1-Wert als die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten mit Leberzirrhose aufwiesen. Die Sensitivität für die Detektion einer CHE lag bei 78 %, für die Detektion einer MHE bei 70 %. Campagna et al. bezeichnen den S-ANT1 daher als ein einfach zugängliches und nützliches Messinstrument (17).

Zum aktuellen Zeitpunkt können die Ergebnisse der Studie noch nicht auf Patienten anderer Populationen und Kulturen übertragen werden, da länderspezifische Unterschiede berücksichtigt werden müssen. Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, den S-ANT1 im deutschen Sprachraum zu validieren.

2.7.2 Schrittweises Vorgehen beim Screening der covert hepatischen Enzephalopathie

Da viele Patienten nicht routinemäßig auf CHE getestet werden, ist sie stark unterdiagnostiziert (10, 71). Hypothesen könnten die nicht eindeutigen Empfehlungen zur Diagnostik sowie der hohe Zeit- und Kostenaufwand sein. Es wird zwar eine Kombination aus zwei Tests empfohlen, allerdings ist die Übereinstimmung zwischen zwei angewandten Tests nur mäßig gegeben (93). Aus den oben genannten Gründen und aufgrund der schweren Detektierbarkeit der subklinischen HE-Formen wird die CHE auch in Deutschland zu selten diagnostiziert (15).

Eine zeitsparende Alternative zum Testen aller Patienten mit zwei aufwendigen Testverfahren könnte ein schrittweises diagnostisches Vorgehen darstellen. Bei diesem Vorgehen würde jeder Patient erst mithilfe eines einfachen Screeningtests untersucht, bevor ein aufwändigerer Test mit hoher Spezifität zum Einsatz kommt. Durch das Vorschalten eines einfachen Screeningtests könnte ein relevanter Teil der Patienten, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit unter keiner CHE leiden, bereits früh von weiteren Testverfahren ausgeschlossen werden. Dies könnte nicht nur Zeit, sondern auch Ressourcen im häufig hektischen klinischen Alltag sparen.

Zudem könnte ein einfach und schnell durchzuführender Test die Bereitschaft, auf eine möglicherweise vorliegende CHE zu testen, deutlich erhöhen. Tatsächlich gaben bei einer Umfrage unter US-amerikanischen AASLD Mitgliedern 85 % der Befragten an, dass ihrer Meinung nach ein schneller und einfacher Test, welcher vom Klinikpersonal durchgeführt werden kann, die Wahrscheinlichkeit einer Anwendung der CHE-Diagnostik erhöhen kann (94).

2016 prüften Greinert et al. eine Möglichkeit des schrittweisen Testverfahrens. Hierbei wurde die CFF-Analyse in Kombination mit dem MELD-Score als primäres Screeninginstrument eingesetzt. Mit diesem Verfahren konnte mit einer diagnostischen Genauigkeit von 81 % bei 27 % der Patienten weitere Tests vermieden werden (95).

Campagna et al. postulierten, dass der SANT-1 sich für den schnellen, einfachen und routinemäßigen Einsatz zur CHE-Diagnostik eignet (17). Ob er sich in einem deutschen Patientenkollektiv als einfach anzuwendendes Screening-Instrument innerhalb eines mehrstufigen Diagnosealgorithmus einsetzen lässt, soll in der vorliegenden Arbeit geprüft werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und Ethik

Bei der vorliegenden Arbeit mit dem Titel „Validierung des simplified Animal Naming Tests als primäres Screening-Instrument für die Diagnose der covert hepatischen Enzephalopathie in einem deutschen Patientenkollektiv“ handelt es sich um eine bizontrische prospektive Kohortenstudie (Standorte Siegen und Mainz).

Die Studie wurde gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 (6. Revision, 2008) durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Nr. 837.232.17 [11066]) sowie der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe (Nr. 2018-250-b-S) genehmigt. Von jedem Teilnehmer wurde – nach Aufklärung über Nutzen und Risiken durch einen Studienarzt – eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

3.2 Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien

Die Entwicklungskohorte aus 143 Patienten mit Leberzirrhose wurde für diese prospektive Studie zwischen März 2017 und Januar 2018 im Cirrhose Centrum Mainz (CCM) untersucht, welches Teil der Abteilung für Innere Medizin des Universitätsklinikums der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz ist.

Die Validierungskohorte umfasste 103 Patienten, welche ebenfalls zwischen Januar 2018 und September 2018 wie oben beschrieben in Mainz sowie zusätzlich in der Abteilung für Gastroenterologie des Diakonie Klinikums Jung-Stilling in Siegen untersucht wurden.

Die potenziellen Studienteilnehmer aus Mainz wurden entweder ambulant in der Leber- und Infektionsambulanz der Universitätsklinik Mainz vorstellig oder stationär in der medizinischen Klinik und Poliklinik behandelt, während die Patienten aus Siegen zum Untersuchungszeitpunkt vorwiegend stationär therapiert wurden. Häufige Gründe einer ambulanten Vorstellung waren Routinekontrollen und HCC-Vorsorge sowie die Therapie von chronischen Virushepatitiden. Die stationäre Einweisung erfolgte in beiden Kohorten meist aufgrund einer elektiven Untersuchung wie der Kontrolle von bekannten Varizen durch Ösophago-Gastro-Duodenoskopie in Ligaturbereitschaft oder laparoskopische Leberpunktionen.

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Teilnehmer älter als 18 Jahre sein und eine gesicherte Leberzirrhose aufweisen. Die Diagnose Leberzirrhose wurde entweder histologisch gestellt sowie auf Grundlage der typischen Erscheinungen im Ultraschall und/-oder in der radiologischen Bildgebung, endoskopischen Merkmalen der portalen Hypertension. Um die Schwere der Lebererkrankung zu bestimmen, wurden der MELD-Score und der CPS ermittelt. Die Grundlage dafür waren Laborwerte sowie klinische Parameter, die bei allen Patienten bestimmt wurden.

Eingeschlossen in die Entwicklungs- und Validierungskohorte wurden nur Patienten, die keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- Vorgegangene OHE Episode in den letzten sechs Wochen
- Florider Alkoholkonsum in den letzten drei Monaten
- Einnahme von psychotropen Medikamenten, Drogen oder Opioiden
- Schwere terminale Komorbiditäten (Herzinsuffizienz NYHA III-IV, Chronisch obstruktive Lungenkrankheiten (COPD) Gold 3/4, Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl) und/oder Dialysepflichtigkeit)
- Vorhandensein eines HCC oder anderer aktiver Krebserkrankungen
- Implantation eines Transjugulärem Intrahepatischem Portosystemischem Shunt (TIPS-Anlage)
- Akute Infektionskrankheit
- Anamnestische Hinweise auf ein kürzliches Trauma
- Elektrolytentgleisungen (Hypo-/Hypernatriämie, Hypo-/Hyperkaliämie)
- Gastrointestinale Blutungen in den letzten sechs Wochen
- Farbenblindheit
- Nicht therapierte Hypo- oder Hyperthyreose
- Schlafapnoe-Syndrom
- Neurologische Komorbidität (Demenz, Zustand nach Schlaganfall, Epilepsie)

Zusätzlich wurden 37 gesunde Freiwillige als Kontrollgruppe rekrutiert.

3.3 Durchgeführte Tests

Alle Patienten durchliefen ein Anamnesegespräch, die HE-Diagnostik (bestehend aus PSE-Syndrom-Test, CFF-Analyse und S-ANT1) sowie eine anschließende Blutentnahme mit anschließender Laboruntersuchung. Außerdem erhielten alle Patienten zwei Fragebögen, welche sie selbst ausfüllen sollten. Zum einen die deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-D) zur Evaluation der Lebensqualität bei Lebererkrankungen und zum anderen den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) zur Beurteilung der Schlafqualität. Die studienbezogenen Tests wurden in gleicher Reihenfolge und Wortlaut von drei Medizinstudentinnen unter fachärztlicher Supervision durchgeführt.

3.3.1 Anamnese

Vor den Tests auf eine CHE wurde mit allen Patienten ein Anamnesegespräch anhand eines standardisierten Dokumentationsbogens durchgeführt und schriftlich festgehalten. Allgemeine Patientendaten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht sowie Nebendiagnosen, Medikamenten- und Genussmittelanamnese wurden erhoben. Ebenso wurden soziale Umstände erfragt wie Beruf, Bildungsgrad, sportliche Aktivität, Partnerschaft und Kinder. Des Weiteren wurde eine spezifische Anamnese bezüglich der Leberzirrhose durchgeführt, bei welcher verursachende Vorerkrankung und Datum der Erstdiagnose notiert wurden. Die Kategorien zur Ätiologie waren: ethyltoxisch, HBV, HCV, AIH, NASH, PBC sowie PSC. Auch die Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszites, spontane bakterielle Peritonitis, Ösophagusvarizen und OHE-Episoden in der Vergangenheit sowie Stürze und Verkehrsunfälle innerhalb der letzten zwölf Monaten wurden abgefragt.

3.3.2 Chronic Liver Disease Questionnaire

Der „Chronic Liver Disease Questionnaire“ (CLDQ) wurde entwickelt, um die Lebensqualität bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung zu untersuchen. Der CLDQ-D ist die deutsche Version des CLDQ, welche von Häuser et al. validiert wurde (96). Mit diesem Fragebogen wird der Zeitraum der letzten zwei vergangenen Wochen abgefragt. Die Fragebatterie besteht aus 29 Fragen, welche sich in sechs Kategorien einordnen lassen:

1. Abdominelle Symptome (3 Fragen)
2. Müdigkeit (5 Fragen)
3. Systemische Symptome (5 Fragen)
4. Aktivität (3 Fragen)
5. Emotionale Funktionen (8 Fragen)
6. Sorgen (5 Fragen)

Die Antwortmöglichkeiten sind im Sinne einer Likert-Skala aufgetragen. Auf einer vorgegebenen 7-stufigen Antwortskala können die Patienten den Items mehr oder weniger zustimmen beziehungsweise sie ablehnen.

Die Auswertung erfolgt auf einem dem Fragebogen beigefügten Ergebnisteil. Je nach angekreuzter Antwort werden die Punkte wie folgt vergeben:

- Immer = 1 Punkt
- Meistens = 2 Punkte
- Häufig = 3 Punkte
- Wiederholt = 4 Punkte
- Manchmal = 5 Punkte
- Selten = 6 Punkte
- Nie = 7 Punkte

Die Punktwerte der einzelnen Antworten werden ungewichtet addiert. Berechnet werden die Mittelwerte der einzelnen Kategorien sowie ein Gesamtwert, der sich aus der Mittelwertberechnung unter Einbeziehung der Punktwerte aller Fragen ergibt.

Bei der Testinterpretation entsprechen niedrige Punktwerte einer reduzierten und hohe Punktwerte einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (96). Die Testdurchführung dauert circa 5-10 Minuten. Ein Muster des CDLQ-D ist im Anhang zu finden.

3.3.3 Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test

Bei der vorliegenden Arbeit wurde der PSE-Syndrom-Test der Medizinischen Hochschule Hannover in zweiter Auflage von 2013 verwendet. Der PSE-Syndrom-Test wird auch Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) genannt. Er besteht aus einer Testbatterie von vier verschiedenen Parallelformen und dient der quantitativen Erfassung und Objektivierung neuropsychischer Störungen bei Leberinsuffizienz sowie der Diagnose und Verlaufskontrolle bei minimaler HE (11). Der verwendete Testsatz des PSE-Syndrom-Test bestand aus einem Testhandbuch mit den Anweisungen zur Testdurchführung und Testauswertung (PSE Manual), einem Testheft (mit den fünf Untertests und den Übungsaufgaben), einem Auswertungsblatt zum Eintragen der Test- und Wertpunkte und einer Schablone für die Auswertung des Untertests 5.

Vor Testbeginn wurde der Patient über den Grund und die Notwendigkeit dieser Untersuchung informiert. Die Testinstruktionen wurden stets wörtlich vorgelesen, gefolgt von einer Nachfrage, ob der Patient diese auch verstanden hat. Bei geäußerten Unklarheiten erfolgte eine Wiederholung der Anleitung. Daraufhin folgte die vollständige Bearbeitung der Übungszeile des jeweiligen Tests unter Beobachtung und Korrektur durch den Testleiter. Erst wenn diese sicher ausgeführt wurde, erfolgte die Bearbeitung der eigentlichen Untertests.

Die Unterlagen des PSE-Syndrom-Tests wurden vor dem Testdurchlauf auf Vollständigkeit und der Schreibstift auf Funktionsfähigkeit geprüft. Ein Ersatzstift wurde bereitgelegt. Es wurde sich vergewissert, dass der Patient bequem am Tisch sitzt und seine Lesehilfe aufsetzt, sofern benötigt. Für eine ausreichende Beleuchtung im Raum sowie Ausleuchtung der Testvorlage wurde gesorgt. Eine ruhige Atmosphäre wurde angestrebt und Störungen durch Mitarbeiter oder andere Patienten wurden ausgeschaltet. Um im Hinblick auf die Bearbeitungszeit die Messgenauigkeit nicht durch Ablesefehler zu beeinträchtigen, wurde zur Messung eine Stoppuhr bei allen Untertests verwendet. In diesem Zusammenhang wurden das Start- und Stopkommando bei vorgegebenen Zeitgrenzen durch den Testleiter kommuniziert. Bei Untertests ohne Zeitvorgabe wurde der Startpunkt der Messung als erstes Aufsetzen des Stiftes und das Ende der Zeitmessung bei Erreichen des jeweiligen Zielpunktes festgesetzt. Die mit der Stoppuhr ermittelte Bearbeitungszeit wurde auf ganze Sekunden gerundet.

Untertest 1: Zahlen-Symbol-Test

Beim Zahlen-Symbol-Test sind in einer Legende Zahlen von 1 bis 9 der Reihenfolge nach angeordnet. Jeder Zahl ist ein anderes einfaches geometrisches Symbol, wie beispielsweise ein Kreuz oder ein Punkt über einem Strich, zugeordnet. Unterhalb der Legende mit der Zahlen-Symbol Zuordnung befinden sich vier Reihen mit einer willkürlichen Anordnung von 20 Zahlen. Unterhalb jeder Zahl befindet sich ein leeres Kästchen. Die Patienten wurden angewiesen, das zu der Zahl gehörige Symbol aus der Legende in die leeren Kästchen einzutragen. Hierbei sollten sie der Reihenfolge nach vorgehen und kein Kästchen überspringen. Vor der eigentlichen Testrunde wurde das beschriebene Vorgehen in einer Übungszeile geübt. Die Testrunde wurde vom Testleiter mit einem Startzeichen begonnen und nach 90 Sekunden mit einem ausgesprochenen „Halt!“ beendet.

Als korrekt bewertet wurden lediglich die vom Patienten richtig eingezeichneten Symbole. Von der Gesamtzahl wurden alle falschen, das heißt räumlich gedrehten, gespiegelten oder anderweitig stark entstellten Symbole abgezogen.

Untertest 2: Zahlen verbinden A

Bei diesem Untertest sind auf Übungs- und Testblatt eingekreiste Zahlen von 1 bis 25 willkürlich über das Blatt verteilt. Startpunkt (1) und Endpunkt (25) sind auf dem Testblatt als solche deklariert. Der Patient wurde aufgefordert, diese möglichst zügig auf dem schnellsten Weg in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Nach der Übungsphase wurde beim eigentlichen Testdurchlauf die Zeit wie oben beschrieben bis zum Erreichen des Zielpunktes gestoppt. Wenn der Patient fälschlicherweise eine Zahl ausgelassen hatte, wurde er umgehend unterbrochen und zur Korrektur des Fehlers aufgefordert. Die Zeit für die Korrektur ging in die Gesamtzeit ein, welche nach Beendigung des Untertests auf dem Testbogen festgehalten wurde.

