

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

Minimale hepatische Enzephalopathie oder verminderte Schlafqualität
-
Was beeinflusst Fahrtauglichkeit und Reaktionsvermögen bei Patienten mit
Leberzirrhose?

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

Vorgelegt von

Sophia Schulte Beerbühl
aus Düsseldorf

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild
Tag der Promotion: 20.03.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
1.1 Einleitung und Zielsetzung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	2
2.1 Struktur und Funktion der Leber	2
2.2 Leberzirrhose.....	5
2.2.1 Definition, Diagnostik, Therapie – ein Überblick.....	5
2.2.2 Ursachen der Leberzirrhose	6
2.2.3 Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Leberzirrhose	1
2.2.3.1 Child-Pugh-Score	1
2.2.3.2 Model of End Stage Liver-Disease-Score (MELD-Score).....	1
2.2.4 Komplikationen der Leberzirrhose	1
2.2.4.1 Portale Hypertension	2
2.2.4.2 Aszites	3
2.2.4.3 Hepatorenales Syndrom (HRS).....	3
2.2.4.4 Obere gastrointestinale Blutung	4
2.2.4.5 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP).....	4
2.2.4.6 Hepatische Enzephalopathie (HE).....	4
2.3 Aktueller Forschungsstand	9
2.3.1 Einfluss der Leberzirrhose auf Schlafqualität und Tagesmüdigkeit.....	9
2.3.2 Einfluss der HE und MHE auf Schlafqualität und Tagesmüdigkeit.....	13
2.3.3 Einfluss von Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit auf die Fahrtauglichkeit	14
2.3.4 Einfluss der MHE und OHE auf die Fahrfähigkeit.....	15
3 Patienten und Methoden.....	17

3.1	Patientenkollektiv	17
3.1.1	Einschlusskriterien Zirrhosegruppe	17
3.1.2	Einschlusskriterien Kontrollgruppe	17
3.1.3	Untersuchungsbedingungen	18
3.1.4	Laborwerte, Nebendiagnosen, Medikamente, Krankheitsverlauf	18
3.2	Methoden	19
3.2.1	Pittsburgh Sleep Quality Index	19
3.2.2	Epworth Sleepiness Scale	20
3.2.3	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score	20
3.2.4	Virtual Reality Fahrtst	21
3.2.5	Fragebogen	22
3.2.6	Endpunkt Verkehrsunfälle	23
3.2.7	Ethik	23
3.2.8	Statistik	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Charakterisierung der Studienkohorte	24
4.1.1	Alter, Geschlecht und MHE	24
4.1.2	Ätiologie und Schweregrad der Leberzirrhose	25
4.1.3	Medizinische Anamnese und Laborparameter	26
4.1.4	Schlafqualität und Tageshypersomnolenz	27
4.1.5	Schlafqualität Tageshypersomnolenz und MHE	28
4.1.5.1	Schlafqualität / Tageshypersomnolenz und Unfall/Unsicherheit	30
4.1.5.2	Einfluss von schlechter Schlafqualität / Tageshypersomnolenz auf Unfall/Unsicherheit	33
4.1.5.3	Einfluss von schlechter Schlafqualität / Tageshypersomnolenz auf die Reaktionszeit im VR Fahrtst	38
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	40
5	Diskussion	40

6	Zusammenfassung	52
7	Literaturverzeichnis.....	54
8	Anhangsverzeichnis.....	60
9	Danksagung.....	65
10	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CFF	Kritische Flimmerfrequenz
CHE	Coerverte hepatische Enzephalopathie
CT	Computertomographie
DBQ	Driver Behaviour Questionnaire
DST	Digit Symbol Test
EEG	Elektroenzephalographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FIB-4	Fibrosis-4
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepato-Renales-Syndrom
IL-6	Interleukin 6
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
LDT1	Line Drawing Test 1
LDT2	Line Drawing Test 2
MD	Median
MELD	Model of Endstage Liver Disease
MHE	Minimale hepatische Enzephalopathie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Nicht-Alkoholische Fettlebererkrankung
NCTA	Number Tracing Test A
NCTB	Number Tracing Test B
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OHE	Overt hepatische Enzephalopathie
OSAS	Obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

PSC	Primär sklerosierende Zirrhose
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAAS-System	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
REM	Rapid Eye Movement
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SDT	Serial Dotting Test
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIPS	Transjugulärer intrahepatische portosystemische Shunt
TRT	Total Reaction Time
VR	Virtual Reality

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktioneller Aufbau der Leber	3
Abbildung 2: Histologische Struktur der Leber	4
Abbildung 3: Study Flow Chart.....	19
Abbildung 4: Bremssituation Fahrrad	21
Abbildung 5: Bremssituation Drohne.....	22
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Genesen der Leberzirrhose in der Einschlussgruppe	26
Abbildung 7: Vergleich zwischen den prozentualen Anteilen von pathologischen und physiologischen Ergebnissen in den PSQI und ESS Fragebögen in Bezug auf eine MHE Diagnose	28
Abbildung 8: Vergleich der durchschnittlich erreichten Punktzahl im PHES Test zwischen guten und schlechten Schläfern	29
Abbildung 9: Vergleich der durchschnittlich erreichten Punktzahl im PHES Test zwischen Probanden mit und ohne Tageshypersomnolenz.....	30
Abbildung 10: Geschlechterverteilung in den Subgruppen kein Unfall/Unsicherheit und Unfall/Unsicherheit	31
Abbildung 11: Vergleich des prozentualen Auftretens von Unfall/Unsicherheit zwischen guten und schlechten Schläfern sowie Probanden mit und ohne Tageshypersomnolenz.....	32
Abbildung 12: Vergleich der Ergebnisse im PHES Test zwischen der Gruppe mit Unfall/Unsicherheit und der restlichen Einschlussgruppe	33
Abbildung 13: Vergleich der durchschnittlichen Reaktionszeiten im Virtual Reality (VR) Fahrtstest von guten und schlechten Schläfern	37
Abbildung 14: Vergleich der durchschnittlichen Reaktionszeiten im VR Fahrtstest von Probanden mit und ohne Tageshypersomnolenz	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der Leberzirrhose	1
Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation	1
Tabelle 3: West Haven Kriterien	7
Tabelle 4: Prävalenz der Schlafstörungen anhand der Child-Pugh-Kriterien.....	10
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienkohorte.....	25
Tabelle 6: Übersicht der Laborparameter und der medizinischen Anamnese	27
Tabelle 7: Übersicht der univariablen Analyse in Bezug auf das Merkmal Unfall/Unsicherheit	35
Tabelle 8: Übersicht der multivariablen Analyse in Bezug auf das Merkmal Unfall/Unsicherheit.....	36
Tabelle 9: Univariable Korrelation nach Spearman in Bezug auf die TRT	39