Untertest 3: Zahlen verbinden B

Dieser Untertest schloss sich unmittelbar an den Untertest 2 an. Eine erneute Übung des Testprinzips war wegen der ähnlichen Vorgehensweise nicht vorgesehen. Auf diesem Testblatt finden sich eingekreiste Zahlen von 1 bis 13 sowie eingekreiste Buchstaben von A bis L willkürlich über die Blattseite verstreut. Dem Patienten wurde seine Aufgabe erklärt, möglichst zügig Zahlen und Buchstaben in alternierender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Also von 1 nach A, von A nach 2, von 2 nach B und so fortlaufend bis zum Ende. Startpunkt (1) und Endpunkt (13) waren auf dem Testblatt wieder als solche gekennzeichnet. Die Zeit wurde bis zum Erreichen des Zielpunktes gemessen und auf dem Testbogen festgehalten. Auch hier wurde der Patient beim Auslassen einer Zahl oder eines Buchstaben unterbrochen und zur Korrektur angeregt. Die Zeit für die Korrektur ging in die Gesamtzeit ein.

Untertest 4: Kreise punktieren

Auf diesem Testblatt finden sich zwölf Reihen mit jeweils zehn großen Kreisen, wovon die ersten beiden Reihen als Übungsreihen dienen. Dem Patienten wurde seine Aufgabe erklärt, möglichst zügig und möglichst in die Mitte der insgesamt hundert Kreise Punkte zu setzen. Außerdem wurde ihm erklärt, dass er in jeder Reihe links beginnen und keinen Kreis auslassen sollte. Die Zeit wurde gemessen ab dem Ansetzen des Stiftes im ersten Kreis der ersten Reihe bis zum Setzen des letzten Punktes in der letzten Reihe. Die Bearbeitungszeit wurde auf den Testbogen übertragen.

Untertest 5: Linien nachfahren

Bei diesem letzten Untertest ist eine geometrische Figur, bestehend aus zwei parallelen Linien in einer Zick-Zack-Anordnung, auf dem Blatt abgebildet. Dem Patienten wurde seine Aufgabe erklärt, zügig und vor allem sorgfältig eine Linie zwischen den beiden vorgegebenen Linien auf dem Testblatt zu ziehen und zwar so, dass sie möglichst nicht die vorgedruckten Linien berührt oder überschreitet. Zudem wurde der Patient angehalten, das Testblatt in seiner Position nicht zu verändern und den Stift nicht abzusetzen. Das korrekte Vorgehen wurde bei einer Übungsfigur ausprobiert.

Beim eigentlichen Test wurde die Zeit beim Aufsetzen des Stiftes am Startpunkt bis zum Erreichen des Zielpunktes gemessen und die benötigte Zeit auf dem Testblatt notiert. Neben der Bearbeitungszeit wurde bei diesem Untertest auch der Fehlerpunktwert als Rohwert notiert. Dieser Testwert wurde mittels der beigefügten Schablone ermittelt. Diese wurde so auf den Testbogen aufgelegt, dass die Markierungen der Schablone und des Bogens zur Deckung kamen. Auf der geometrischen Linienfigur erschien so ein Raster, welches zur Ermittlung der Fehlerquote genutzt wurde. Jede Berührung oder Überschreitung der vorgedruckten Linien durch die eingezeichnete Linie wurde als Fehler gewertet, wobei verschieden gewichtete Fehlerarten unterschieden wurden. Alle Fehlerpunkte wurden summiert und auf das Auswertungsblatt übertragen. Die Regeln für die Fehlergewichtung sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Auswertung Untertest 5 des PSE-Syndrom-Tests

Fehler	Fehlerart	Fehlerpunkt(e)
Kein Fehler	kein Berühren/ Überschreiten der Begrenzungslinie oder der Rasterbegrenzung	null
1. Ordnung	Berühren der Begrenzungslinie	ein
2. Ordnung	Überschreiten der Begrenzungslinie ohne Erreichen der Rasterbegrenzung	zwei
3. Ordnung	Überschreiten der Rasterbegrenzung	drei

Auswertung des PSE-Syndrom-Tests

Jedem Testheftexemplar ist ein Auswertungsblatt beigelegt, auf dem der Testleiter die rohen Testwerte der einzelnen Untertests eintragen kann. Bei den Untertests erhält man als Testwert eine Gesamtzahl, Fehlerpunkte und/oder eine Bearbeitungszeit. Bei der Bearbeitungszeit wurde auf ganze Sekunden aufgerundet. Die ermittelten Testwerte wurden schließlich anhand der altersabhängigen Normwerte in Wertpunkte umgerechnet. Diese Umrechnung kann aus den Normwerttabellen, welche dem PSE Manual angefügt sind, abgelesen werden. Jedem Untertest ist eine für ihn spezifische Normwerttabelle zugehörig.

Als Referenzgruppe wurden 150 Personen im Alter zwischen 15 und 80 Jahren getestet. Den Ergebnissen der Untertests zwischen \pm einer Standardabweichung (SD) wurde der Wertpunkt 0 zugeordnet. Den Testwerten über der einfachen Standardabweichung wurde der Wertpunkt +1 zugeteilt. Ergebnissen unterhalb der einfachen, zweifachen und dreifachen SD wurden die Wertpunkte -1, -2, -3 zugeteilt. Die Wertpunkte der einzelnen Untertests wurden in die vorgesehenen Zeilen auf dem Auswertungsblatt eingetragen und summiert. Als Ergebnis aus allen Einzeltests wurde so ein aufsummierter Zahlenwert, der PSE-Score gewonnen. Der PSE-Score entspricht dem PHES-Score. Werte zwischen maximal +6 und minimal -18 Wertpunkten können erreicht werden. Ein Ergebnis unterhalb -4 gilt als pathologisch, das heißt eine MHE wurde in diesen Fällen diagnostiziert (11).

3.3.4 Kritische Flimmerfrequenz-Analyse

Die kritische Flimmerfrequenz-Analyse (CFF) wurde mit dem validierten HEPAtonorm-Analyzer © 2.0 der Firma nevoLAB gemessen. Der HEPAtonorm-Analyzer © 2.0 besteht aus einer an einem Kopfband befestigten Testbrille mit Monitor, einem Taster mit Stoppknopf für den Patienten und einem Handsteuergerät mit Touchscreen für den Testleiter. Die CFF wurde in einem ruhigen, leicht abgedunkelten Raum zwischen 9:00 und 16:00 Uhr erhoben. Die Testbrille wurde dem an einem Tisch sitzenden Patienten aufgesetzt. Eine Lesehilfe konnte unter der Brille getragen werden.

Je nach Händigkeit erhielt der Patient den Stopp-Taster in die linke oder rechte Hand. Um eine Fehlinterpretation durch Kopfbewegungen zu vermeiden, wurde der Patient aufgefordert, die Testbrille mit der nicht zur Bedienung benötigten Hand zu fixieren. Das Handsteuergerät verblieb zur Benutzung in den Händen des Testleiters. Sobald das Gerät eingeschaltet wird, erscheint auf dem Bildschirm mittig im Sichtfeld ein roter LED Punkt mit scharfer Begrenzung vor dunklem Hintergrund. Zu Beginn der Untersuchung beträgt die Flimmerfrequenz des roten LED Punkts 60 Hz und reduziert sich fortan um 0,5 Hz pro Sekunde. Die initial hohen Frequenzen werden als Dauerlicht wahrgenommen, welches mit zunehmender Zeit und sinkender Frequenz in ein Flimmern übergeht. Der Patient wurde vom Testleiter aufgefordert, die Stoptaste zu bedienen, sobald er die Frequenzänderung als Flimmern oder Flackern des roten Punktes wahrnimmt.

Nach der Anleitung gab es eine mindestens vier Probemessungen inkludierende Übungsphase für den Patienten, um ihn mit dem Testverfahren vertraut zu machen sowie um eine adäquate Dunkeladaption zu gewährleisten. Anschließend wurden acht Messungen erhoben und daraus ein Mittelwert berechnet. Außerdem ermöglicht das Handsteuergerät dem Testleiter ein Verwerfen von einem oder mehreren Werten. Dies wurde zuweilen notwendig, wenn Patienten aus Versehen die Stoptaste betätigten oder das Prinzip noch nicht verstanden hatten. Ebenso konnte der Testleiter auf dem Bildschirm die Messwerte ablesen und die Mittelwerte sowie die Standardabweichung der Testergebnisse berechnen. Eine hohe Standardabweichung konnte ein Hinweis dafür sein, dass der Patient das Testprinzip nicht verstanden hatte. In solchen Fällen wurde dem Patienten die Vorgehensweise erneut erklärt und die Messung wiederholt.

Ergebnisse < 39 HZ wurden als pathologisch gewertet und eine MHE diagnostiziert (12).

Ausgeschlossen von der CFF-Analyse wurden Patienten mit bekannter Epilepsie, um keinen – durch optische Reize provoziert– epileptischen Anfall zu riskieren. Ebenfalls ungeeignet ist dieses Testverfahren für Patienten mit Farbenblindheit sowie vermindertem Stereosehen.

3.3.5 Animal Naming Test

Der ANT ist ein Wortflusstest. Hierbei wurden die Patienten aufgefordert, so viele Tierarten wie möglich in einer Minute aufzuzählen. Die Testinstruktionen waren analog zu den von Campagna et al. verwendeten Anweisungen und wurden von allen Testleitern in gleicher Reihenfolge und Wortlaut gegeben (17). Der Test wurde von der durchführenden Person eingeleitet mit den Worten: „Ich möchte Ihnen eine Frage stellen, um Ihre kognitive Leistungsfähigkeit zu überprüfen.“. Danach folgte die Instruktion: „Nennen Sie mir die Namen von möglichst vielen Tieren, die Ihnen einfallen und zwar so schnell wie möglich. Sind Sie bereit? Dann fangen wir an.“ Wenn die Person schon vor dem Ablauf der 60 Sekunden stoppte, wurde gefragt: „Fallen Ihnen noch mehr Tiere ein?“. Wenn die Testperson 15 Sekunden lang nichts sagte, reagierte der Testleiter darauf folgendermaßen: „Ein Hund ist ein Tier. Können Sie mir noch weitere Tiere nennen?“.

Die Anzahl der genannten Tiere nach einer Minute wurde als definitives Ergebnis gezählt. Wiederholungen und Fehler wurden von der Zählung ausgeschlossen. Das Ergebnis wurde von dem Testleiter auf dem Dokumentationsbogen notiert. Entsprechend der Methode des S-ANT1 wurde das Ergebnis an Alter und Bildung der Testpersonen angepasst (17). Bei dieser Adjustierung wurden bei Patienten mit weniger als acht Jahren Schulbildung drei Tiere dazu addiert. Sechs Tiere wurden dazu addiert, wenn die Patienten einen Bildungsgrad < 8 Jahre und dazu ein hohes Alter von > 80 Jahren aufwiesen.

Der ANT und S-ANT1 wurden zusätzlich bei der Kontrollgruppe, bestehend aus 37 gesunden Patienten, erhoben.

3.4 Diagnosestellung der hepatischen Enzephalopathie

Zu Beginn wurde jeder Patient von einem erfahrenen Hepatologen untersucht, um eine OHE ausschließen zu können. Die Grundlage der Diagnose einer HE ersten Grades waren vorhandene Symptome nach den West-Haven-Kriterien wie es in den aktuellen gemeinsamen Leitlinien der AASLD/-EASL sowie den deutschen Leitlinien der DGVS empfohlen wird (2, 3). Wenn Patienten Symptome wie eine unangebrachte Euphorie oder Ängstlichkeit, eine Bewusstseinsbeschränkung, eine Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus, eine eingeschränkte Leistung bei leichten Additions- oder Subtraktionsaufgaben und/-oder eine verkürzte Aufmerksamkeitsspanne zeigten, wurde eine HE ersten Grades festgestellt.

Bei allen Patienten ohne OHE wurde der PSE-Syndrom-Test und die Messung der CFF durchgeführt. Ein Ergebnis von < 4 wurde beim PSE-Syndrom-Test als pathologisch gewertet. Bei der Messung der CFF galt ein Ergebnis von < 39 HZ als pathologisch. Die Diagnose einer MHE wurde gestellt, wenn mindestens ein Testergebnis pathologisch war. Zusätzlich wurde jeder Patient mit dem S-ANT1 untersucht. Alle Testprozeduren wurden mit jedem Patienten am selben Tag durchgeführt.

3.5 Laboruntersuchungen

Bei allen Patienten mit Leberzirrhose wurde im Anschluss an die Anamnese und HE-Diagnostik eine Blutentnahme durchgeführt.

Folgende Laborparameter wurden untersucht:

- Hämoglobin
- Elektrolyte (Kalium, Natrium, Magnesium)
- Leberwerte (AP, Gesamt-Bilirubin, GOT, GPT, γ -GT)
- Albumin
- Entzündungsparameter (CRP)
- Gerinnungswerte (Thrombozyten, Quick, INR, aPTT)
- Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff)
- Ammoniak

Um Störfaktoren bei der Präanalytik von Ammoniak zu eliminieren, erfolgte die Abnahme der EDTA-Probe zur Bestimmung von Ammoniak ungestaut. Das Probeentnahmegefäß wurde unverzüglich und auf Eis gekühlt in das hausinterne Labor zur Untersuchung gebracht.

3.6 Statistik

Die während der vorliegenden Studie erstellten Datensätze wurden in einer Excel-Tabelle erfasst. Jedem Patienten wurde zur Pseudonymisierung eine persönliche ID zugewiesen. Die Analyse der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistic Version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) und Microsoft Excel 2016 Version 15.11 (Redmond, Washington, USA: Microsoft Corp.).

Die quantitativen Daten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen oder als Mediane mit Interquartilsabständen (IQR) beschrieben. Vergleiche für quantitative Variablen wurden nach Überprüfung auf Normalverteilung mit dem ungepaarten t-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeit beziehungsweise als Prozentsatz angegeben und zum Vergleich von zwei oder mehr Patientengruppen wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Alle Tests waren zweiseitig und ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

Die Fläche (AUC) der Receiver Operating Characteristic (ROC) und das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall (CI) wurde berechnet, um zu untersuchen wie der S-ANT1 zwischen Patienten mit CHE und Patienten ohne HE unterscheidet.

Die Schwellenwerte für den S-ANT1 wurden auf der Basis zweier Optimalitätskriterien bestimmt. Zunächst wurde ein Cut-Off bestimmt, der den Youden-Index maximiert. Hierbei wurden Sensitivität und Spezifität entsprechend gleich gewichtet. Zusätzlich wurde ein Cut-Off mit Fokus auf eine höhere Sensitivität entwickelt. Hierzu erfolgte eine Gewichtung von Sensitivität zu Spezifität im Verhältnis 2:1.

Mittels univariater Analyse wurde zunächst die Korrelation zwischen klinischen und patientenbezogenen Variablen der Entwicklungs- und Validierungskohorte und den CLDQ-Ergebnissen untersucht. In der multivariaten Analyse mit schrittweiser Variablenauswahl wurden alle Variablen im linearen Regressionsmodell berücksichtigt, die in der univariaten Analyse als signifikant ermittelt wurden. Auf diese Weise wurden die Variablen, die unabhängig mit schlechter Lebensqualität assoziiert sind, detektiert.

Die komplette Datenanalyse der Untersuchung war explorativ. Daher wurden keine Adjustierungen für multiples Testen durchgeführt. Für alle Tests wurde ein 0,05-Signifikanzniveau verwendet, um statistisch signifikante Abweichungen von den jeweiligen Nullhypothesen zu definieren. Die p-Werte sollten jedoch in Verbindung mit den Effektschätzungen interpretiert werden, da eine große Anzahl von Tests durchgeführt wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangsdaten der Studienpopulation

Für die Entwicklungskohorte wurden insgesamt 203 Patienten gescreent. Von diesen wurden 60 auf Grund von Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 4). Schließlich wurden zwischen März 2017 und Januar 2018 insgesamt 143 stationäre und ambulante Patienten in die prospektive Studie einbezogen.