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

1.1 Einleitung und Zielsetzung

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine Komplikation der Leberzirrhose, die von kognitiven Einschränkungen bis hin zum Koma (Coma hepaticum) reichen kann. Der niedrigste Grad der hepatischen Enzephalopathie – die sogenannte minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) – ist klinisch nicht diagnostizierbar und kann nur mit Hilfe von spezialisierten neuropsychometrischen Testverfahren detektiert werden (1). Trotzdem zeigen die Patienten im klinischen Alltag eine verminderte Vigilanz. Studien legen nahe, dass aufgrund dieser Einschränkungen die Fahrfähigkeit der Patienten nachweislich vermindert ist (2). Eins der häufigsten Symptome von Patienten mit Leberzirrhose und vor allem von Patienten mit gleichzeitiger MHE ist eine schlechte Schlafqualität (3). Schlechter Schlaf wiederum kann eine vermehrte Tagesmüdigkeit zur Folge haben, welche die Vigilanz dieser Patienten weiter mindert. Eine Einschränkung der Vigilanz wird bei Patienten mit Leberzirrhose nachweislich mit einer gestiegenen Inzidenz von Verkehrsunfällen assoziiert (4). Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob eine eingeschränkte Reaktionsfähigkeit und vermehrte Verkehrsunfälle oder Verkehrsvergehen allein auf die MHE oder auf eine grundsätzlich verminderte Schlafqualität zurückzuführen ist, welche auch bei Patienten mit Leberzirrhose ohne coverte hepatische Enzephalopathie (CHE) vorliegen kann. Davon ausgehend wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Reaktionsfähigkeit in einer Virtual Reality (VR) Fahrsimulation, vermehrten Verkehrsunfällen bzw. Vergehen und einer schlechteren Schlafqualität gibt. Dabei sollen Risikocluster (z.B. Patienten mit schlechter Schlafqualität und CHE) identifiziert werden. Außerdem werden weitere relevante Faktoren (z.B. Medikamente, Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Laborparameter) auf ihren Einfluss auf das Reaktionsvermögen hin untersucht. Die Daten werden mit Hilfe unterschiedlicher Methoden erhoben. Für die Objektivierung der Schlafqualität wird der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) verwendet. Die Tagesmüdigkeit wird durch die Epworth Sleepiness Scale (ESS) erfasst. Die Reaktionszeiten werden in einer neu entwickelten Fahrsimulation mittels eines VR-Fahrttests erfasst. Diese wurde von der Universitätsmedizin Mainz in Kooperation mit der Forschungsgruppe für digitale Gesundheit der Universität Siegen entwickelt. Über einen eingebauten Eye-Tracker wird erfasst, wann der Patient erstmalig ein Hindernis in der Fahrsimulation wahrnimmt

und wie lange es dauert, bis der Patient reagiert, das heißt er die Bremstaste des Controllers betätigt. Mithilfe eines neu entwickelten standardisierten Fragebogens wird der Bildungsstatus, das durchschnittliche Fahrverhalten sowie Unfälle oder andere Vergehen im Straßenverkehr über die letzte zwölf Monate erfasst. Abschließend gibt der Patient eine Selbsteinschätzung ab, wie er seine eigenen Fähigkeiten in Bezug auf Fahrfähigkeit und Reaktionsfähigkeit einschätzt. Falls der Patient nicht mehr aktiv am Straßenverkehr teilnimmt, werden die Gründe dafür dokumentiert. Untersucht wird ein ambulantes Patientenkollektiv mit diagnostizierter Leberzirrhose mit und ohne MHE. Mit allen Probanden in der Einschlussgruppe werden standardisierte psychometrische Tests wie z.B. der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) durchgeführt, um herauszufinden, ob eine HE vorliegt. Die Kontrollgruppe enthält Personen der gleichen Altersgruppe. Dabei handelt es sich um Leber-gesunde Personen oder Patienten mit anderen hepatischen Pathologien (z.B. Hepatitis C Virus (HCV), Hepatitis) ohne fortgeschrittene Leberschädigung sowie kognitiven oder neurologischen Einschränkungen. Es wäre wünschenswert, dass die Daten Rückschlüsse darauf zulassen, welche Faktoren eine zentrale Rolle bei unsicherem Fahren oder Verkehrsunfällen spielen. Die Patienten könnten auf solche Risikofaktoren aufmerksam gemacht werden, wodurch die Patientensicherheit erhöht werden könnte.

2 Literaturdiskussion

2.1 Struktur und Funktion der Leber

Die Leber ist mit ungefähr 1700 g das größte stoffwechselaktive Organ des Menschen und macht in etwa 3 % des Körpergewichts aus. Sie liegt intraperitoneal unter der rechten Zwerchfellkuppel und wird durch Bindegewebssepten morphologisch in vier Leberlappen geteilt: Lobus hepatis sinister, Lobus hepatis dexter, Lobus caudatus und Lobus quadratus. Dem gegenüber steht die funktionelle Gliederung in acht Segmente entlang der Äste der Arteria hepatica propria (5).

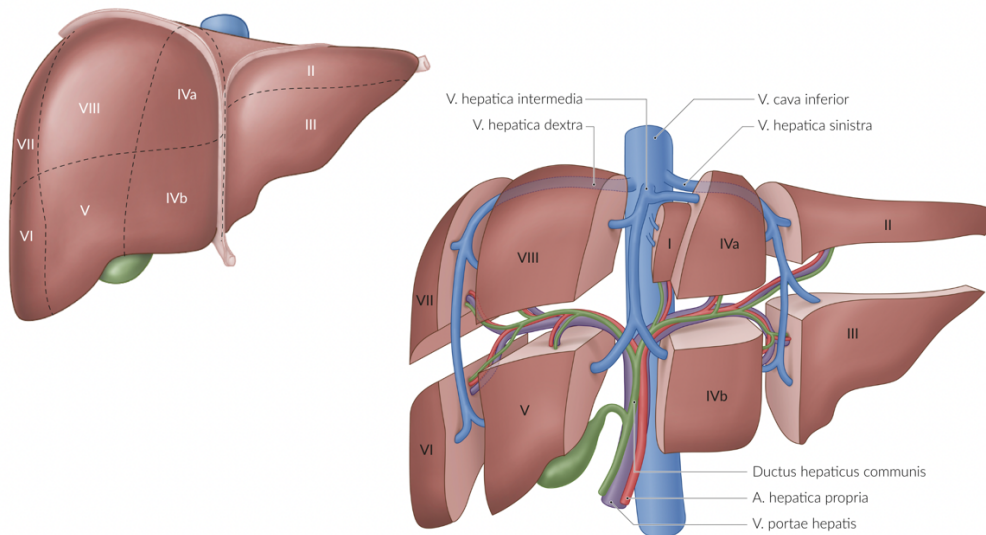


Abbildung 1: Funktioneller Aufbau der Leber (6)

Am Unterrand der Leber, der Facies visceralis, liegt die Leberpforte. Dort treten die versorgenden Gefäße (Vena portae, Arteria hepatica propria) sowie Nervenfasern in die Leber ein. Gleichzeitig ist es die Austrittsstelle des Ductus hepaticus communis, welcher Galle aus der Leber herausbefördert. Das Blut, welches die Leber versorgt, kommt zu ca. 25 % aus dem systemischen Kreislauf (über die Arteria hepatica propria) und zu 75 % aus der Vena portae. Letztere entsteht aus dem Zusammenfluss der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior und enthält nährstoffreiches Blut.

Mikroskopisch gliedert sich die Leber in sogenannte Leberläppchen. Begrenzt werden diese durch Periportalfelder, bestehend aus einem Ast der Arteria hepatica propria, einem Ast der Portalvene und einem Gallengang. Diese drei Strukturen werden auch als Glisson Trias bezeichnet. In der Mitte jedes Leberläppchens befindet sich die Zentralvene. Die in den Zellen des Leberläppchens produzierte Galle wird den Periportalfeldern nebeneinanderliegender Leberläppchen zugeführt. Diese funktionelle Einheit wird als Leberazinus bezeichnet (7). Begrenzt wird dieser durch zwei gegenüberliegenden Periportalfeldern sowie zwei gegenüberliegenden Zentralvenen.



Abbildung 2: Histologische Struktur der Leber (8)

Zwischen den Periportalfeldern und Zentralvene befinden sich balkenförmig angeordnet die Parenchymzellen der Leber: die Hepatozyten. Weitere Zellen der Leber sind Sinusendothelzellen, Kupffer-Zellen und Ito-Zellen. Zwischen diesen Balken aus Hepatozyten befindet sich die Gallenkanalikuli und die blutführenden Lebersinusoid. Hepatozyten nehmen über den am Lebersinusoid gelegenen Zellpol Sauerstoff und Nährstoffe aus dem Blut auf, verstoffwechseln diese und geben am basalen Zellpol die von Ihnen gebildete Galle in die Kanalikuli ab. Die von den Hepatozyten gebildete Galle fließt aus Richtung der Zentralvene zum peripher gelegenen Periportalfeld. Dem entgegengesetzt fließt das Blut vom Periportalfeld zur Zentralvene. Periportal gelegene Hepatozyten haben folglich als erste Kontakt zu dem nährstoff- und sauerstoffreicheren Blut. Zentralvenös gelegene Hepatozyten erreicht das Blut später und haben somit eine geringere Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Das bedingt einerseits, dass die periportalen Hepatozyten eine andere Enzymausstattung aufweisen als zentral gelegene Hepatozyten und entsprechend andere metabolische Aufgaben übernehmen. Andererseits führt es dazu, dass das Blut, welches Toxine und Noxen z.B. aus der Nahrung enthalten kann, die periportalen Hepatozyten stärker gefährden als zentral liegende. Das spielt unter anderem bei der Entstehung der Leberzirrhose eine Rolle, da diese Hepatozyten durch die toxischen Metabolite, welche z.B. beim Abbau vom Alkohol entstehen, als erstes zugrunde gehen.

Als zentrales Stoffwechselorgan hat die Leber eine Vielzahl von Funktionen. Dazu zählen der Energiestoffwechsel, die Synthese-, Regulations- und Speicherfunktion sowie Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion. Schäden an der Leber und eine daraus folgende Insuffizienz können demnach weitreichende, auch letale, Auswirkungen auf den Körper haben (7).

2.2 Leberzirrhose

2.2.1 Definition, Diagnostik, Therapie – ein Überblick

Die Inzidenz der Leberzirrhose liegt bei 250 pro 100.000 Menschen pro Jahr in Deutschland, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Es ist die fünfthäufigste Todesursache bei den 45 - 64 Jährigen (5). Die Leberzirrhose definiert sich als irreversibler Umbau des Lebergewebes mit diffuser Bindegewebsvermehrung, Regeneratknoten und Nekrosen. Sie ist das Endstadium zahlreicher Lebererkrankungen. Unabhängig von der jeweiligen Ätiologie kommt es zu einem Zelluntergang, auf den eine Entzündungsreaktion folgt. Anhaltende Entzündungsreaktionen oder der direkte Einfluss von Noxen führen zur Stimulation der Kollagensynthese und bedingen so den bindegewebigen Umbau des Parenchyms (9). Im Verlauf reagiert das übrige Parenchym mit der Bildung von bindegewebigen Regeneratknoten. Diese sind ohne Funktion, da durch den Umbau die Gefäßversorgung gestört ist. Die alleinige Bindegewebsvermehrung bei intakter Läppchenstruktur wird als Leberfibrose bezeichnet. Sobald Regeneratknoten hinzukommen und die Läppchenstruktur stören, spricht man von einer Leberzirrhose. Im Verlauf von der Fibrose zur Zirrhose nimmt die Anzahl funktionstüchtiger Hepatozyten ab, die physiologische Läppchenstruktur ist immer weniger vorhanden und der Blutfluss gestört. Infolge kommt es zu Leberinsuffizienz, portaler Hypertension und Bildung portosystemischer Shunts (7, 10, 11). Auf die möglichen daraus resultierenden Komplikationen wird im Kapitel 2.2.4. *Komplikationen der Leberzirrhose* eingegangen.