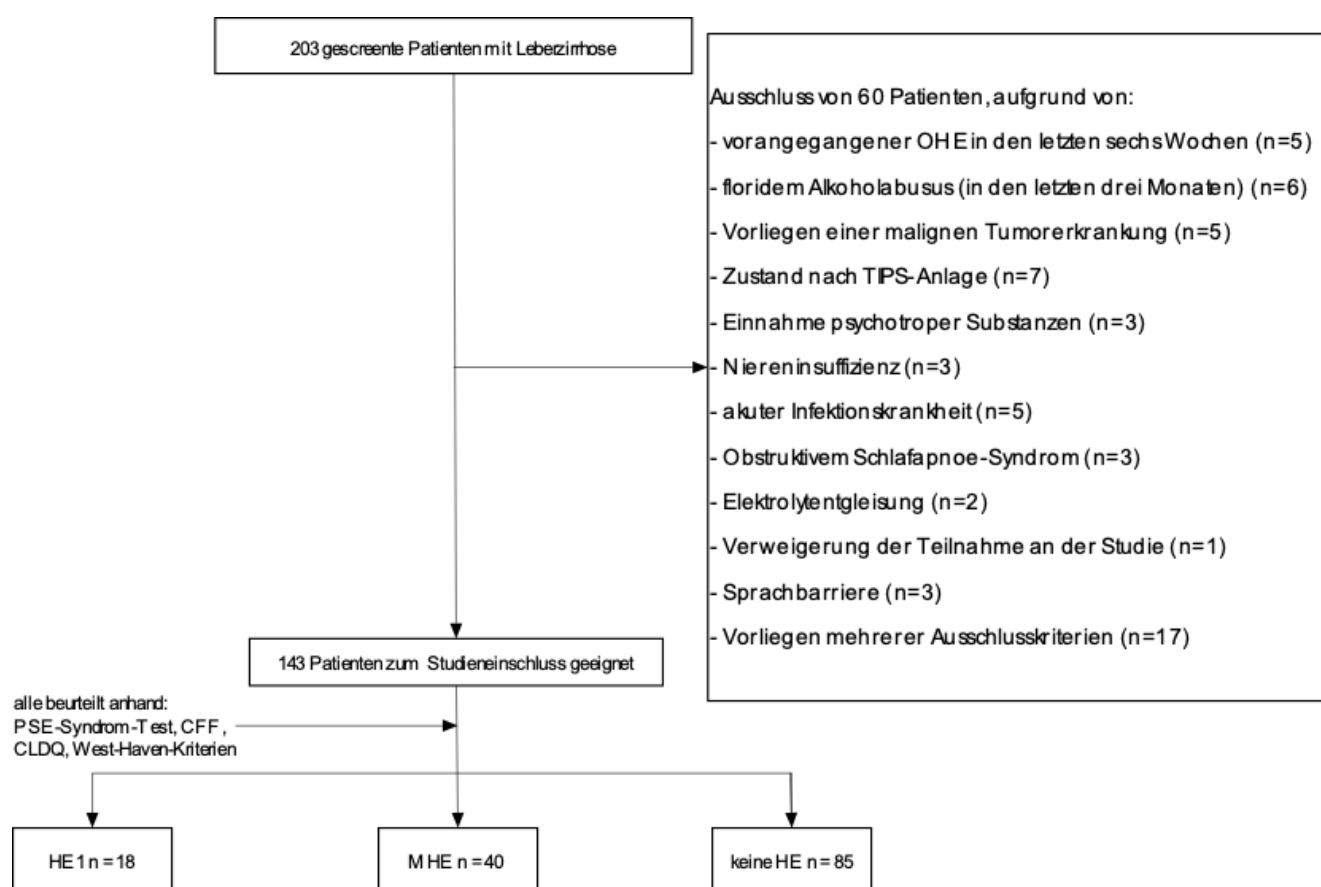


Abbildung 4: Flussdiagramm Ausschlusskriterien

CFF: Kritische Flimmerfrequenz, CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, HE: Hepatische Enzephalopathie, HE1: Hepatische Enzephalopathie ersten Grades, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie, OHE: Overt hepatische Enzephalopathie, PSE-Syndrom-Test: Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test, TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt.

Die Patientencharakteristika der Entwicklungskohorte sind in Tabelle 10 dargestellt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 60 Jahren (Interquartilsabstand [IQR] 53; 67). Insgesamt waren 59,4 % der Patienten männlich (n = 85). Die mittlere Schulbildung betrug 10 Jahre (IQR 9; 12). Ambulant untersucht wurden 66,4 % der Patienten (n = 95). Die häufigste Ätiologie der Lebererkrankung, die zu einer Zirrhose führte, war der chronische Alkoholkonsum (34,6 %). Darauf folgten Virushepatitiden (21,0 %), Autoimmune/Cholestatische Lebererkrankungen (13,3%) und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) (12,6 %). Der mediane CPS betrug 6 Punkte (IQR 5; 7) und das mediane MELD war 10 (IQR 7; 14). Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatten ein anamnestisches Dekompensationsereignis (Aszites in der Anamnese 51,0 %, OHE-Episode in der Anamnese 18,9 %). Am Tag des Studieneinschlusses wiesen 33 Patienten (23,1 %) einen Aszites auf.

Bei 18 Patienten wurde eine HE1 auf der Grundlage der West-Haven-Kriterien diagnostiziert und bei 40 Patienten wurde aufgrund von abnormen Ergebnissen in dem PSE-Syndrom-Test und/oder der CFF-Analyse das Vorliegen einer MHE diagnostiziert. Von 58 Patienten mit CHE zeigten 49 (84,5 %) pathologische Ergebnisse im PSE-Syndrom-Test, 28 (48,3 %) bei der CFF-Analyse und 20 (34,5 %) in beiden Tests. Bei 85 Patienten war keine CHE detektierbar.

Die gesunden Probanden waren im Median 56 Jahre alt (IQR 50; 60) und hatten eine mediane Schulbildung von 10 Jahren. Diese Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant von den Patienten mit Leberzirrhose (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Patientencharakteristika der Entwicklungskohorte

Charakteristika der 143 Patienten mit Leberzirrhose sowie der 37 gesunden Probanden

Variable	Patienten mit Leberzirrhose	Gesunde Kontrollgruppe	p-Wert
Alter in Jahren (IQR)	60 (53; 67)	56 (50; 63)	0,063
Männlich	85 (59,4 %)	18 (48,6 %)	0,237
Schulbildung in Jahren (IQR)	10 (9; 12)	10 (10; 12,5)	0,096
Ambulante Patienten	95 (66,4 %)		

	Patienten mit Leberzirrhose	Gesunde Kontrollgruppe
Ätiologie der Lebererkrankung		
• Chronischer Alkoholkonsum	49 (34,6 %)	
• Virushepatitis	30 (21,0 %)	
• Autoimmune/Cholestatische Lebererkrankung	19 (13,3 %)	
• NAFLD/NASH	18 (12,6 %)	
• Unbekannt/gemischt	27 (18,9 %)	
Child-Pugh-Score (IQR)	6 (5; 7)	
MELD (IQR)	10 (7; 14)	
Aszites bei Studieneinschluss	33 (23,1 %)	
Aszites in Anamnese	73 (51,0 %)	
OHE-Anamnese	27 (18,9 %)	
Ammoniak [$\mu\text{mol/l}$]	48 (38; 64)	
Pathologischer PSE-Syndrom-Test	50 (35,0 %)	
Pathologische CFF	28 (19,6 %)	
Beide Tests pathologisch	20 (14,0 %)	
Mittelwert S-ANT1	20,7 \pm 5,5	26,4 \pm 5,5
Patienten mit CHE	58 (40,6 %)	
Patienten mit MHE	40 (28,0 %)	
Patienten mit HE1	18 (12,6 %)	

Die Daten werden gezeigt als Median mit Interquartilsabstand (IQR), Mittelwert mit Standardabweichung oder Häufigkeit und Prozentangabe. CFF: Kritische Flimmerfrequenz, CHE: Covert hepatische Enzephalopathie, HE1: Hepatische Enzephalopathie Grad 1, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie, NAFLD: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, NASH: Nicht alkoholische Steatohepatitis, OHE: Overt hepatische Enzephalopathie, PSE-Syndrom-Test: Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test, S-ANT1: Simplified Animal Naming Test.

4.2 Vergleich von Patienten der Entwicklungskohorte mit covert HE und ohne HE mit Fokus auf die Ergebnisse im S-ANT1

Tabelle 11 zeigt den Vergleich der Patienten der Entwicklungskohorte mit CHE und ohne HE. Insgesamt konnte in der Entwicklungskohorte bei 58 Patienten eine CHE detektiert werden. Das Geschlecht war in der Gruppe mit CHE und ohne HE nicht signifikant verschieden. Das mediane Alter betrug bei Patienten mit CHE 63 Jahre und bei Patienten ohne HE 60 Jahre. Die mediane Schulbildung betrug 9 Schuljahre bei Patienten mit CHE und 10 Schuljahre bei Patienten ohne HE. Der Anteil an ambulant untersuchten Patienten war in der Gruppe ohne HE größer ($p < 0,001$). Alkohol als Ätiologie der Leberzirrhose war in der CHE-Gruppe signifikant häufiger vertreten ($p = 0,001$) als in der Gruppe ohne HE.

Patienten mit CHE wiesen signifikant häufiger Dekompensationsereignisse in der Anamnese auf, sowohl Aszites ($p = 0,001$) als auch OHE ($p < 0,001$). Auch die Anzahl der Patienten mit Aszites zu Studienbeginn war in der Gruppe mit CHE signifikant größer ($p < 0,001$). Zudem war die Leberfunktion gemessen am CPS und MELD-Score bei Patienten mit CHE schlechter. Der Vergleich der Laborparameter der beiden Gruppen ist in Tabelle 11 dargestellt.

Das S-ANT1 Ergebnis war bei Patienten mit CHE mit $17,5 \pm 5,2$ im Vergleich zu dem Ergebnis von $22,8 \pm 4,6$ der Patienten ohne HE signifikant schlechter ($p < 0,001$).

Tabelle 11: Vergleich der Patientencharakteristika mit CHE und ohne HE der Entwicklungskohorte

Variable	CHE n= 58	Keine HE n= 85	p-Wert
Alter	63 (53; 73)	60 (53; 64)	0,117
Männlich	36 (62,1 %)	49 (57,6 %)	0,597
Schulbildung	9 (9; 10)	10 (9; 12)	0,121
Ambulante Patienten	26 (44,8 %)	69 (81,2 %)	< 0,001
Alkohol Ätiologie	29 (50,0 %)	20 (23,5 %)	0,001
Aszites Studienbeginn	24 (41,4 %)	9 (10,6 %)	< 0,001
Aszites in Anamnese	39 (67,2 %)	34 (40 %)	0,001
OHE Anamnese	19 (32,8 %)	8 (9,4 %)	< 0,001
SBP	12 (20,7 %)	8 (9,4 %)	0,056
MELD-Score	13 (8; 17)	9 (7; 12,8)	0,001
Child-Pugh-Score	7 (6; 9)	5 (5; 6)	< 0,001
Child-Pugh-Klasse			< 0,001
A	22 (37,9 %)	65 (76,5 %)	
B	25 (43,1 %)	19 (22,4 %)	
C	11 (19,0 %)	1 (1,2 %)	
Ammoniak* [µmol/l]	53 (37; 77)	47 (37,5; 59)	0,068
Albumin [g/l]	29 (25; 35)	35 (31; 39)	< 0,001
Bilirubin [mg/dl]	1,4 (0,8; 3)	1,1 (0,7; 1,7)	0,056
Thrombozyten [/nl]	134 (91,8; 184,3)	126 (91,5; 174)	0,653
INR	1,3 (1,1; 1,6)	1,2 (1,1; 1,4)	0,01
Kreatinin [mg/dl]	1,0 (0,8; 1,2)	0,8 (0,7; 0,9)	0,003
Natrium [mmol/l]	138 (135; 140)	138 (136; 139)	0,734
Hämoglobin [g/dl]	10,5 (9,0; 12,9)	13,7 (12,6; 15)	< 0,001
PSE-Syndrom-Test pathologisch	50 (84,21 %)		
CFF pathologisch	28 (48,3 %)		
S-ANT1	17,5 ± 5,2	22,8 ± 4,6	< 0,001
CDLQ Gesamtpunkte	4,6 ± 1,1	5,2 ± 1	< 0,001
* gemessen bei 131 Patienten			

Die Daten werden gezeigt als Median mit Interquartilsabstand, Mittelwert mit Standardabweichung oder Häufigkeit und Prozentangabe. CFF: Kritische Flimmerfrequenz, CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, INR: International Normalized Ratio, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, OHE: Overt hepatische Enzephalopathie, PSE-Syndrom-Test: Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test, S-ANT1: Simplified Animal Naming Test, SBP: Spontan bakterielle Peritonitis.

Der S-ANT1 differenzierte in der Entwicklungskohorte zwischen Leberzirrhose-Patienten mit und ohne CHE und gesunden Kontrollpersonen (siehe Abbildung 5). Die niedrigsten Werte wurden bei Patienten mit HE1 gemessen, aufsteigend gefolgt von Patienten mit MHE, Patienten ohne CHE bzw. gesunden Kontrollen ($p < 0,05$ in jedem paarweisen Vergleich, siehe Tabelle 12).

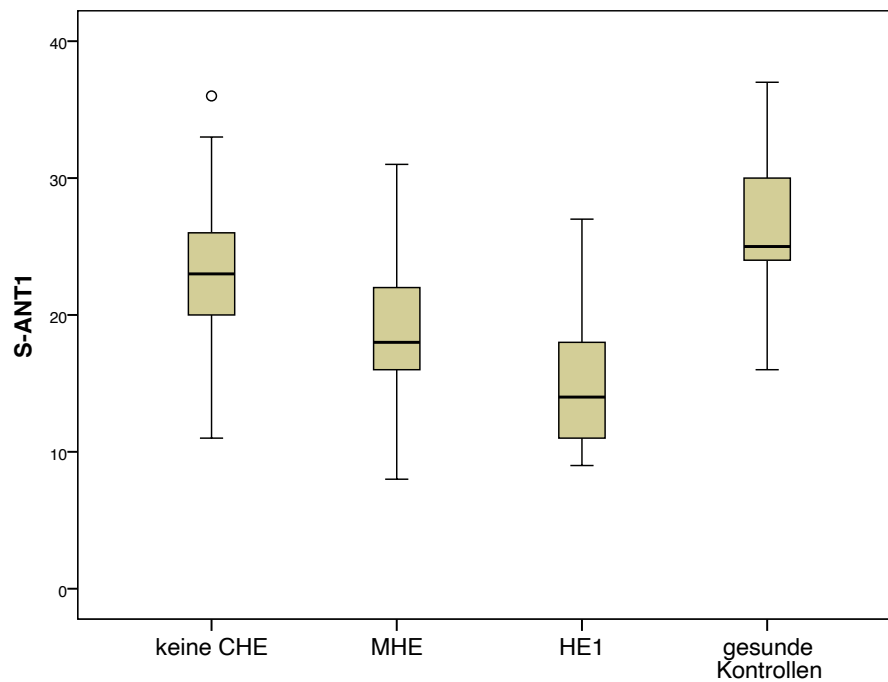


Abbildung 5: Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse in der Entwicklungskohorte

Vergleich der Ergebnisse bei Patienten ohne covert hepatische Enzephalopathie (CHE), mit minimaler hepatischer Enzephalopathie (MHE), mit hepatischer Enzephalopathie ersten Grades (HE1) und gesunden Kontrollen ($p < 0,05$ in jedem paarweisen Vergleich).

Tabelle 12: Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse in der Entwicklungskohorte

Vergleich der Ergebnisse im S-ANT1 bei Leberzirrhotikern mit HE1, MHE und ohne CHE in der Entwicklungskohorte sowie gesunden Kontrollen.

Variable	S-ANT1
HE1	15,2 ± 5,0
MHE	18,5 ± 5,0
Keine CHE	22,8 ± 4,6
Gesunde Kontrollen	26,4 ± 5,4

Variable	p-Wert
MHE vs. keine CHE	< 0,001
HE1 vs. keine CHE	< 0,001
Keine CHE vs. gesunde Kontrollen	< 0,001

Die Daten werden gezeigt als Mittelwert mit Standardabweichung; CHE: Covert hepatische Enzephalopathie, HE1: Hepatische Enzephalopathie ersten Grades, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie.