Je weniger Hepatozyten und somit Stoffwechselaktivität es gibt, desto geringer fällt auch der First Pass Effekt aus. Der First Pass Effekt beschreibt den Anteil einer Substanz, der bei der ersten Passage durch den Darm und Leber metabolisiert und somit extrahiert wird bevor es den restlichen Kreislauf erreicht (12). Makroskopisch unterscheidet man zwischen grob- und feinknotiger Zirrhose. Mischformen kommen vor. Einen Rückschluss auf die Ätiologie lässt diese Einteilung allerdings nicht zu (11). Anfangs verläuft die Leberzirrhose meist unauffällig. Es können unspezifische Symptome wie Leistungsminderung, Müdigkeit, abdominale Schmerzen und Juckreiz (Pruritus) auftreten. Bei der körperlichen Untersuchung lassen Leberhautzeichen auf einen zirrhotischen Umbau schließen. Dazu gehören Spider naevi, Palmarerythem, Lacklippen, Hautatrophie und Bauchglatze. Bei der abdominellen Palpation kann sich

die Leber vergrößert und verhärtet präsentieren. Oft kommt der Verdacht auf eine Leberzirrhose aber erst dann auf, wenn es zu Dekompensation bzw. Komplikationen kommt (7).

Gesichert wird die Diagnose durch Anamnese, Bildgebung, Histologie und Laborwerten. Die Anamnese liefert Hinweise auf eine mögliche Ätiologie. Bildgebung, mithilfe von Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), lässt auf das Ausmaß des bindegewebigen Umbau schließen. Laborwerte können einerseits auf die Ätiologie hinweisen, aber auch Auskunft über das Ausmaß der Leberschädigung geben. Dies erfolgt mithilfe der Bestimmung von Enzymen (Transaminasen und Cholestaseparameter) und Syntheseparameter, wie z.B. Albumin und Gerinnungsfaktoren. Sollte dieses Vorgehen keine sichere Diagnose ermöglichen, kann eine Leberpunktion erwogen werden, sofern diese eine therapeutische Konsequenz hat (13). Die Therapie der Leberzirrhose umfasst die Behandlung der Grunderkrankung sowie der Komplikationen. Unabhängig der Ätiologie sind Patienten dazu angehalten lebertoxische Substanzen wie Alkohol oder bestimmte Medikamente konsequent zu meiden. Eine Lebertransplantation ist eine kurative Option bei Therapieversagen. Der Verlauf der Leberzirrhose ist abhängig vom Stadium der Erkrankung (*siehe Kapitel 2.2.2.1. Child-Pugh-Klassifikation*) und den Komplikationen. Es wird ein regelmäßiges Monitoring der Patienten (alle sechs Monate) empfohlen, um Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und einen ungünstigen Verlauf zu verhindern (7).

2.2.2 Ursachen der Leberzirrhose

Die Ätiologie der Leberzirrhose ist vielfältig. Gemeinsam haben alle, dass sie zu einer chronischen Entzündungsreaktion des Leberparenchyms führen. Die Entzündung führt wiederum zu einer Fibrosierung und schlussendlich zum zirrhotischem Umbau des Gewebes. Die Ursachen können wie folgt eingeteilt werden:

Tabelle 1: Ätiologie der Leberzirrhose (7): Primär biliäre Cholangitis (PBC); Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Toxine und Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Arzneimittel
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Virushepatitiden (B, C und D) • Schistosomiasis
Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunhepatitis • Primäre biliäre Cholangitis (PBC) • Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
Gallenwegserkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gallengangatresie /-stenose
Stoffwechselerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Morbus Wilson, Hämochromatose • Alpha 1 Antitrypsin Mangel • Glykogenosen • Nicht alkoholische Fettleberhepatitis
Kardiovaskuläre Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Budd-Chiari Syndrom • Pericarditis constrictiva • Chronische Rechtsherzinsuffizienz
Kryptogene Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • Genauer Pathomechanismus unklar

Mit etwa 60 % basieren die meisten Leberzirrhosen in Deutschland auf einer ethyltoxischen Genese. Darauf folgen Hepatitis Infektionen mit 15 - 30 %. Bei 10 – 15 % kann keine genaue Ursache identifiziert werden. Diese werden unter dem Begriff kryptogene Leberzirrhose zusammengefasst. Eine steigende Relevanz könnte in Zukunft die nicht - alkoholische Fettlebererkrankung, eine Vorstufe der Leberzirrhose, haben. Diese nimmt mit ca. 30 % in den westlichen Ländern bereits pandemische Ausmaße an (7).

2.2.3 Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Leberzirrhose

2.2.3.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score wird zur Einteilung des Schweregrads der Leberzirrhose verwendet. Das jeweilige Stadium lässt Rückschlüsse auf das Ein-Jahres Überleben des Patienten zu. Die Mortalität steigt mit dem jeweiligen Stadium an.

Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation ; Stadium A: 5-6 Punkte, 35 % 1-Jahres Mortalität; Stadium B: 7-9 Punkte, 85 % 1-Jahres Mortalität; Stadium C: 10-15 Punkte, nahezu 100 % 1-Jahres Mortalität (5): International Normalized Ratio (INR)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Aszites	Nein	Leicht therapierbar	Schwer therapierbar
Hepatische Enzephalopathie	Nein	Stadium I, II	Stadium III, IV
Quick Wert (%) (bzw. INR)	> 70 bzw. < 1,7	40 - 70 bzw. 1,7 - 2,3	< 40 bzw. > 2,3

2.2.3.2 Model of End Stage Liver-Disease-Score (MELD-Score)

Der MELD - Score wird aus den Werten für Bilirubin, International Normalized Ratio (INR) und Kreatinin errechnet und lässt Rückschlüsse auf das kurzfristige Überleben des Patienten zu. Je höher der Score ist, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient in den nächsten drei Monaten verstirbt. Dieser Wert wird zur Beurteilung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation herangezogen. Der Wert beeinflusst die Wartelistenposition der betroffenen Patienten (7).

2.2.4 Komplikationen der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose liegt entweder im kompensierten oder im dekompenzierten Zustand vor. Im kompensierten Zustand zeigen sich keine wahrnehmbaren klinischen Symptome oder Komplikationen (klinisch stumm). Portale Hypertension und /oder Ösophagusvarizen können trotzdem vorliegen. Sofern dieser Zustand bestehen bleibt, ist die kompensierte Leberzirrhose mit einem guten Langzeitüberleben assoziiert.

Eine dekompenzierte Leberzirrhose liegt vor, sobald eine oder mehrere Komplikationen aufgetreten sind. Zu diesen zählen Aszites, gastrointestinale Blutungen aus Varizen, Ikterus oder hepatische Enzephalopathie (14). Das Auftreten von Komplikationen macht den klinischen Verlauf der Patienten schwer vorhersehbar, da Rezidive und weitere Komplikationen häufig sind (15). Zum Zeitpunkt einer Dekompensation verschlechtert sich die Prognose drastisch. Das mediane Überleben der Patienten liegt nur noch bei zwei bis drei Jahren (14). Regelmäßige Screenings

werden empfohlen, um einer Verschlechterung der Prognose durch weitere Komplikationen vorzugreifen (16).

Ausgelöst werden Komplikationen häufig durch bakterielle Infektionen, schwere alkoholische Hepatitiden oder auch neurotoxische Medikamente. Allerdings kann bei 57 % der Dekompensationen kein direkter Auslöser identifiziert werden (15). In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Komplikationen näher beschrieben. Aufgrund der Fragestellung wird der hepatischen Enzephalopathie besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

2.2.4.1 Portale Hypertension

Die portale Hypertension ist definiert als erhöhter hydrostatischer Druck in der Portalvene (Vena Portae Hepatis). Dieser besteht, sobald die Normwerte (2 - 5 mmHg) überschritten werden. Ab > 10 mmHg ist dieser klinisch signifikant (17). Es kann sich eine Erweiterung der Pfortader im sonographischen Befund zeigen.

Aufgrund des zirrhotischen Umbaus, welcher die Blutgefäße miteinschließt, sinkt der Gesamtgefäßdurchmesser in der Leber. Ein höherer Druck ist folglich nötig, um die Leber mit Blut zu versorgen. Das verursacht einen der Leber vorgeschalteten Blutaufstau. Verstärkt wird dieser von einem erhöhten splanchnischen Zufluss durch Dilatation der zuführenden Arterien (15).

Die Druckerhöhung führt dazu, dass das Blut auf andere venöse Gefäße mit geringerem Gefäßwiderstand ausweicht. So entstehen Kollateralkreisläufe, welche die Leber umgehen. Ein gesteigertes Blutvolumen in diesen Kreisläufen führt zu einer Dilatation der dortigen Gefäße und es entstehen Varizen. Ösophagus- aber auch Magenfundusvarizen sind häufig. Etwas 50 % der Patienten mit Leberzirrhose sind davon betroffen. Im Verlauf kann es zu daraus resultierenden Komplikationen in Form von oberen gastrointestinalen Blutungen kommen (5).

Durch die Umgehungskreisläufe gelangt vom Darm kommendes Blut in einem geringeren Maße direkt in die Leber. Der First-Pass Effekt nimmt ab. Verschiedene Substanzen wie z.B. Ammoniak können so im systemischen Kreislauf akkumulieren und bilden die Grundlage weiterer Komplikationen wie z.B. der hepatischen Enzephalopathie (11). Andere mögliche Folgen sind Splenomegalie, portalhypertensive Kardiomyopathie und Aszites. Die portale Hypertension ist ein zentraler Faktor bei der Entstehung von Komplikationen und kann die Prognose der Patienten verschlechtern (14).

2.2.4.2 Aszites

Aszites ist eine Ansammlung von meist seröser Flüssigkeit in der Bauchhöhle (Peritoneum). Die portale Hypertension bedingt einen erhöhten hydrostatischen Druck in den Gefäßen, sodass vermehrt Flüssigkeit in den Extravasalraum austritt. Dieses wird als Transsudat bezeichnet.

Durch eine verminderte Syntheseleistung der Leber wird weniger Albumin produziert und der kolloidosmotische Druck sinkt. Das führt dazu, dass weniger Flüssigkeit aus dem Extravasalraum in die Gefäße rückresorbiert wird (5). Das extravasale Transsudat, Aszites genannt, sammelt sich im Peritoneum und kann entweder durch Punktion oder diuretische Medikamente wieder herausgeführt werden. Intravasal entsteht durch diesen Vorgang ein Volumenmangel. Die bei Leberzirrhose vorliegende arterielle Dilatation verstärkt diesen Effekt zusätzlich (7). Zur physiologischen Gegenregulation wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS-System) aktiviert und das antidiuretische Hormon (ADH) ausgeschüttet. Natrium und Wasser werden vermehrt über die Niere rückresorbiert. Das intravasale Volumen und der Blutdruck steigen wieder an.

Klinische Zeichen umfassen Bauchumfangs- und Gewichtszunahme, Dyspnoe durch Zwerchfellhochstand und ein Missverhältnis zwischen schlanken Extremitäten und ausladendem Abdomen. Abhängig von der Menge an Aszites kann es zu Pleuraergüssen (hepatischer Hydrothorax) kommen. Betroffene Patienten leiden meist unter Dyspnoe (11). Weitere Komplikationen durch Aszites sind eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) und das hepatorenale Syndrom (HRS).

2.2.4.3 Hepatorenales Syndrom (HRS)

Das HRS ist ein prärenales, potenziell reversibles Nierenversagen. Man unterscheidet eine rasche Verlaufsform von einer moderaten. Im vorherigen Kapitel wurde beschrieben, wie es durch intravasalem Volumenmangel zu einer Retention von Wasser und Natrium in den Nieren kommt. Klinisch zeigt sich das in Form einer Oligurie. Eine Vasokonstriktion der renalen Gefäße, hervorgerufen von einem niedrigen Blutdruck bzw. vermindertem Intravasalvolumen, verstärkt dies abermals. Trigger für das Auftreten des HRS ist ein akuter Volumenverlust als Folge von oberen gastrointestinalen Blutungen, Parazentese großer Mengen Aszites oder forcierter Diurese. Das HRS wird bei ca. 18 % der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites beobachtet (5).

2.2.4.4 Obere gastrointestinale Blutung

Bei Patienten mit Leberzirrhose erfolgen die oberen gastrointestinalen Blutungen meist aus den entstandenen Kollateralkreisläufen in Form von Ösophagus-, Korpus- und Fundusvarizen. Weitere mögliche Blutungsquellen sind Ulcera und Erosionen im Bereich des Magens oder Duodenums (7). Zeichen einer Blutung können Hämatemesis oder Teerstühle sein aber auch hämodynamische Instabilität bis hin zum hämorrhagischen Schock (18). Das Risiko einer akuten Blutung steigt mit der Volumenzunahme der Varizen, Verschlechterung der Lebererkrankung (siehe Child-Pugh-Score) und Befunden von endoskopischen Zeichen für Blutungsgefahr (z.B. „red cherry spots“, „red whale markings“). Plötzliche Druckerhöhungen im Pfortadersystem und Alkoholexzesse mit daraus resultierenden entzündlichen Vorgängen an den Gefäßwänden sind potentielle Auslöser für akute Blutungen (7). Die Letalität einer Ösophagusvarizenblutung liegt zwischen 25 - 50 % und ist abhängig vom Ausmaß der Blutung und dem Allgemeinzustandes des Patienten. Mit dem Auftreten einer Blutung verschlechtert sich die Prognose erheblich (7). Um die Prognose günstig zu gestalten, sollten Erst- und Rezidivblutungen verhindert werden, indem regelmäßig Gastroskopien durchgeführt werden. Dabei können Varizen hinsichtlich ihres akuten Blutungspotentials eingeschätzt und mögliche Gegenmaßnahmen (Ligatur) ergriffen werden (14).