4.3 Diagnostische Wertigkeit etablierter S-ANT1 Cut-Offs

Campagna et al. haben die Cut-Offs < 15 und < 10 Tiere zum Nachweis leichter oder schwerer kognitiver Beeinträchtigungen empfohlen (17). Bei Anwendung eines Cut-Offs von < 15 genannten Tieren betrug die Sensitivität in unserer Entwicklungskohorte 31 %, die Spezifität 98 %, der positive prädiktive Wert (PPV) 90 % und der negative prädiktive Wert (NPV) 68 %. Bei einem Cut-Off von < 10 genannten Tieren betrug die Sensitivität 7 %, die Spezifität 100 %, der PPV 100 % und der NPV 61 % (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Diagnostische Teststärke der etablierten Cut-Offs

Diagnostische Teststärke des S-ANT1 zur Detektion der CHE unter Berücksichtigung der etablierten Cut-Offs (< 15 und < 10 Tiere) in der Entwicklungskohorte

Cut-Off Wert	< 15 genannte Tiere	< 10 genannte Tiere
Sensitivität	31 % (20-45)	7 % (2-18)
Spezifität	98 % (91-100)	100 % (95-100)
Positiver prädiktiver Wert	90 % (67-98)	100 % (40-100)
Negativer prädiktiver Wert	68 % (58-76)	61 % (53-69)
+ LR	15,5	-
- LR	0,70	0,93

+LR: positive Likelihood Ratio; -LR: negative Likelihood Ratio; in Klammern das 95 % Konfidenzintervall

4.4 Entwicklung modifizierter Cut-Offs für den S-ANT1 anhand der Entwicklungskohorte

Nach der Betrachtung von Sensitivität und Spezifität der etablierten Cut-Offs wurde in einem nächsten Schritt wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit des S-ANT1 bei den Patienten mit CHE mittels ROC-Analyse untersucht. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,781 (Standardfehler 0,040, 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,703 – 0,859, $p < 0,001$) (siehe Abbildung 6). Der ideale Cut-Off, um CHE-Patienten von nicht HE-Patienten zu unterscheiden, lag bei < 20 Tiere, wenn Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet wurden. Bei Anwendung dieses Cut-Offs betrug die Sensitivität 64 %, die Spezifität 78 %, der PPV 66 % und der NPV 76 %. Das positive und negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (+L und -L) betrug 2,91 und 0,46.

Darüber hinaus wurde ein Cut-Off-Wert mit Fokus auf die Sensitivität für die Verwendung des S-ANT1 als primäres Screening-Tool ermittelt, um Patienten ohne CHE auszuschließen und weitere Tests auf das Vorhandensein einer CHE mit aufwendigen Testverfahren zu vermeiden. Daher wurde bei der Berechnung des idealen Cut-Offs das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität 2:1 gewichtet. Mit einer Sensitivität von 85 % erfüllt ein Cut-Off von < 23 Tieren diese Bedingungen. Die Spezifität betrug 54 %, der PPV 56 % und der NPV 84 % (siehe Tabelle 14). Die Zahl der Patienten, die an einer CHE litten und mehr als 23 Tiere nannten, lag bei 16,4 % ($n = 9$).

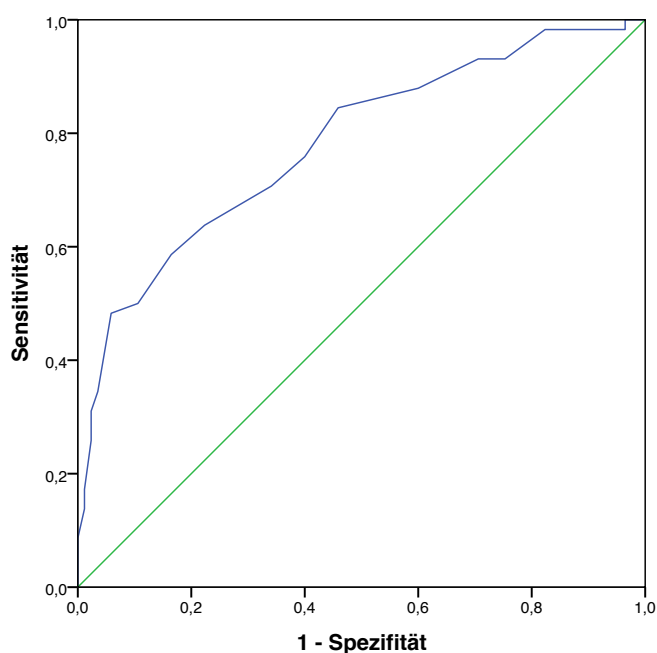


Abbildung 6: ROC-Kurve für den S-ANT1 bei Patienten der Entwicklungskohorte

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für den Simplified Animal Naming Test (S-ANT1) bei Patienten mit Leberzirrhose der Entwicklungskohorte mit covert hepatischer Enzephalopathie (CHE) und ohne hepatische Enzephalopathie (HE)

Tabelle 14: Diagnostische Teststärke der modifizierten S-ANT1 Cut-Offs

Diagnostische Teststärke des S-ANT1 zur Detektion der CHE in Anbetracht der modifizierten Cut-Offs (< 20 und < 23 Tiere) in der Entwicklungskohorte

Cut-Off Wert	< 20 genannte Tiere	< 23 genannte Tiere
Sensitivität	64 % (50-76)	85 % (72-92)
Spezifität	78 % (67-86)	54 % (43-65)
Positiver prädiktiver Wert	66 % (52-78)	56 % (45-66)
Negativer prädiktiver Wert	76 % (65-84)	84 % (71-92)
+LR	2,91	1,85
-LR	0,46	0,28

+LR: positive Likelihood Ratio; -LR: negative Likelihood Ratio; in Klammern das 95 % Konfidenzintervall

4.5 Ausgangsdaten der Validierungskohorte

In die Validierungskohorte wurden 103 Patienten eingeschlossen. Die Patientencharakteristika dieser Kohorte sind in Tabelle 15 dargestellt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 62 Jahren (IQR 52; 69). 48,5 % der Patienten waren männlich (n = 50). Die mittlere Schulbildung betrug 9 Jahre (IQR 9; 10). Ambulant untersucht wurden 52,4 % der Patienten (n = 54). Die häufigste Ätiologie der zugrundeliegenden Lebererkrankung, die zu einer Zirrhose führte, war auch in der Validierungskohorte der chronische Alkoholkonsum (35,0 %). Darauf folgten Virushepatitiden (17,5 %), die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) (15,5 %) und die Autoimmune/Cholestatische Lebererkrankungen (10,7 %).

Der mediane CP betrug 6 Punkte (IQR 5; 8) und das mediane MELD betrug 10 (IQR 7;15). Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten hatten in der Anamnese ein Dekompensationsereignis (Aszites 47,6 %, OHE-Episode 14,6 %). Am Tag des Studieneinschlusses wiesen 29 Patienten (28,2 %) einen klinisch detektierbaren Aszites auf.

Bei 12 Patienten wurde eine HE1 auf der Grundlage der West-Haven-Kriterien diagnostiziert und bei 39 Patienten wurde aufgrund von abnormen Ergebnissen in PSE-Syndrom-Test und/oder der CFF-Analyse das Vorliegen einer MHE diagnostiziert. Von 51 Patienten mit CHE zeigten 45 (88,2 %) pathologische Ergebnisse im PSE-Test, 16 (31,4 %) bei der CFF-Analyse und 13 (25,5 %) in beiden Tests. Bei 52 Patienten mit Leberzirrhose war keine CHE detektierbar.

Tabelle 15: Gegenüberstellung von Validierungskohorte und gesunden Kontrollpatienten

Variable	Validierungs-kohorte	Gesunde Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl	103	37	
Alter in Jahren (IQR)	62 (52; 69)	56 (50; 63)	0,077
Männlich	50 (48,5 %)	18 (48,6 %)	0,991
Schulbildung in Jahren (IQR)	9 (9; 10)	10 (10; 12,5)	0,287

Patientencharakteristika	Validierungskohorte	Gesunde Kontrollgruppe
Ätiologie der Lebererkrankung		
• Chronischer Alkoholkonsum	36 (35 %)	
• Virushepatitis	18 (17,5 %)	
• Autoimmune/Cholestatische Lebererkrankung	12 (10,7 %)	
• NAFLD/NASH	16 (15,5 %)	
• Unbekannt	7 (6,8 %)	
• Gemischt	14 (13,6 %)	
Child-Pugh-Score (IQR)	6 (5; 8)	
MELD (IQR)	10 (7; 15)	
Aszites bei Studienbeginn	29 (28,2 %)	
Aszites in Anamnese	49 (47,6 %)	
OHE-Anamnese	15 (14,6 %)	
PSE-Syndrom-Test pathologisch	45 (43,7 %)	
CFF pathologisch	16 (15,5 %)	
Beide Tests pathologisch	10 (9,7 %)	
Mittelwert S-ANT1	20,3 ± 6,3	26,4 ± 5,5
Patienten mit CHE	51 (49,5 %)	
Patienten mit MHE	39 (37,9 %)	
Patienten mit HE1	12 (11,7 %)	

Die Daten werden gezeigt als Median mit Interquartilsabstand, Mittelwert mit Standardabweichung oder Häufigkeit und Prozentangabe. CFF: Critical Flimmer Frequency, CHE: Covert hepatische Enzephalopathie, HE1: Hepatische Enzephalopathie Grad 1, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie, NAFLD: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, NASH: Nicht alkoholische Steatohepatitis, OHE: Overt hepatische Enzephalopathie, PSE-Syndrom-Test: Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test, S-ANT1: Simplified Animal Naming Test.

Tabelle 16: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Entwicklungs- und Validierungskohorte

Variable	Entwicklungs- kohorte	Validierungs- kohorte	p-Wert
Anzahl	143	103	
Alter in Jahren (IQR)	60 (53; 67)	62 (52; 69)	0,813
Männlich	85 (59,4 %)	50 (48,5 %)	0,092
Schulbildung in Jahren (IQR)	10 (9; 12)	9 (9; 10)	0,348
Ambulante Patienten	95 (66,4 %)	54 (52,4 %)	0,027

	Entwicklungs -kohorte	Validierungs -kohorte
Ätiologie der Lebererkrankung		
• chronischer Alkoholkonsum	49 (34,6 %)	36 (35 %)
• Virushepatitis	30 (21,0 %)	18 (17,5 %)
• Autoimmune/Cholestatische Lebererkrankung	19 (13,3 %)	12 (10,7 %)
• NAFLD/NASH	18 (12,6 %)	16 (15,5 %)
• Unbekannt/gemischt	27 (18,9 %)	21 (20,4 %)
Child-Pugh-Score (IQR)	6 (5; 7)	6 (5; 8)
MELD (IQR)	10 (7; 14)	10 (7; 15)
Aszites bei Studienbeginn	33 (23,1 %)	29 (28,2 %)
Aszites in Anamnese	73 (51,0 %)	49 (47,6 %)
OHE-Anamnese	27 (18,9 %)	15 (14,6 %)
PSE-Syndrom-Test	50 (35,0 %)	45 (43,7 %)
Pathologisch		
CFF pathologisch	28 (19,6 %)	16 (15,5 %)
Beide Tests pathologisch	20 (14,0 %)	10 (9,7 %)
Mittelwert S-ANT1	20,7 ± 5,5	20,3 ± 6,3
Patienten mit CHE	58 (40,6 %)	51 (49,5 %)
Patienten mit MHE	39 (27,3 %)	39 (37,9 %)
Patienten mit HE1	18 (12,6 %)	12 (11,7 %)

Die Daten werden gezeigt als Median mit Interquartilsabstand, Mittelwert mit Standardabweichung oder Häufigkeit und Prozentangabe. CFF: Kritische Flimmerfrequenz, CHE: Covert hepatische Enzephalopathie, HE1: Hepatische Enzephalopathie Grad 1, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie, NAFLD: Nicht alkoholische Fettlebererkrankung, NASH: Nicht alkoholische Steatohepatitis, OHE: Overt hepatische Enzephalopathie, PSE-Syndrom-Test: Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test, S-ANT1: Simplified Animal Naming Test.

4.6 Vergleich von Patienten der Validierungskohorte mit covert HE und ohne HE mit Fokus auf die Ergebnisse im S-ANT1

Tabelle 17 zeigt den Vergleich der Patientencharakteristika mit CHE und ohne HE der Validierungskohorte. Insgesamt konnte bei 51 Patienten eine CHE detektiert werden. Das Geschlecht sowie die Schulbildung und die Ätiologie waren in der Gruppe mit CHE und ohne HE nicht signifikant verschieden. Das mediane Alter betrug bei Patienten mit CHE 63 Jahre und bei Patienten ohne HE 57 Jahre. Der Anteil an ambulant untersuchten Patienten war in der Gruppe ohne HE größer ($p = 0,008$).

Patienten mit CHE wiesen häufiger Aszites als Dekompensationsereignis in der Anamnese auf ($p = 0,029$). Auch die Anzahl der Patienten mit Aszites zu Studienbeginn war in der Gruppe mit CHE signifikant größer ($p < 0,001$). Zudem hatten Patienten mit CHE eine schlechtere Leberfunktion gemessen am CPS und MELD-Score. Der Vergleich der Laborparameter der beiden Gruppen ist in Tabelle 17 dargestellt.

Das S-ANT1 Ergebnis war bei Patienten mit CHE mit $16,4 \pm 4,4$ im Vergleich zu dem Ergebnis von $24,2 \pm 5,4$ der Patienten ohne HE signifikant schlechter ($p < 0,001$).

Tabelle 17: Vergleich der Patientencharakteristika mit CHE und ohne HE in der Validierungskohorte

Variable	CHE n = 51	Keine HE n = 52	p-Wert
Alter	63 (54; 73)	57 (51,3; 65,5)	0,039
Männlich	26 (51 %)	24 (46,2 %)	0,624
Schulbildung	9 (9; 10)	9 (9; 10)	0,063
Ambulante Patienten	20 (39,2 %)	34 (65,4 %)	0,008
Alkohol Ätiologie	14 (27,5 %)	22 (42,3 %)	0,114
Aszites Studienbeginn	23 (45,1 %)	6 (11,5 %)	< 0,001
Aszites in Anamnese	30 (58,8 %)	19 (36,5 %)	0,029
OHE Anamnese	10 (19,6 %)	5 (9,6 %)	0,151
SBP	7 (13,7 %)	3 (5,8 %)	0,173
MELD-Score	13 (9; 16)	9 (6; 12,8)	0,007
Child-Pugh-Score	6 (5; 8)	6 (5; 8)	0,934
Child-Pugh-Klasse			0,002
A	16 (31,4 %)	34 (65,4 %)	
B	22 (43,1 %)	13 (25 %)	
C	13 (25,5 %)		
Ammoniak* [µmol/l]	53 (40; 78)	5 (9,6 %)	0,009
Albumin [g/l]	34 (27; 37)	37 (33; 40)	0,009
Bilirubin [mg/dl]	1,2 (0,9; 3,8)	1,0 (0,6; 2,6)	0,194
Thrombozyten [/nl]	140,5 (89,0; 199,5)	121,0 (72,5; 188,5)	0,656
INR	1,2 (1,1; 1,5)	1,2 (1,0; 1,3)	0,002
Natrium [mmol/l]	139 (134;141)	139 (137; 140)	0,496
Hämoglobin [g/dl]	11,8 (10,2; 13,7)	13,6 (12; 14,6)	0,09
Kreatinin [mg/dl]	1 (1; 1,1)	1 (1; 1)	0,001
PSE-Syndrom-Test pathologisch	45 (88,2%)		
CFF pathologisch	16 (31,4%)		
S-ANT1	16,4 ± 4,4	24,2 ± 5,4	< 0,001
CDLQ Gesamtpunkte	4,9 ± 1,3	5,5 ± 1,1	0,018

* gemessen bei 84 Patienten

Die Daten werden gezeigt als Median mit Interquartilsabstand, Mittelwert mit Standardabweichung oder Häufigkeit und Prozentangabe. CFF: Kritische Flimmerfrequenz, CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, INR: International Normalized Ratio, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, OHE: Overt hepatische Enzephalopathie, PSE-Syndrom-Test: Portosystemischer Enzephalopathie Syndrom Test, S-ANT1: Simplified Animal Naming Test, SBP: Spontan bakterielle Peritonitis.