2.2.4.5 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Die SBP tritt bei ungefähr 15 % der Patienten mit portalem Aszites auf. Es ist eine bakterielle Entzündung der Peritonealhöhle unter Ausschluss anderer Infektionsherde (z.B. Cholezystitis, Kolonperforation oder Peritonealkarzinosen). Nach lokaler Durchwanderung von Bakterien durch die Darmwand, werden diese hämatogen gestreut und erreichen so das Peritoneum. Häufige Erreger sind Escheria Coli, grampositive Kokken und Klebsiellen (11). Asymptomatische Verläufe kommen häufig vor. Mögliche Symptome sind Schmerzen, Fieber und abdominelle Abwehrspannung (7).

2.2.4.6 Hepatische Enzephalopathie (HE)

Eine weitere zentrale Komplikation der Leberzirrhose ist die HE. Sie verursacht unspezifische psychiatrische und neurologische Symptome die potenziell reversibel sind (5). Akute aber auch chronische Abläufe sind bekannt. Die Akkumulation von Ammoniak im Blut ist ein zentraler Faktor in der Entstehung und Symptomatik. Die Inzidenz im Rahmen des Erkrankungsverlaufs für eine manifeste HE liegt bei 30 - 45 % (16).

Pathomechanismus:

Der exakte Pathomechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. Neben erhöhten Ammoniakspiegeln kommt es zu einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke und veränderter Neurotransmitteraktivität (5).

Im Verlauf der Zirrhose geht zunehmend Leberparenchym zugrunde und die Entgiftungskapazität der Leber nimmt ab. So wird weniger Ammoniak (entsteht bei dem Aus- und Abbau von Aminosäuren) hepatisch aufgenommen und dem Harnstoffzyklus zugeführt. In diesem wird Ammoniak über mehrere Stoffwechselschritte zu Harnstoff umgewandelt, dem Blutkreislauf wieder zugeführt und zuletzt über die Niere ausgeschieden. Nimmt die Kapazität dieses Stoffwechselweges, aufgrund der zunehmenden Fibrosierung, stetig ab, steigt die Ammoniakkonzentration im Blut auf toxische Werte an (19). Zusätzlich zum Ammoniak werden auch weitere Neurotoxine wie z.B. Merkaptane, kurz- und mittelkettige Fettsäuren oder Phenolderivate nicht mehr ausreichend eliminiert (5). Neben der verringerten Kapazität kommt auch weniger Ammoniak in der Leber an, da die Kollateralkreisläufe das nähr- und schadstoffreiche Blut an der Leber vorbeileiten. Der First Pass Effekt ist infolgedessen vermindert und die potenziell toxischen Substanzen zirkulieren in steigenden Konzentrationen durch den Körper. Therapeutische Maßnahmen, wie z.B. die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS), zur Verminderung von Aszites, verstärken diesen Effekt. Nachweislich ist die Zahl der HE - Episoden nach Anlage eines TIPS erhöht (16).

Wie viel Ammoniak über den Darm in das Blut aufgenommen wird, ist ebenfalls von Relevanz. Einfluss darauf hat die individuelle Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms eines jeden Patienten. Es gibt enterale Bakterienkolonien, die Ammoniak synthetisieren. Sind viele dieser Kolonien in der Darmflora enthalten, werden folglich größere Mengen Ammoniak über die Enterozyten in den Blutkreislauf aufgenommen. Daneben existieren Bakterienspezies, die Ammoniak im Darm aufnehmen und in Harnstoff umwandeln, sodass weniger in den systemischen Kreislauf gelangt. So wird je nach individueller Besiedlung der Darmflora, mehr oder weniger Ammoniak systemisch aufgenommen und kann so einen Einfluss auf die Symptomatik haben. Studien zeigen, dass eine Darmbesiedelung mit vermehrt Ammoniak-synthetisierenden Bakterien mit einer schlechteren kognitiven Funktion assoziiert ist

(19). Steigende Ammoniakkonzentrationen sind problematisch, da Ammoniak direkte Effekte auf das zentralnervöse System hat (7). Im Gehirn wird es in den Astrozyten durch die Glutaminsynthetase zu Glutamin abgebaut. Glutamin ist eine osmotisch wirksame Substanz und kann, wenn es akkumuliert, zu Hirnödemen führen (19). Es wird zudem ein abnormes niederfrequentes Kopplungsverhalten verschiedener Neurone beobachtet, was die breit gefächerten kognitiven und motorischen Einschränkungen erklären kann (16).

Eine metabolische Alkalose ist eine häufige Begleiterscheinung der Leberzirrhose, da bei eingeschränktem Harnstoffzyklus weniger Bicarbonat ausgeschieden wird. Dadurch wird die Aufnahme von Ammoniak in das Gehirn begünstigt und beeinflusst dort die verschiedenen Stoffwechselwege (7). Insgesamt kommt es zu einer Verminderung der neuronalen Aktivität, was sich in den Symptomen der HE widerspiegelt (7).

Symptome:

Die Bandbreite der möglichen Symptome ist groß. Es reicht von psychomotorischer Verlangsamung über Somnolenz bis hin zum Koma und umfasst kognitive, emotionale, psychiatrische und intellektuelle Merkmale. Je nach vorhandenem Symptom und dessen Ausmaß wird die HE anhand der West Haven Kriterien in fünf Stadien unterteilt.