Die Ergebnisse im S-ANT1 zeigten in der Validierungskohorte ebenfalls eine Differenzierung zwischen Leberzirrhose-Patienten mit und ohne CHE und gesunden Kontrollen (siehe Abbildung 7). Die niedrigsten Werte wurden bei Patienten mit HE1 gemessen, aufsteigend gefolgt von Patienten mit MHE, Patienten ohne CHE und gesunden Kontrollpersonen ($p < 0,05$ in jedem paarweisen Vergleich, siehe Tabelle 18).

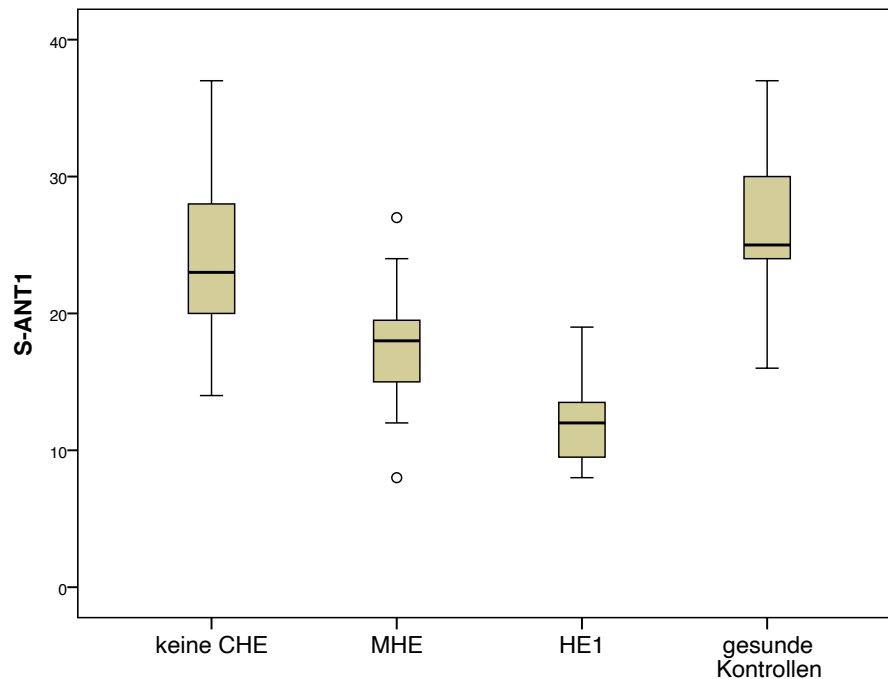


Abbildung 7: Vergleich der S-ANT1 Ergebnisse bei Patienten der Validierungskohorte

Vergleich der S-ANT1 Ergebnisse bei Patienten der Validierungskohorte ohne covert hepatische Enzephalopathie (CHE), mit minimaler hepatischer Enzephalopathie (MHE), mit hepatischer Enzephalopathie ersten Grades (HE1) und gesunden Kontrollen ($p < 0,05$ in jedem paarweisen Vergleich).

Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse im S-ANT1 in der Validierungskohorte

Vergleich der S-ANT1-Ergebnisse in der Validierungskohorte bei Leberzirrhotikern mit HE1, MHE, ohne CHE und gesunden Kontrollen

Variable	S-ANT1
HE1	12,2 ± 3,4
MHE	17,6 ± 3,8
Ohne CHE	24,2 ± 5,4
Gesunde Kontrollen	26,4 ± 5,4

Variable	p-Wert
MHE vs. keine CHE	< 0,001
HE1 vs. keine CHE	< 0,001
Keine CHE vs. gesunde Kontrollen	0,047

Die Daten werden gezeigt als Mittelwert mit Standardabweichung; CHE: Covert hepatische Enzephalopathie, HE1: Hepatische Enzephalopathie ersten Grades, MHE: Minimale hepatische Enzephalopathie.

4.7 Performance der etablierten und modifizierten S-ANT1 Cut-Offs bei Patienten der Validierungskohorte

Bei Anwendung eines Cut-Offs von < 15 genannten Tieren betrug die Sensitivität in der Validierungskohorte 33 %, die Spezifität 96 %, der positive prädiktive Wert (PPV) 90 % und der negative prädiktive Wert NPV 60 %. Bei einem Cut-Off von < 10 genannten Tieren betrug die Sensitivität 11,8 %, die Spezifität 98%, der PPV 86 % und der NPV 53 % (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Diagnostische Teststärke der etablierten Cut-Offs in der Validierungskohorte

Diagnostische Teststärke des S-ANT1 zur Detektion der CHE in Anbetracht der etablierten Cut-Offs (< 15 und < 10 Tiere) in der Validierungskohorte

Cut-Off	< 15 genannte Tiere	< 10 genannte Tiere
Sensitivität	33 % (22-47)	11,8 % (5-23)
Spezifität	96 % (87-99)	98 % (90-100)
Positiver prädiktiver Wert	90 %	86 %
Negativer prädiktiver Wert	60 %	53 %
+ LR	8,7	6,1
- LR	0,69	0,90

+LR: positive Likelihood Ratio; -LR: negative Likelihood Ratio; in Klammern das 95 % Konfidenzintervall

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) betrug 0,876 (Standardfehler 0,034; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,810 – 0,942; $p < 0,001$) (Abbildung 8). Der ideale Cut-Off, um CHE von nicht HE-Patienten zu unterscheiden, war < 20 Tiere, wenn Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet wurden. Bei Anwendung dieses Cut-Offs betrug die Sensitivität 75 %, die Spezifität 85 %, der PPV 83 % und der NPV 77 %. Das positive und negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (+L und –L) betrug 4,8 und 0,3.

Darüber hinaus wurde die Performance des Cut-Offs von < 23 Tieren auf Grundlage der Daten der Entwicklungskohorte untersucht. Hier lag die Sensitivität bei 86 %. Die Spezifität betrug 58 %, der PPV 67 % und der NPV 81 % (siehe Tabelle 20). Die Anzahl der Patienten, die an CHE litten und mehr als 23 Tiere nannten, lag bei 13,7 % ($n = 7$).

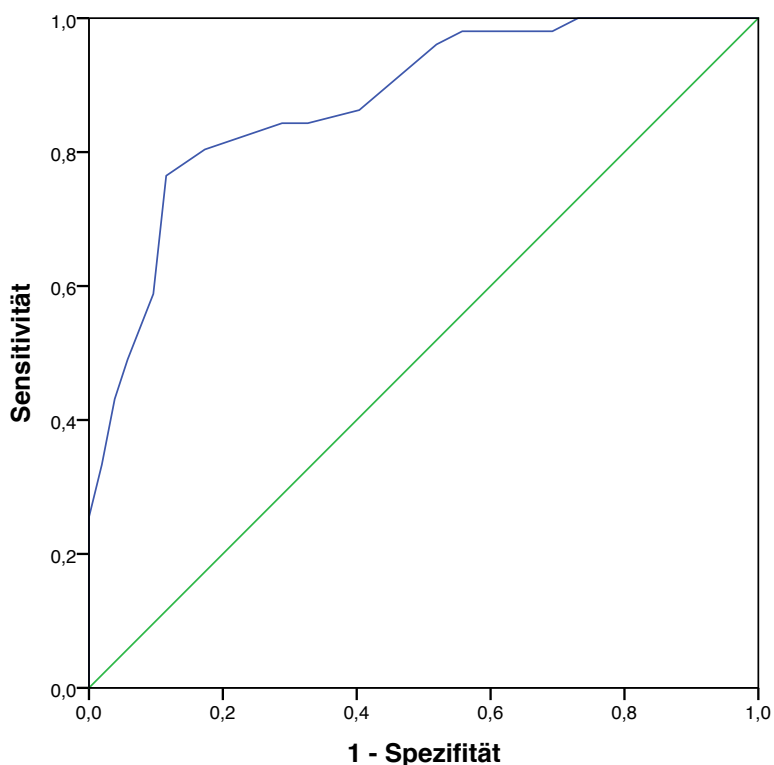


Abbildung 8: ROC-Kurve für den S-ANT1 bei Patienten der Validierungskohorte

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für den Simplified Animal Naming Test (S-ANT1) bei Patienten mit Leberzirrhose der Validierungskohorte mit covert hepatischer Enzephalopathie (CHE) und ohne hepatische Enzephalopathie (HE).

Tabelle 20: Diagnostische Teststärke der modifizierten Cut-Offs in der Validierungskohorte

Diagnostische Teststärke des S-ANT1 zur Detektion der CHE in Anbetracht der modifizierten Cut-Offs (< 20 und < 23 Tiere) in der Validierungskohorte

Cut-Off	< 20 genannte Tiere	< 23 genannte Tiere
Sensitivität	75 % (61-84)	86 % (74-93)
Spezifität	85 % (72-92)	58 % (44-70)
Positiver prädiktiver Wert	83 %	67 %
Negativer prädiktiver Wert	77 %	81 %
+LR	4,8	2,0
-LR	0,30	0,24

+LR: positive Likelihood Ratio; -LR: negative Likelihood Ratio; in Klammern das 95 % Konfidenzintervall

4.8 Prädiktoren für schlechte Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose

In die nachfolgende Analyse wurden alle Patienten der Entwicklungs- und Validierungskohorte eingeschlossen (n = 246). Die univariable Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen schlechterer Lebensqualität – gemessen anhand des CDLQ-Scores – und verminderten Laborparametern wie Albumin und Hämoglobin, weiblichem Geschlecht, einer OHE in der Anamnese, Aszites bei Studieneinschluss sowie einem niedrigen Ergebnis im S-ANT1.

In der linearen Regressionsanalyse konnten die Variablen weibliches Geschlecht (standardisierter β -Koeffizient = -0,223; $R^2 = 0,161$; $p < 0,001$), OHE in der Anamnese (standardisierter β -Koeffizient = 0,159; $R^2 = 0,161$; $p = 0,011$), Aszites bei Studieneinschluss (standardisierter β -Koeffizient = 0,204; $R^2 = 0,161$; $p = 0,001$) und ein niedriges S-ANT1-Testergebnis (standardisierter β -Koeffizient = 0,124; $R^2 = 0,161$; $p = 0,043$), als unabhängige Prädiktoren für schlechtere Lebensqualität – gemessen am CLDQ – identifiziert werden (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Uni- und multivariable Analyse von Prädiktoren für schlechte Lebensqualität

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	R	p	β	P
Albumin [g/l]	0,182	0,004		
Hämoglobin [g/dl]	0,255	< 0,001		
Geschlecht	-0,222	< 0,001	-0,223	< 0,001
OHE Anamnese	0,231	< 0,001	0,159	0,011
Aszites bei Studieneinschluss	0,286	< 0,001	0,204	0,001
S-ANT1	0,171	0,007	0,124	0,043

Keinen Einfluss auf den CDLQ in der univariaten Analyse nahmen: Alter, Schulbildung, MELD-Score, Partnerschaft, Rauchen, Ammoniak, Aszites in der Anamnese und Natrium. Mit den verbliebenen Faktoren wurde eine schrittweise multivariate Analyse durchgeführt. Geschlecht: 1 für männlich, 2 für weiblich; OHE: Overt hepatische Enzephalopathie. S-ANT1: Simplified Animal Naming Test.

5 Diskussion

5.1 Hintergründe

Die CHE beeinflusst Patienten auf verschiedenen Ebenen. Studien konnten zeigen, dass das Vorliegen einer CHE negative Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und Sturzfrequenz hat (97). Ebenso nachgewiesen ist der negative Einfluss auf die Lebens- und Schlafqualität (69). Ein schnelles, kostengünstiges und einfach durchzuführendes primäres Screeninginstrument zur Beurteilung der CHE ist im klinischen Alltag dringend erforderlich.

Gemäß der aktuellen EASL-/AASLD-Richtlinien ist der Goldstandard für die Diagnose der MHE (als Teil der CHE) der PSE-Syndrom-Test (2). Darüber hinaus wurden in den letzten zwei Jahrzehnten weitere Testmethoden wie die Analyse der CFF, die Stroop EncephalApp oder der ICT eingeführt (12-14). Trotz dieser vielfältigen Möglichkeiten wird außerhalb von spezialisierten Krankenhäusern oder Zentren mit besonderem Interesse an der HE und dem Krankheitsbild Leberzirrhose selten nach einer CHE gefahndet (16). Hauptgründe können der zeitaufwendige und/ oder teure Testprozess oder die Nichtverfügbarkeit der erforderlichen Geräte sein. Auch der PSE-Syndrom-Test als Goldstandard benötigt geschultes Personal und ist zeitlich aufwendig. Daraus resultiert, dass die CHE als relevante Komplikation einer progressiven Lebererkrankung in der klinischen Routine häufig vernachlässigt wird.

5.2 Patientencharakteristika und covert hepatische Enzephalopathie

In der in dieser Arbeit untersuchten Entwicklungskohorte konnte bei 40,6 % der Patienten (n = 143) eine CHE detektiert werden. In der Validierungskohorte wiesen 49,5 % der Patienten (n = 103) eine CHE auf. Verglichen mit einer italienischen Studie von Campagna et al. ist die Prävalenz vergleichbar. Hier wiesen 38 % der Patienten mit Leberzirrhose eine CHE auf (17). Im Vergleich zu einer deutschen Studie von Greinert et al., in welcher die CHE-Prävalenz mit 60 % angegeben wurde, ist die Prävalenz in der aktuell durchgeführten Studie jedoch relevant niedriger (95).

Diese Differenz ist am ehesten durch die unterschiedlichen Anteile an Patienten mit kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose zurückzuführen. In unserer Entwicklungskohorte wiesen mit 60,8 % über die Hälfte der Patienten eine kompensierte Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A auf. In der Studienpopulation von Greinert et al. fanden sich mit 57 % (40 Patienten) hauptsächlich Patienten mit einer dekomensierten Zirrhose im Stadium Child-Pugh C (95). Dies liegt vor allem darin begründet, dass die Studie von Greinert et al. ausschließlich hospitalisierte Patienten rekrutierte. Diese leiden üblicherweise an einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose, bei welchem eine höhere Frequenz der CHE zu erwarten ist. Trotzdem ist die Prävalenz auch in unserer Studie hoch und unterstreicht die Notwendigkeit einer routinemäßigen CHE-Diagnostik.

Studienergebnisse aus Deutschland zeigen, dass etwa die Hälfte aller CHE-Patienten in deutschen Krankenhäusern übersehen werden (15). Für die betroffenen Patienten können gravierende Folgen entstehen. Neben einer reduzierten Lebens- und Schlafqualität und einem erhöhtem Unfallrisiko, ist mit dem Vorliegen einer CHE auch ein erhöhtes OHE-Risiko sowie eine erhöhte Mortalitätsrate assoziiert (97). Eine CHE-Diagnose ermöglicht für die Betroffenen die Einleitung einer adäquaten Therapie, welche ihre Lebensqualität und ihre Prognose verbessern kann (59, 65).

Die häufigste Genese der Leberzirrhose ist sowohl in der Entwicklungskohorte als auch in der Validierungskohorte der chronische Alkoholabusus. Die zweithäufigste Ursache sind die Virus-Hepatitis. Die Verteilung der Ätiologien entspricht vergleichbaren Publikationen aus anderen westlichen Industrieländern (28, 29). Die NAFL hingegen war mit 12,6 % in der aktuell durchgeführten Studie verhältnismäßig selten vertreten. Dies könnte sich in den kommenden Jahren und Jahrzehnten deutlich verändern. Studien haben gezeigt, dass die NAFL in den USA bereits 2013 der zweithäufigste Grund für eine Lebertransplantation war (98). Aufgrund der steigenden Inzidenz des metabolischen Syndroms ist aber auch in Deutschland mit einer Zunahme der NAFL als Genese der Leberzirrhose zu rechnen (32).

5.3 Simplified Animal Naming Test

Kürzlich haben Campagna et al. gezeigt, dass der S-ANT1 ein schnelles und zuverlässiges Mittel zum Nachweis einer CHE bei Patienten mit Leberzirrhose in der klinischen Praxis sein kann (17). In der vorliegenden Arbeit konnten diese Ergebnisse von Campagna et. al extern validiert und Cut-offs für den deutschsprachigen Raum generiert werden. Die Ergebnisse im S-ANT1 zeigten eine Abstufung zwischen Patienten mit HE1, Patienten mit MHE, Patienten ohne CHE und gesunden Kontrollpersonen ($p < 0,05$ in jedem paarweisen Vergleich). Zum Nachweis einer HE schlugen Campagna et al. ein dreistufiges Cut-Off-System für die Identifizierung von kognitiven Beeinträchtigungen vor. Hierbei wird zwischen keinen ($0 = \geq 15$ genannte Tiere), milden ($1 = \leq 15$ und ≥ 10 genannte Tiere) und schweren Beeinträchtigungen ($2 = \leq 10$ genannte Tiere) unterschieden.

In der vorliegenden Studie hatten diese Cut-Offs nur einen geringen diagnostischen Wert für die Detektion einer CHE. Insbesondere die Sensitivität für die vorgeschlagenen Cut-Offs von 15 und 10 genannten Tieren zeigte sich im klinischen Alltag als nicht akzeptabel (31 % beziehungsweise 7 %). Die in dieser Arbeit ermittelten Werte stehen im Gegensatz zu den früheren Ergebnissen von Campagna et al., welche eine Sensitivität von 78 %, eine Spezifität von 68 %, einen PPV von 61 % und einen NPV für einen Cut-Off von < 10 Tieren aufweisen.

Deutliche Unterschiede zeigten sich in den durchweg höheren Ergebnissen des S-ANT1 in jeder analysierten Gruppe dieser Studie im Vergleich zu den jeweiligen Korrelaten in der Campagna-Studie. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund könnte ein höherer Bildungsgrad der untersuchten Patienten in unserer Kohorte sein. 34 % der italienischen Patienten hatten lediglich eine Grundschule besucht. In der deutschen Kohorte der vorliegenden Studie waren es lediglich zwei Patienten, deren Schulbildung weniger als acht Jahre betrug. Der Einfluss von Bildungsgrad und Dauer der Bildung auf semantische Wortflusstests wurde bereits in der Vergangenheit in mehreren Studien untersucht und eine positive Korrelation belegt (18, 86, 89, 90).

Ein anderer Erklärungsansatz für die schlechten Ergebnisse der italienischen Cut-offs in unserer Kohorte könnten die unterschiedlichen Teststrategien sein, die für die MHE-Diagnostik verwendet wurden. In den letzten Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Teststrategien wie PSE-Syndrom-Test, EEG oder CFF gering sind (77, 99). Morgan et al. wiesen nach, dass verschiedene Tests teilweise bei unterschiedlichen Patienten eine HE detektieren. Außerdem beschrieben sie, dass die Kombination aus unterschiedlichen Testverfahren die diagnostische Genauigkeit bei der MHE-Detektion erhöhen kann (100).

Campagna et al. verwendeten zur HE-Detektion den PSE-Syndrom-Test und bei einem Teil der Studienpopulation wurde auch eine EEG-Befundung durchgeführt. Mit dem PSE-Syndrom-Test werden vor allem neuropsychiatrische und feinmotorische Auffälligkeiten erfasst. EEG-Veränderungen sind bei HE nicht spezifisch und die EEG-Befundung wird in Deutschland zur HE-Diagnostik nicht routinemäßig durchgeführt (3, 101). Im Gegensatz zu den von Campagna et al. verwendeten Diagnostik wurde in der vorliegenden Studie ergänzend zum PSE-Syndrom-Test die visuelle Diskriminationsfähigkeit mit der CFF-Analyse getestet. Das Vorhandensein der MHE wurde also auf Grundlage der pathologischen Ergebnisse in dem PSE-Syndrom-Test und/oder der CFF-Analyse definiert.

In der hier durchgeführten Studie werden die Ergebnisse der Studie von Morgan et al. gespiegelt. In der Entwicklungskohorte zeigten 84,2 % der Patienten mit CHE pathologische Ergebnisse im PSE-Syndrom-Test und 48,3 % zeigten pathologische Ergebnisse in der CFF-Analyse. Lediglich 34,5 % wiesen pathologische Ergebnisse in beiden Messungen auf. In der Validierungskohorte war die Übereinstimmung zwischen beiden Testverfahren mit 25,5 % sogar noch geringer. Die HE umfasst als Krankheitsbild eine Vielzahl variabler kognitiver, psychischer und motorischer Störungen (102).

Zudem ist die MHE keine statische Erkrankung, sondern verläuft als ein dynamisches Kontinuum an sich verändernden Symptomen und nicht jedes Symptom ist zu jedem Zeitpunkt bei jedem Patienten präsent. Daher können verschiedene Teststrategien, welche unterschiedliche kognitive Alterationen untersuchen, teilweise unterschiedliche Patienten mit MHE detektieren. Durch die Verwendung von nur einer Teststrategie wie es in der Studie von Campagna et al. der Fall war könnte ein Teil der Patienten mit CHE übersehen worden sein.

Eine weitere Erklärung für die divergierenden Ergebnisse zwischen der italienischen und unserer Studie könnten interkulturelle Unterschiede sein. Eine Studie von Acevedo et al. deutet darauf hin, dass verschiedene Kategorien bei Wortflusstests nicht gleichwertig sind und durch verschiedene individuelle und kulturelle Variablen beeinflusst werden. Kulturelle Faktoren haben eine Wirkung auf die Relevanz und die Vertrautheit der Teststimuli und beeinflussen somit auch das Testergebnis (88). Rosselli et al. haben in ihrer Studie Unterschiede bei den genannten Tierarten zwischen ihren einsprachig englischen und spanischen Probanden festgestellt. Diese führen sie nicht nur auf sprachliche Eigenheiten zurück, sondern auch auf frühere Lebenserfahrungen mit der länderspezifischen Fauna. Zudem vermuten sie nicht nur den Einfluss von direkten Erfahrungen mit Tieren, sondern auch einen Einfluss durch die Rolle von Tieren in den Medien und schulischem Lernen (103).

Auch interkulturelle Unterschiede zwischen Deutschland und Italien bezogen auf die Vielfalt der vertrauten und schnell aus dem Gedächtnis abrufbaren Tierarten sind denkbar. Das Ausmaß der Rolle, die Tiere im Arbeitsleben und in der Freizeitgestaltung inne haben ist in beiden Ländern verschieden. In der Landwirtschaft spielt die Haltung von Nutztieren in Deutschland eine größere Rolle als in Italien. Obwohl in Italien prozentual mehr Personen in der Landwirtschaft beschäftigt sind, wird in Deutschland mehr Vieh gehalten. Die Viehpopulationen in Italien machen 6,9 % der Viehpopulation der Europäischen Union (EU) aus. In Deutschland ist der Viehanteil mit 12,4 % fast doppelt so groß. Zudem ist Deutschland der größte Milch- und Schweinefleischproduzent der europäischen Union (104).

Auch bei der Anzahl an Haustierhaltern und bezogen auf die Freizeitgestaltung gibt es länderspezifische Unterschiede. In Deutschland lebt in fast jedem zweiten Haushalt ein Heimtier. In Italien nur in fast jedem Dritten. 2019 wurden in 45 % der deutschen Haushalte mindestens ein Heimtier gehalten, in Italien waren es nur 33,6 % (105, 106). Die Anzahl der deutschen Zoos, Tier-, Wild- und Vogelparks übersteigt die Anzahl der Italienischen bei weitem. Der Verband der Zoologischen Gärten (VdZ) e.V. zählt in Deutschland aktuell 56 Mitglieder-Zoos (107). Außerdem verzeichnete die Arbeitsgruppe der Zoo-AG Bielefeld unter Einbeziehung von anderen öffentlichen Tierhaltungen im Januar 2019 in Deutschland 937 Zoos und andere Tierparks (108).

Die Italienische Union der Zoologischen Gärten und Aquarien (UIZA) zählt lediglich 17 Mitglieder und 63 weitere zoologische Gärten ohne Mitgliedschaft in der UIZA (UIZA Vorsitzende Dr. G. Svampa, persönliche Kommunikation, 19.11.2019). Aufgrund der höheren Dichte an öffentlichen Tierhaltungen sind Zoobesuche demnach für Deutsche mit weniger Aufwand verbunden.

Eine Erhebung des internationalen Fachverbands für Vergnügungsparks (International Association of Amusement Parks and Attractions) aus dem Jahr 2000 untermalt das vergleichsweise hohe Interesse der Deutschen an der Tierwelt. In dieser Studie wurde der Prozentanteil der Besucher von Vergnügungsanlagen in zehn Mitgliedstaaten, darunter auch Deutschland und Italien, ermittelt. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Besucheranteile in Zoos in Deutschland mit 62,5 % deutlich höher waren als in Italien (22,0 %). Der Anteil der deutschen Bevölkerung, der einen Zoo besuchte, lag bei 40 %. In Italien lag dieser Anteil bei nur 11 % (109). Deutschland war zudem das Einzige der zehn untersuchten Länder, in dem Zooanlagen häufiger besucht wurden als Erholungs- oder Wasserparks (110).

Alles in allem betont die geringe diagnostische Teststärke des kürzlich von Campagna et al. vorgeschlagenen Cut-Offs in der deutschen Kohorte, dass Cut-Offs für den S-ANT1 in verschiedenen Bevölkerungsgruppen nicht generalisiert werden können, auch in Westeuropa nicht. Aus diesem Grund generierten wir im nächsten Schritt in dieser Studie Cut-Offs für den deutschsprachigen Raum. In der Entwicklungskohorte unterschied ein Cut-Off von < 20 genannten Tieren (basierend auf einer 1:1 Gewichtung zwischen Sensitivität und Spezifität) gut zwischen Patienten mit und ohne CHE (siehe Tabelle 13).

Ein diagnostisches Verfahren von hoher Qualität zeichnet sich durch Validität, Objektivität und Reliabilität aus (111). Der S-ANT1 kann als valider Test bezeichnet werden, da die bei MHE vorliegende neuropsychiatrische Abnormität durch Aufdecken der Störung des semantischen Gedächtnisses erkannt werden kann. Eine akzeptable Leistung im S-ANT1 erfordert ein effizientes Abrufen und Artikulieren von Gedächtnisinhalten sowie eine Selbstüberwachung, da der Proband seine bereits gegebenen Antworten erinnern und sich gegebenenfalls wiederholende Antworten hemmen muss (112). Diese kognitiven Fähigkeiten erfordern intakte Exekutivfunktionen, welche bei der CHE beeinträchtigt sein können (84, 85). Daher ist eine verminderte Performance in semantischen Wortflusstests zu erwarten.

Die Reliabilität des S-ANT1 wurde in der hier vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Eine gute Reliabilität konnte jedoch bereits in der Studie von Campagna et al. nachgewiesen werden (17).

Zusätzlich sollte ein diagnostisches Verfahren eine gute Praktikabilität aufweisen. Diese ist beim S-ANT1 durch ein Minimum an materiellen, zeitlichen und personellen Ressourcen gegeben. Der S-ANT1 ist einfach zu erheben und anhand vorgegebener Cut-Off-Werte leicht einzuschätzen. Zudem wird er durch seinen geringen Aufwand auch von Patienten gut angenommen.

Insgesamt lässt sich der S-ANT1 bei Betrachtung der Gütekriterien als nützlicher und valider Test bewerten.

5.3.1 Der S-ANT1 als Screening-Instrument

Der S-ANT1 untersucht mit der semantischen und phonemischen Fließfähigkeit nur einen Teilaspekt der HE. Da aber auch andere Dimensionen kognitiver und affektiver Funktionen gestört sein können, kann der S-ANT1 niemals ein alleinstehendes spezifisches Diagnoseinstrument für die CHE sein. In den letzten Jahren hat sich die Suche nach schnellen, kostengünstigen und leicht durchzuführenden primären Screeningtests zur Stratifizierung von Patienten mit Leberzirrhose, bei denen das Risiko für Komplikationen – wie Ösophagusvarizen – besteht, beschleunigt (42, 113).

Einen Lösungsansatz für die häufig vernachlässigte Diagnostik der CHE sollte die vorliegende Studie liefern. Der wenig aufwendige S-ANT1 soll Patienten für weitere, aufwendige Tests vorselektieren und damit Zeit und Ressourcen sparen. Daher wurde ein Cut-Off mit Fokus auf eine höhere Sensitivität (Gewichtung Sensitivität/ Spezifität 2:1) evaluiert, um eine möglichst große Anzahl von Patienten ohne Beeinträchtigungen auszuschließen und so die Anzahl der Patienten zu reduzieren, die einen spezialisierten Test benötigen (wie den PSE-Syndrom-Test und die CFF).

Bei Verwendung des entsprechenden Cut-Offs von < 23 genannten Tieren hätte in der Entwicklungskohorte bei 38,5 % (55 von 143) der Patienten auf ein weiteres, aufwendiges Testen mit spezialisierten Testverfahren wie dem PSE-Syndrom-Test verzichtet werden können. Hierbei betrug die Gesamtrate an falsch-negativ getesteten Patienten lediglich 16,4 % (9 von 55 Patienten). Die Validität dieses Cut-offs konnte in einer unabhängigen Validierungskohorte mit einer guten Sensitivität von 86 % und Spezifität von 58 % bestätigt werden. Auch hier war die Rate an falsch-negativ getesteten Patienten mit 13,7 % (7 von 51 Patienten) gering.

Die Etablierung eines einfachen Prescreening-Tests ist klinisch von höchster Relevanz. Eine Studie von Bajaj et al. konnte zeigen, dass die Bereitschaft unter Ärzten Patienten mit Leberzirrhose auf das Vorliegen einer CHE zu untersuchen durch einfachere Diagnoseprozesse erhöht werden könnte (94). Die Testinstruktionen sind kurz und in einer leicht verständlichen Sprache gehalten, um Patienten mit einem potenziellen kognitiven Defizit nicht zu überfordern.

Der S-ANT1 kann auch bei Patienten durchgeführt werden, die nicht in der Lage sind sich für einen Paper-Pencil-Test an einen Tisch zu setzen oder sich im Bett aufzurichten. Auch eine fehlende Lesebrille oder die Unfähigkeit einen Stift zu halten können die Durchführung eines Paper-Pencil-Tests wie den PSE-Syndrom-Test beeinträchtigen oder unmöglich machen. Die Durchführung des S-ANT1 bleibt von diesen Faktoren hingegen unbeeinflusst.

Für ein schrittweises Testverfahren spricht zudem, dass sich die diagnostische Genauigkeit mit Anzahl der durchgeführten Tests erhöht. Gemäß der aktuellen EASL/-AASLD-Richtlinien wird empfohlen, bei multizentrischen Studien neben dem PSE-Syndrom-Test noch einen zweiten neurophysiologischen Test wie beispielsweise die CFF-Analyse durchzuführen (2). Bei der Durchführung von zwei Tests besteht die Möglichkeit simultan oder sequenziell zu testen. Die sequenzielle Testabfolge ist in diesem Fall vorzuziehen, um den Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit keine MHE aufweisen, aufwendige Tests zu ersparen und den Diagnoseprozess zu vereinfachen. Aufgrund dessen wäre eine Kombination aus S-ANT1 als Screeningtest und anschließendem PSE-Syndrom-Test denkbar.

In einer Studie von Greinert et. al wurde eine Kombination aus MELD-Score und CFF als Prescreening vor der Anwendung des PSE-Syndrom-Tests vorgeschlagen (95). In unserer Studie wies die CFF jedoch sowohl in der Entwicklungskohorte als auch in der Validierungskohorte nur eine geringe Übereinstimmung mit dem PSE-Syndrom-Test auf. In der Entwicklungskohorte waren bei 34,5 % der Patienten beide Tests pathologisch. In der Validierungskohorte waren es sogar nur 25,5 %. Zudem sind mit der Anschaffung des HEPAtonorm-Analyzer © 2.0 Kosten verbunden und die Durchführung ist von geschultem Personal und funktionierender Technik abhängig.