Tabelle 3: West Haven Kriterien, in Anlehnung an (7); Hepatische Enzephalopathie (HE), Minimale Hepatische Enzephalopathie (MHE), Elektroenzephalographie (EEG)

Stadium	Charakteristika	Diagnose
(MHE)	Milde kognitive Symptome, nur durch psychometrische oder neurophysiologische Tests nachweisbar	coverte HE
I	Leichte Verwirrtheit, Euphorie oder depressive Stimmungslage, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Schlafstörungen, verwaschene Sprache	coverte HE
II	Lethargie und Apathie, minimale zeitliche und örtliche Desorientierung, schläfrig, inadäquates Verhalten, leichte Persönlichkeitsstörung, Asterixis, EEG-Veränderungen	overt HE
III	Somnolenz, Reaktion auf verbale Reize, Verwirrung und Desorientiertheit, EEG-Veränderungen, Asterixis	overt HE
IV	Koma, keine Reaktion auf Schmerzreize, EEG-Veränderungen	overt HE

Liegen eindeutige klinische Symptome vor wird von einer overten hepatischen Enzephalopathie (OHE) gesprochen. In Abwesenheit klinischer Symptome können die Stadien MHE und Grad I durch psychometrische Tests (z.B. Zahlenverbindungstests, Linien-Nachfahr Test) diagnostiziert werden. Alternativ wird auch die kritische Flimmerfrequenzanalyse (CFF) genutzt. Zeigen diese Tests Defizite auf, handelt es sich um eine coverte hepatische Enzephalopathie (CHE) (7). Diese kann als Prädiktor für eine manifeste HE herangezogen werden (16).

Bereits die coverten Stadien haben einen großen Einfluss auf das Alltagsleben der Patienten. Leistungsfähigkeit und Fahrtauglichkeit sind eingeschränkt, Lebensqualität und Schlafqualität reduziert (20). Diese Punkte werden in nachfolgenden Kapiteln detaillierter betrachtet, da sie von hoher Relevanz für die Fragestellung sind.

Prognose:

Klinische Symptome, also eine overte HE, gehen mit einer schlechten Prognose einher. Steigende Hospitalisierungsraten und Mortalität belegen dies (19). Studien zeigen, dass 45 % der Patienten mit einer OHE innerhalb eines Monats versterben. 64 % versterben innerhalb eines Jahres und 85 % innerhalb von fünf Jahren. Reversibel ist die HE nur bedingt. Studien können belegen, dass nach initialer Besserung unter Therapie kognitive Defizite persistieren. Im Verlauf kommt es zu akkumulierenden Defiziten im Bereich des Arbeitsgedächtnis und einer progressiven Neurodegeneration (21). Bereits bei 20 - 85 % der klinisch unauffälligen Patienten mit Leberzirrhose lassen sich kognitive Defizite im Sinne einer CHE aufweisen. Die frühe Diagnose der MHE hat daher hohe prognostische Bedeutung und kann bei konsequenter Therapie das Outcome der Patienten verbessern bzw. die Ausbildung einer manifesten HE verhindern (16).

Therapie:

Bei einer HE ist es essenziell die auslösenden Faktoren der akuten Episode zu identifizieren und behandeln. Für über 90 % der Episoden kann eine spezifische Ursache identifiziert werden (14). Eine Verschlechterung der Leberleistung, Infekte, gastrointestinale Blutungen oder Exsikkose sind mögliche Auslöser (22).

Ab einem Stadium III nach den West Haven Kriterien bedarf es einer intensivmedizinischen Überwachung. Allgemeinmaßnahmen umfassen das Legen einer Magensonde und eines Blasenkatheters (Sturzgefahr). Elektrolyte, Blutgase, Blutzucker und eine Volumenbilanz sollten regelmäßig kontrolliert werden. Ernährungsempfehlungen beinhalten eine bestimmte Energie- und Eiweißzufuhr pro Kilogramm Körpergewicht (ideales Körpergewicht als Grundlage). Medikamentös kann Lactulose oder (bei Unverträglichkeit oder in Kombination) Rifaximin verwendet werden. Verzweigt-kettige Aminosäuren und L-Ornithin-L-Aspartat sind mögliche Alternativen. Nach erfolgreicher Behandlung einer OHE sollte eine Rezidivprophylaxe durchgeführt werden. Eine Lebertransplantation ist in Erwägung zu ziehen (14).

2.3 Aktueller Forschungsstand

2.3.1 Einfluss der Leberzirrhose auf Schlafqualität und Tagesmüdigkeit

Allgemein:

Schlafstörungen und chronische Lebererkrankungen sind eng miteinander verbunden und können die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich einschränken (23). Einen umfassenden Überblick über das Zusammenspiel bietet das Review Paper von Marjot et. al (24). Demnach wird die Leberzirrhose mit Schlafstörungen assoziiert und schlechter Schlaf kann wiederum die Progression einer Lebererkrankung vorantreiben.

Bei 50 - 80 % der Zirrhose Patienten scheint es eine Verbindung mit Schlafstörungen zu geben im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (20 - 40 %) (24). Zu diesen Schlafstörungen zählen verzögertes Einschlafen (erhöhte Einschlaf latenz), verringerte Gesamtschlafzeit und verminderte Schlaffeaktivität (Gesamtschlafzeit im Verhältnis zu der im Bett verbrachten Zeit). Klinisch sind verkürzte Schlafzyklen, verminderter Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM-Schlaf) sowie eine Abnahme tiefer slow-wave-NON-REM-Schlafphasen zu beobachten.

Neben den nächtlichen Schlafstörungen leiden 16 - 45 % der Patienten mit Leberzirrhose zusätzlich unter einer pathologischen Tagesmüdigkeit. Diese wird definiert durch die Häufigkeit, mit der Patienten bei Aktivitäten der normalen Tagesroutine, wie z.B. Zeitung lesen oder fernsehen, einschlafen. In der gesunden Kontrollgruppe sind es im Vergleich nur 0 – 13 %. Das Ausmaß der Schlafstörungen hängt mitunter vom Krankheitsstadium der Leberzirrhose ab. Kumar et al. konnten in einer Studie aufzeigen, dass mit Abnahme der Leberfunktion und somit steigendem Child-Pugh-Score, die Prävalenz der Schlafstörungen und der Tagesmüdigkeit steigen.

Tabelle 4: Prävalenz der Schlafstörungen anhand der Child-Pugh-Kriterien . Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Zusammengestellt anhand (23)

Child-Pugh-Score	PSQI > 5	ESS > 10
A	17 %	18 %
B	27 %	30 %
C	57 %	53 %

Eine ähnliche Assoziation zu Schlafstörungen wurde auch bei Komplikationen wie beispielsweise zunehmender Mengen von Aszites beobachtet (25).