5.4 Lebensqualität

Eine chronische Erkrankung wie die Leberzirrhose verändert meist das gesamte Leben der betroffenen Patienten und stellt auch für die Angehörigen eine Belastung dar (114). Neben körperlichen Beschwerden ist das Leben mit der Krankheit auch mit vielfältigen psychosozialen Belastungen verbunden. Zusätzlich belastend sind die nicht vorhandene Aussicht auf Heilung ohne Lebertransplantation und die reduzierte Lebenserwartung. Die Identifikation von Faktoren, welche mit einer schlechteren Lebensqualität einhergehen, liefert einen Ansatzpunkt, um Betroffene in ihrer Krankheitsverarbeitung zu unterstützen und Therapien einzuleiten oder zu verbessern. In der multivariaten Regressionsanalyse dieser Studie war die Variable weibliches Geschlecht mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert. Dieses Resultat spiegelt Ergebnisse anderer Studien, welche die Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose untersuchten (69, 115). Der geschlechterspezifische Unterschied bei der Einschätzung der Lebensqualität zeigte sich auch in Studien zu anderen chronischen Erkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (116). Eine systematische Review von 2015 hat die Zusammenhänge zwischen Geschlecht, Bewältigungsstrategien und Funktionsfähigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Frauen mit Schmerzen eher maladaptive Bewältigungsstrategien anwenden, während Männer adaptivere Bewältigungsstrategien verfolgen, was zu besseren funktionellen Ergebnissen führt (117). Hinsichtlich chronischer Lebererkrankung ist denkbar, dass diese für Frauen als besonders stigmatisierend wahrgenommen wird. Vor allem das Auftreten von Komplikationen der Zirrhose wie beispielsweise eines Aszites wirkt sich wahrscheinlich bei Frauen im Vergleich zu Männern negativer auf das Krankheitsempfinden und das Körperbild aus.

Das Vorliegen eines Aszites war ebenfalls mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert. In Abhängigkeit von der Menge des Bauchwassers kann der Aszites zu verschiedenen abdominellen Symptomen wie Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Bauchschmerz oder auch zu Kurzatmigkeit führen. Diese Symptome werden im CLDQ abgefragt. In anderen Studien zeigte sich ebenfalls der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Aszites und reduzierter Lebensqualität (69, 115, 118, 119).

Erstmals konnten wir in der vorliegenden Arbeit nachweisen, dass schlechtere Ergebnisse im S-ANT1 mit einer reduzierten Lebensqualität gemessen am CLDQ assoziiert sind. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der S-ANT1 ein gutes Instrument ist, um Patienten mit einer CHE zu identifizieren. Verschiedene Studien konnten eine Assoziation zwischen einer CHE und einer reduzierten Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose nachweisen (69, 120). Die CHE kann die betroffenen Patienten in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigen. Eine erhöhte Sturzgefahr kann die Mobilität der Patienten einschränken und die Abhängigkeit von Dritten erhöhen. Auch die Fähigkeit Auto zu fahren kann vermindert sein und die Mobilität sowie gegebenenfalls auch die Berufsfähigkeit reduzieren. Außerdem können psychosoziale Folgen in Form von intra- und interpersonellen Konflikten aufgrund von Stimmungslabilität und gesteigerter Reizbarkeit auftreten. Diese Konsequenzen der CHE sind Beispiele dafür wie die Lebensqualität durch das Vorliegen einer CHE beeinträchtigt werden kann.

Zusammengefasst könnte der S-ANT1 ein nützliches Tool werden, um nicht nur Patienten mit einer CHE zu identifizieren, sondern auch um Patienten mit gleichzeitig bestehender reduzierter Lebensqualität zu erkennen. Dies könnte im klinischen Alltag die Identifizierung von Patienten, welche von einer potenziellen medikamentösen Therapie profitieren würden, erleichtern.

5.5 Limitationen

Die vorliegende Studie weist gewisse Limitationen auf. Da Patienten mit HCC, Elektrolytstörungen, TIPS oder präterminalen Komorbiditäten ausgeschlossen wurden, können die Ergebnisse möglicherweise nicht für alle Patienten mit Leberzirrhose verallgemeinert werden. Fortgeschrittene Komorbiditäten können jedoch zu kognitiven Defiziten führen und folglich die Ergebnisse von Tests wie dem PSE-Syndrom-Test beeinflussen (121). Dieser Umstand rechtfertigt die strengen Ausschlusskriterien. Obwohl Patienten mit einer bekannten neurologischen Diagnose aus der Studie ausgeschlossen wurden, konnten Faktoren wie eine Demenz im Frühstadium sowie eine leichte traumatische Hirnverletzung, welche zu einer schlechteren Leistung beim S-ANT1 beitragen können, nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Aktuell bestehender oder anamnestischer Alkoholkonsum kann kognitive Fähigkeiten einschränken (122). Pathologische Werte in der CHE-Diagnostik könnten daher aufgrund einer durch Alkohol entstandenen Hirnstörung auftreten. Ein solcher zerebraler Schaden konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch wurden keine Patienten mit Alkoholabusus in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn eingeschlossen, um diesen Einfluss zu minimieren. Um die Repräsentativität und Generalisierbarkeit der Kohorte zu gewährleisten, erschien ein kompletter Ausschluss von Patienten mit Alkoholabusus in der Anamnese allerdings nicht sinnvoll.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt ist, dass die Sensitivität des S-ANT1 eine iatrogene Verbesserung oder Verschlechterung der kognitiven Funktion aufzudecken, mit den vorliegenden Daten nicht beurteilt werden kann. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Da es sich beim S-ANT1 um einen semantischen Wortflusstest handelt, muss die Person, die getestet wird, die deutsche Sprache auf einem hohen Niveau beherrschen. Die Sprachkompetenz einer Person ist ihrer Natur nach abhängig von ihren Sprachkenntnissen. Dies schließt Patienten mit nicht ausreichenden Sprachkenntnissen per se von einer Testung mit dem S-ANT1 aus.

Dieser Aspekt ist klinisch relevant, da laut dem statistischen Bundesamt in Deutschland jede vierte Person (20,9 Millionen) im Jahr 2018 einen Migrationshintergrund hatte (123). An einem deutschen Lebertransplantationszentrum wurden von 2007 bis 2015 im Rahmen einer Studie ein Anteil von 21,3 % Migranten bei den durchgeführten Lebertransplantationen registriert (124).

In einer Studie von Rosselli et al. wurden semantische und phonemische Sprachtests bei einsprachigen und zweisprachigen Personengruppen durchgeführt (103). Die zweisprachigen Probanden schnitten in den phonemischen Tests ähnlich und in den semantischen Tests schlechter ab. Als Erklärungsansatz führten Rosselli et al. an, dass die zweisprachigen Teilnehmer möglicherweise während der semantischen Testaufgabe eine Interferenz zwischen den beiden Sprachen erlebten. Diese Studie betont die Bedeutung der Sprachkompetenz auf den Wortfluss. Somit erscheint der S-ANT1 für einen Teil der Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland, aber auch in anderen Ländern, nicht adäquat anwendbar.

Eine Anpassung analog der Altersadjustierung in Form von zusätzlichen Punkten oder eine Verlängerung der Zeit bei Patienten mit Migrationshintergrund und einer anderen Muttersprache als Deutsch wäre vorstellbar. Ob und wie eine Adjustierung der Testergebnisse im S-ANT1 erfolgen sollte, gilt es in weiteren Studien zu überprüfen.

Es bleibt wichtig, dass der behandelnde Hepatologe auf die Durchführung weiterer Tests bei Risikopatienten achtet. Dies gilt auch für Patienten, die initial im Screening eventuell nicht identifiziert wurden, welche jedoch beispielsweise anamnestisch Sturzereignisse oder eine vorangegangene OHE-Episode aufweisen.

Schließlich sollte noch hervorgehoben werden, dass der S-ANT1, wie jeder in diesem klinischen Umfeld verwendete Test, möglicherweise nicht spezifisch für den Nachweis einer CHE ist und auch nie ein spezifischer Test für die Feststellung der Diagnose der CHE sein wird (125).

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend konnte der S-ANT1 zum ersten Mal im deutschen Sprachraum in einer großen Entwicklungs- und Validierungskohorte als Diagnoseinstrument für die Detektion der CHE evaluiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der S-ANT1 zu einem wichtigen Screening-Instrument für die Beurteilung einer CHE bei Patienten mit Leberzirrhose werden kann. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass ein schlechtes Ergebnis im S-ANT1 auch mit schlechter Lebensqualität assoziiert ist.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der S-ANT1 ein sehr guter Screening-Test in einem schrittweisen Diagnosealgorithmus zur Detektion der CHE werden könnte. Der Test hätte das Ziel, im Rahmen einer Vorselektion Patienten mit hohem CHE-Risiko zu detektieren, welche mit spezialisierten Tests weiter untersucht werden müssten. Hierdurch könnte im Umkehrschluss bei einem relevanten Anteil der Patienten auf weitere Tests verzichtet werden, was im oftmals hektischen Klinikalltag Zeit und Ressourcen sparen könnte.

6 Zusammenfassung

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist definiert als potenziell reversible Funktionsstörung des Gehirns infolge einer Lebererkrankung. Sie ist eine häufige Komplikation der Leberzirrhose. Die Symptome reichen von geringen neuropsychiatrischen Einschränkungen bis zum Koma. Die HE lässt sich anhand der ISHEN Kriterien in die Entitäten overt HE (OHE) und covert HE (CHE) einteilen. Die CHE geht im Gegensatz zur OHE nur mit wenig auffälligen Symptomen einher. Zu ihr zählen die minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) und die HE ersten Grades (HE1). Die CHE kann gravierende Folgen wie reduzierte Fahrtauglichkeit, Lebens- und Schlafqualität sowie eine erhöhte Gefahr für Stürze und eine OHE für die betroffenen Patienten haben. Trotz dieser gesicherten möglichen Auswirkungen ist die CHE unterdiagnostiziert. Gründe dafür könnten die schwere klinische Detektierbarkeit der CHE und der hohe Zeit- und Kostenaufwand der Testverfahren sein.

2017 wurde von Campagna et al. der „Simplified Animal Naming Test“ (S-ANT1) als neues Diagnoseinstrument zur Detektion einer CHE bei Patienten mit Leberzirrhose publiziert. Es handelt sich bei dem S-ANT1 um einen semantischen Wortflusstest. Ziel dieser Studie war es daher zu validieren, ob der S-ANT1 auch bei deutschen Patienten mit Leberzirrhose ein schnelles und zuverlässiges Mittel zum Nachweis einer CHE in der klinischen Praxis sein kann. Zudem wurde untersucht, ob die Performance der Patienten im S-ANT1 mit ihrer Lebensqualität assoziiert war.

Die vorliegende prospektive Kohortenstudie wurde von Januar 2018 bis September 2018 bizenitrisch durchgeführt. Die Diagnostik einer MHE erfolgte bei Vorliegen von pathologischen Ergebnissen im PSE-Syndrom-Test und/oder pathologischen Werten in der CFF-Analyse. Die Einschätzung der Lebensqualität erfolgte anhand des Chronic-Liver-Disease-Questionnaire (CLDQ). Insgesamt 246 Patienten mit Leberzirrhose erfüllten die Einschlusskriterien und konnten in die Studienkohorten (143 in die Entwicklungskohorte, 103 in die Validierungskohorte) aufgenommen werden. In der Entwicklungskohorte wurde bei 40,6 % Patienten eine CHE (28 % MHE, 12,6 % HE1) detektiert. In der Validierungskohorte litten 49,5 % (37,9 % MHE, 11,7 % HE1) an einer CHE.

Die Ergebnisse im S-ANT1 zeigten in der Entwicklungskohorte eine Abstufung zwischen Patienten mit und ohne CHE und gesunden Kontrollpersonen ($p < 0,05$ in jedem paarweisen Vergleich). Diese Differenzierung zeigte sich auch in der Validierungskohorte. Zum Nachweis einer HE schlugen Campagna et al. ein Cut-Off-System (keine kognitiven Defizite ($0 = \geq 15$ genannte Tiere), milde ($1 = \leq 15$ und ≥ 10 genannte Tiere), schwere ($2 = \leq 10$ genannte Tiere)) vor. In der vorliegenden Studie hatten diese Cut-Offs nur einen geringen diagnostischen Wert für die Detektion einer CHE. Insbesondere die Sensitivität für die vorgeschlagenen Cut-Offs von 15 und 10 genannten Tieren ist nicht akzeptabel (31 % und 7 %). Die diagnostische Wertigkeit des S-ANT1 wurde mittels Analysen der Receiver Operating Characteristic (ROC) untersucht. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,781. Der ideale Cut-Off, um CHE-Patienten von nicht HE-Patienten zu unterscheiden, lag bei < 20 Tiere, wenn Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet wurden. Bei Anwendung dieses Cut-Offs betrug die Sensitivität 64 %, die Spezifität 78 %, der PPV 66 % und der NPV 76 %. Das positive und negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (+L und -L) betrug 2,91 und 0,46. Da der S-ANT1 Patienten für weitere Tests vorselektieren soll, wurde ein Cut-Off mit Fokus auf eine höhere Sensitivität (Gewichtung Sensitivität/ Spezifität 2:1) evaluiert. Bei Verwendung des entsprechenden Cut-Offs von < 23 genannten Tieren konnte bei 38,5 % (55 von 143) auf weitere aufwendige Tests verzichtet werden. Die Gesamtrate war mit 16,4 % (9 von 55) falsch-negativ getesteten Patienten niedrig.

Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass eine reduzierte Lebensqualität mit einer schlechteren Performance im S-ANT1 ($p = 0,043$ in der linearen Regressionsanalyse) assoziiert ist. Dies spricht aufgrund der gesicherten Assoziation zwischen schlechter Lebensqualität und einer CHE für den diagnostischen Wert des S-ANT1.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass der S-ANT1 zu einem wichtigen Screening-Instrument für die Beurteilung einer CHE bei Patienten mit Leberzirrhose werden kann. Der S-ANT1 hat im Rahmen einer Vorselektion das Ziel Patienten mit einem hohen CHE-Risiko zu ermitteln. Diese Patienten würden weiteren kosten- und zeitintensive Testverfahren unterzogen und bei Patienten mit einem sehr geringen CHE-Risiko könnten solche aufwendigeren Tests vermieden werden. Das Vereinfachen des Diagnoseprozesses könnte die Testhäufigkeit und die Identifikation dieser klinisch relevanten Komplikation erhöhen.

7 Literaturverzeichnis

1. Sherlock S, Summerskill WH, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet* (London, England). 1954;267(6836):454-7.
2. 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.
3. Gerbes AL, Labenz J. *Z Gastroenterol*. 2019;57(5):571-3.
4. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2001;16(5):531-5.
5. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000;32(5):748-53.
6. 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.
7. Soriano G, Roman E, Cordoba 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.
8. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Gibson DP, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Driving simulation can improve insight into impaired driving skills in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):554-60.
9. 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.
10. Ampuero J, Simon M, Montoliu C, Jover R, Serra MA, Cordoba J, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1483-9.
11. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34(5):768-73.
12. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35(2):357-66.
13. 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.
14. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1591-600.e1.
15. Labenz C, Worns MA, Schattenberg JM, Huber Y, Galle PR, Labenz J. Epidemiology of hepatic encephalopathy in German hospitals - the EpHE study. *Z Gastroenterol*. 2017;55(8):741-7.
16. Labenz C, Adarkwah CC, Worns MA, Miehlke S, Hofmann WP, Buggisch P, et al. Management of hepatic encephalopathy in Germany: a survey among physicians. *Z Gastroenterol*. 2020;58(1):49-56.

17. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017;66(1):198-208.
18. Tallberg IM, Ivachova E, Jones Tinghag K, Ostberg P. Swedish norms for word fluency tests: FAS, animals and verbs. *Scandinavian journal of psychology*. 2008;49(5):479-85.
19. Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Ferman TJ, Willis FB, Petersen RC, et al. Mayo's Older African Americans Normative Studies: norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *The Clinical neuropsychologist*. 2005;19(2):243-69.
20. Gerok W. *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt*: Schattauer; 2007.
21. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M. *Innere Organe : 122 Tabellen*. Prometheus : *LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke ; Erik Schulte ; Udo Schumacher III von Markus Voll* 4. Aufl. ed. Stuttgart u.a.2015.
22. Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Davila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2014;27(3):472-91.
23. Brenner B. *Physiologie*. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. 8. unveränderte Auflage ed. Stuttgart2018.
24. Piper W. *Innere Medizin : mit 117 Tabellen*. Springer-Lehrbuch. 2. überarb. Aufl. ed. Heidelberg2013.
25. Heinrich PC, Müller M, Graeve L. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Springer-Lehrbuch. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg2014.
26. Harrison TR, Longo DL, Dietsch M. *Harrisons Innere Medizin : 2. Kapitel 119 - 276*. London2012.
27. Gressner A, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF - β as major players and therapeutic targets. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2006;10(1):76-99.
28. Herold G. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*: Gerd Herold; 2019.
29. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
30. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44-52.
31. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
32. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;48(10):1109-16.
33. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35(6):1485-93.

34. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
35. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
36. Maheshwari R, Subramanian RM. On the Brink of Death: Managing Acute Liver Failure. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(2):200-6.
37. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2254-61.
38. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Current medical research and opinion*. 2015;31(5):925-37.
39. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):141-56.
40. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of Hepatology*. 2000;32(1):142-53.
41. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(9):823-32.
42. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
43. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35(1):37-45.
44. 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.
45. Allampati S, Mullen KD. Nomenclature and definition of hepatic encephalopathy—An update. *Clinical Liver Disease*. 2015;5(3):68-70.
46. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *The New England journal of medicine*. 2016;375(17):1660-70.
47. Lachmann V, Görg B, Bidmon HJ, Keitel V, Häussinger D. Precipitants of hepatic encephalopathy induce rapid astrocyte swelling in an oxidative stress dependent manner. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2013;536(2):143-51.
48. Haussinger D, Sies H. Hepatic encephalopathy: clinical aspects and pathogenetic concept. *Arch Biochem Biophys*. 2013;536(2):97-100.
49. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S7-s20.
50. Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016;160:94-7.
51. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SWM, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2007;22(1):125-38.
52. Bajaj JS, Fagan A, White MB, Wade JB, Hylemon PB, Heuman DM, et al. Specific Gut and Salivary Microbiota Patterns Are Linked With Different Cognitive Testing Strategies in Minimal Hepatic Encephalopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(7):1080-90.

53. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014;60(5):940-7.
54. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut.* 2008;57(8):1156-65.
55. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2015;13(12):2048-61.
56. Holstege A. [Indications for liver transplantation in chronic liver diseases]. *Z Gastroenterol.* 2002;40(10):891-902.
57. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;64(3):908-22.
58. Gupta T, Rathi S, R KD. Managing Encephalopathy in the Outpatient Setting. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology.* 2017;7(1):48-54.
59. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2009;29(9):1365-71.
60. Arastéh K. *Innere Medizin. Duale Reihe. 4., überarbeitete Auflage* ed. Stuttgart2018.
61. Mutschler E. *Mutschler Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10., vollst. überarb. und erw. Aufl.* ed. Stuttgart2013.
62. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *The New England journal of medicine.* 2010;362(12):1071-81.
63. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology.* 2013;58(1):325-36.
64. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2016;14(3):454-60.e3; quiz e33.
65. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007;45(3):549-59.
66. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(2):339-45.
67. Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2009;29(9):1372-82.
68. Samanta J, Dhiman RK, Khatri A, Thumburu KK, Grover S, Duseja A, et al. Correlation between degree and quality of sleep disturbance and the level of neuropsychiatric impairment in patients with liver cirrhosis. *Metabolic brain disease.* 2013;28(2):249-59.

69. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;48(3):313-21.
70. Singh J, Sharma BC, Puri V, Sachdeva S, Srivastava S. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *Metabolic brain disease*. 2017;32(2):595-605.
71. Roman E, Cordoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(3):476-82.
72. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1706-15.e1-9.
73. Ampuero J, Montoliu C, Simon-Talero M, Aguilera V, Millan R, Marquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(3):718-25.
74. Badea MA, Drug VL, Dranga M, Gavrilesco O, Stefanescu G, Popa I, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in a tertiary care center from eastern Romania: validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES). *Metabolic brain disease*. 2016;31(6):1463-71.
75. Reichenbach A, Fuchs U, Kasper M, el-Hifnawi E, Eckstein AK. Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Muller) cells accompanying hepatic failure. *Acta neuropathologica*. 1995;90(3):273-81.
76. Eckstein AK, Reichenbach A, Jacobi P, Weber P, Gregor M, Zrenner E. Hepatic retinopathia. Changes in retinal function. *Vision research*. 1997;37(12):1699-706.
77. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rumke S, Barg-Hock H, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*. 2013;62(10):1497-504.
78. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S45-53.
79. Zhang LJ, Lu GM, Yin JZ, Qi J. Metabolic changes of anterior cingulate cortex in patients with hepatic cirrhosis: A magnetic resonance spectroscopy study. *Hepatology Research*. 2010;40(8):777-85.
80. Zhang LJ, Qi R, Zhong J, Ni L, Zheng G, Xu J, et al. Disrupted functional connectivity of the anterior cingulate cortex in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy: a resting state fMRI study. *PLoS One*. 2013;8(1):e53206.
81. Baldo JV, Shimamura AP. Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology*. 1998;12(2):259.
82. Jurado MA, Mataro M, Verger K, Bartumeus F, Junque C. Phonemic and semantic fluencies in traumatic brain injury patients with focal frontal lesions. *Brain Injury*. 2000;14(9):789-95.
83. Benton A, Hamsher K, Sivan A. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City. University of Iowa. 1976.
84. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2004;19(3-4):253-67.
85. Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F, Mapelli D, Gatta A, Umilta C. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metabolic brain disease*. 2005;20(2):115-27.

86. Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G. The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2004;10(2):164-72.
87. Capitani E, Laiacona M, Barbarotto R. Gender affects word retrieval of certain categories in semantic fluency tasks. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 1999;35(2):273-8.
88. Acevedo A, Loewenstein DA, Barker WW, Harwood DG, Luis C, Bravo M, et al. Category fluency test: normative data for English-and Spanish-speaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2000;6(7):760-9.
89. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 1999;14(2):167-77.
90. Woods SP, Scott JC, Sires DA, Grant I, Heaton RK, Tröster AI, et al. Action (verb) fluency: Test–retest reliability, normative standards, and construct validity. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2005;11(4):408-15.
91. Van Der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. Normative data for the Animal, Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2006;12(1):80-9.
92. Rodríguez-Aranda C, Waterloo K, Sparr S, Sundet K. Age-related psychomotor slowing as an important component of verbal fluency. *Journal of neurology*. 2006;253(11):1414.
93. Kircheis G, Hilger N, Haussinger D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2014;146(4):961-9.
94. Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saeian K. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology*. 2007;45(3):833-4.
95. Greinert R, Ripoll C, Hollenbach M, Zipprich A. Stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy: critical flicker frequency and MELD-score as a first-step approach. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(5):514-21.
96. Häuser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D. Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(6):599-606.
97. Agrawal S, Umamathy S, Dhiman RK. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S42-8.
98. 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. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2018;15(1):11-20.
99. Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, De Rui M, Angeli P, Zanus G, et al. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15756-62.
100. Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2016;31(6):1217-29.
101. Kullmann F, Hollerbach S, Lock G, Holstege A, Dierks T, Scholmerich J. Brain electrical activity mapping of EEG for the diagnosis of (sub)clinical hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001;13(5):513-22.

102. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019;79(1):5-9.
103. Rosselli M, Ardila A, Salvatierra J, Marquez M, LUIS M, Weekes VA. A cross-linguistic comparison of verbal fluency tests. *International Journal of Neuroscience*. 2002;112(6):759-76.
104. Europäische Kommission - Statistisches Amt. Agriculture, forestry and fishery statistics. Pocketbooks / Eurostat. Luxembourg2017.
105. e.V. IHI. Anzahl der Heimtiere in Deutschland 2019 [cited 05.11.2019]. Available from: <https://www.ivh-online.de/de/der-verband/daten-fakten/anzahl-der-heimtiere-in-deutschland.html>.
106. Eurispes. Eurispes Rapporto Italia 2019 – I risultati 2019 [cited 05.11.2019]. Available from: <https://eurispes.eu/news/eurispes-rapporto-italia-2019-i-risultati/>.
107. (VdZ) VdZGeV. Zoos im VdZ: Die VdZ-Zoos im Überblick 2019 [cited 05.11.2019]. Available from: <https://www.vdz-zoos.org/de/mitglieder/>.
108. Bielefeld Z-A. Zoos in Deutschland: Verzeichnis der öffentlichen Tierhaltungen in Deutschland 2019 [cited 05.11.2019]. Available from: <http://www.zoo-ag.de/ZooAG-Zooliste.htm>.
109. Amt EK-S. Consumers in Europe, Facts and figures. Panorama of the European Union Luxembourg2001.
110. Amt EK-S. Europäische Unternehmen. Luxemburg2003. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/de/web/products-statistical-books/-/KS-BV-03-005>.
111. Lienert GA, Ratz U. Testaufbau und testanalyse1998.
112. Rosser A, Hodges JR. Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(11):1389-94.
113. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology*. 2017;66(6):1980-8.
114. Nagel M, Labenz C, Wörns MA, Marquardt JU, Galle PR, Schattenberg JM, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure and decompensated liver cirrhosis on psychosocial burden and quality of life of patients and their close relatives. *Health and quality of life outcomes*. 2020;18(1):10.
115. Les I, Doval E, Flavia M, Jacas C, Cardenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(2):221-7.
116. Rodrigue JR, Baz MA. Are there sex differences in health-related quality of life after lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease? *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(1):120-5.
117. El-Shormilisy N, Strong J, Meredith PJ. Associations between gender, coping patterns and functioning for individuals with chronic pain: a systematic review. *Pain research & management*. 2015;20(1):48-55.
118. Wunsch E, Naprawa G, Koziarska D, Milkiewicz M, Nowacki P, Milkiewicz P. Serum natremia affects health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: a prospective, single centre study. *Annals of hepatology*. 2013;12(3):448-55.
119. Sola E, Watson H, Graupera I, Turon F, Barreto R, Rodriguez E, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol*. 2012;57(6):1199-206.
120. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):11-6.

121. Lauridsen MM, Poulsen L, Rasmussen CK, Hogild M, Nielsen MK, de Muckadell OB, et al. Effects of common chronic medical conditions on psychometric tests used to diagnose minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2016;31(2):267-72.
122. Woods AJ, Porges EC, Bryant VE, Seider T, Gongvatana A, Kahler CW, et al. Current Heavy Alcohol Consumption is Associated with Greater Cognitive Impairment in Older Adults. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2016;40(11):2435-44.
123. Jede vierte Person in Deutschland hatte 2018 einen Migrationshintergrund [press release]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (DeStatis), 21.08.2019 2019.
124. Bucher JN, Koenig M, Schoenberg MB, Crispin A, Thomas M, Angele MK, et al. Liver transplantation in patients with a history of migration-A German single center comparative analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224116.
125. Canning SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology*. 2004;62(4):556-62.

8 Anhang

8.1 Fragebogen zur Lebensqualität bei Lebererkrankungen CLDQ-D

Fragebogen zur Lebensqualität bei Lebererkrankungen CLDQ-D

Dieser Fragebogen dient dazu herauszufinden, wie Sie sich während der letzten beiden Wochen gefühlt haben.

Sie werden nach Ihren Beschwerden gefragt werden, die mit Ihrer Lebererkrankung verbunden sind, in welchem Ausmaß Sie bei der Ausübung von Aktivitäten eingeschränkt gewesen sind und wie Ihre Stimmung gewesen ist.

Bitte beantworten Sie alle Fragen und wählen Sie nur eine Antwort für jede Frage aus. Kreuzen Sie bitte die Antwort an, die am besten beschreibt, wie sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt haben.

1. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch ein Gefühl, dass ihr Bauch aufgetrieben ist, beeinträchtigt gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	Manchmal	selten	Nie

2. Wie häufig haben Sie sich während der letzten 2 Wochen müde oder erschöpft gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

3. Wie häufig haben Sie während der letzten 2 Wochen körperliche Schmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

4. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen tagsüber schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

5. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Bauchschmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

6. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen bei Alltagsaktivitäten durch Kurzatmigkeit eingeschränkt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

7. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen nicht so viel essen können, wie Sie gewollt haben?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

8. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch verringerte Leistungsfähigkeit beeinträchtigt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

9. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Probleme gehabt, schwere Gegenstände hochzuheben oder zu tragen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

10. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen ängstlich gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

11. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen das Gefühl gehabt, dass Ihre Energie nachgelassen hat?

<input type="radio"/> Immer	<input type="radio"/> meistens	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> wiederholt	<input type="radio"/> manchmal	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> nie
--------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	------------------------------

12. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unglücklich gefühlt?

<input type="radio"/> Immer	<input type="radio"/> meistens	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> wiederholt	<input type="radio"/> manchmal	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> Nie
--------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	------------------------------

13. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/> Immer	<input type="radio"/> meistens	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> wiederholt	<input type="radio"/> manchmal	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> Nie
--------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	------------------------------

14. Wie häufig hat es Sie in den letzten 2 Wochen gestört, dass Sie nicht alles haben essen dürfen?

<input type="radio"/> Immer	<input type="radio"/> meistens	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> wiederholt	<input type="radio"/> manchmal	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> Nie
--------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	------------------------------

15. Wie oft sind Sie in den letzten 2 Wochen leicht reizbar gewesen?

<input type="radio"/> Immer	<input type="radio"/> meistens	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> wiederholt	<input type="radio"/> manchmal	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> Nie
--------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	------------------------------

16. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Schlafprobleme gehabt?

<input type="radio"/> Immer	<input type="radio"/> meistens	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> wiederholt	<input type="radio"/> manchmal	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> nie
--------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	------------------------------

17. Wie häufig hat Sie in den letzten 2 Wochen ein Gefühl des Unbehagens im Bauch gestört?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

18. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen Sorgen über die Auswirkungen Ihrer Lebererkrankung auf Ihre Familie gemacht?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

19. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Stimmungsschwankungen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

20. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Schwierigkeiten gehabt, abends einzuschlafen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

21. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Muskelkrämpfe gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

22. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Sorgen gemacht, dass sich Ihre Symptome verschlimmern könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

23. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen einen trockenen Mund gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

24. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen niedergeschlagen gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

25. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass sich Ihr Zustand verschlechtern könnte?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

26. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

27. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch Juckreiz geplagt worden?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

28. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass Sie sich nie wieder besser fühlen könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

29. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Gedanken gemacht, ob eine Leber verfügbar ist, falls bei Ihnen eine Lebertransplantation notwendig ist?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immer	meistens	Häufig	wiederholt	manchmal	selten	Nie

8.2 Testauswertung CLDQ

7

Abdominelle Symptome AS

$$(1 + 5 + 17) : 3 =$$

--	--	--

Müdigkeit Mü

$$(2 + 4 + 8 + 11 + 13) : 5 =$$

--	--	--	--	--

Systemische Symptome SS

$$(3 + 6 + 21 + 23 + 27) : 5 =$$

--	--	--	--	--

Aktivität Ak

$$(7 + 9 + 14) : 3 =$$

--	--	--

Emotionale Funktionen EF

$$(10 + 12 + 15 + 16 + 19 + 20 + 24 + 26) : 8 =$$

--	--	--	--	--	--	--	--

Sorgen So

$$(18 + 22 + 25 + 28 + 29) : 5 =$$

--	--	--	--	--

Gesamtwert

$$(AS + Mü + SS + Ak + EF + So) : 29 =$$

--	--	--	--	--	--