Zur Erfassung der Schlafstörungen werden üblicherweise Fragebögen (PSQI und ESS) verwendet, die vom Patienten selbst ausgefüllt werden. Ab einem Gesamtwert von fünf (PSQI) bzw. sechs (ESS) Punkten als pathologisch gelten. Es handelt sich demnach um subjektive Einschätzungen deren Erhebung nur wenig Zeit in Anspruch nimmt (ungefähr fünf Minuten). Alternativ kann die Polysomnographie verwendet werden, um Schlafstörungen genauer zu betrachten. Bei dieser aufwendigeren, aber objektiven Methode verbringen Patienten eine Nacht in einem Schlaflabor. Dabei wird eine Vielzahl an Daten erhoben, die unter anderem Rückschlüsse auf die Schlafarchitektur oder Atmung während des Schlafs zulassen (24).

Weitere Faktoren, die laut Kumar et al. sowohl nächtliche Schlafstörungen als auch exzessive Tagesmüdigkeit beeinflussen, sind ein später Chronotyp (spätes Zubettgehen), das Vorliegen einer MHE, Risiko für das Schlaf-Apnoe Syndrom, Depressionen und generalisierte Angststörungen. Die Einnahme von Diuretika mindert zwar die nächtliche Schlafqualität, hat aber keinen Einfluss auf die Tagesmüdigkeit gezeigt (25).

Schlaf und die verschiedenen Pathogenesen der Leberzirrhose:

Bei der Beurteilung und Wertung der Schlafstörungen gilt es zudem die unterschiedliche Ätiologie der Leberzirrhose zu berücksichtigen, da diese das Schlafverhalten durch unterschiedliche Pathomechanismen beeinflussen. Alkoholmissbrauch hat ein enges bidirektionales Verhältnis zu Schlafstörungen, auch wenn noch keine ethyltoxische Leberzirrhose vorliegt. Langfristige Schlafstörungen können schädlichen Alkoholkonsum voraussagen. Insgesamt verursacht Alkoholmissbrauch selbst bei gesunden Menschen Schlafprobleme. Das ist nicht nur bei aktivem Alkoholkonsum der Fall, sondern ebenfalls in nüchternen Phasen oder bei

Abstinenz. Selbst bei konsequenter Abstinenz kann es bis zu einem Jahr dauern, bis sich das Schlafverhalten wieder normalisiert hat (24).

Auch das metabolische Syndrom, als Ursache für die NASH-assoziierte Leberzirrhose, ist eng mit Schlafstörungen verbunden. Durch Schlafstörungen steigt das Stresslevel der Menschen an. Dadurch werden vermehrt Kortisol, Growth Hormon und inflammatorische Zytokine ausgeschüttet. Als Folge kommt es zu einer systemischen Inflammation mit gesteigerter Insulinresistenz. Beides fördert die Steatose bzw. Fibrosierung des Leberparenchyms. Studien zeigen eine Korrelation zwischen kurzer Schlafdauer und dem Fibrosis-4 (FIB - 4) Index (Nicht invasive Screening Methode zur Beurteilung des Fibrose-Risikos) (26). Das obstruktive Schlafapnoe Syndrom, auch OSAS genannt, welches oft im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom auftritt, schränkt die nächtliche Schlafqualität weiter ein und resultiert in einer gesteigerten Tagesmüdigkeit. Besonders adipöse Personen sind vermehrt davon betroffen (24).

Unabhängig vom metabolischen Syndrom erhöhen Schlafprobleme die dopaminerge Aktivität im Belohnungssystem (beispielsweise auf einen Essensstimulus hin) und beeinflussen die appetitregulierenden Hormone dahingehend, dass der Kalorienumsatz steigt. So werden Schlafprobleme zu einem Risikofaktor für Übergewicht, was seinerseits wiederum die Schlafqualität negativ beeinflussen kann. Es entsteht eine Spirale, bei der sich das metabolische Syndrom und die Schlafstörungen gegenseitig immer weiter verstärken.

Mechanismen der Schlafstörungen:

Unabhängig von der Genese der Leberzirrhose konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Leberzirrhose selbst, unabhängig von der Ätiologie, die Schlafqualität der Patienten beeinflusst (24). Schlaf ist ein komplexer Vorgang unterschiedlicher Mechanismen, welche noch nicht vollständig verstanden werden. Einige dieser Mechanismen sind bei Patienten mit Leberzirrhose verändert (24).

Zu diesen Mechanismen gehört beispielweise der Melatonin Zyklus. Melatonin ist ein zuverlässiger Marker für den zirkadianen Rhythmus und fördert den Prozess des Einschlafens. Mit einsetzender Dunkelheit wird die Melatonin Produktion und Sekretion aus der Epiphyse gestartet, erreicht im Laufe der Nacht seinen Spitzenwert und fällt danach wieder ab. Abgebaut wird Melatonin in der Leber mit anschließender Ausscheidung über die Nieren. Bei verminderter Stoffwechselfunktion der Leber

akkumuliert Melatonin auf pathologisch hohe Spiegel. Dadurch kommt es nun auch am Tag zu hohen Melatonin Spiegeln. Eine erhöhte Müdigkeit im Tagesverlauf ist die Folge (24). Außerdem ist das Erreichen des Melatonin Spitzenwertes im Rahmen der zirkadianen Rhythmik bei Leberzirrhose verzögert und die Patienten benötigen mehr Zeit zum Einschlafen (27). Die sogenannte Einschlaf latenz verlängert sich. Da hierbei der Lebermetabolismus nicht direkt involviert ist, wird davon ausgegangen, dass der Schlafprozess zusätzlich über weitere Mechanismen gestört wird. Die Dysfunktionen im Melatonin Zyklus korrelieren obendrein mit dem Schweregrad der Leberzirrhose (24).

Eine gestörte Temperaturregulation beeinflusst fernerhin die Schlafarchitektur. Physiologisch sinkt kurz vor dem Einschlafen die Temperatur im Körperkern ab, während sie peripher über vasodilatatorische Regulationsmechanismen ansteigt. Dieser Abfall der Körperkerntemperatur führt den Prozess des Einschlafens herbei. Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte beobachtet werden, dass die Körperkerntemperatur länger erhöht bleibt und so der Moment des Einschlafens verzögert wird (27).

Obendrein werden auch höhere Interleukin - 6 (IL - 6) Spiegel mit Schlafstörungen in Verbindung gebracht. Diese können nachweislich Schlafstörungen voraussagen. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch bisher noch nicht identifiziert werden. Ferner können fluktuierende Glucose Spiegel Einfluss auf den Schlaf nehmen. Sie scheinen mit einer höheren Punktzahl beim PSQI-Fragebogen und somit mit einer schlechteren nächtlichen Schlafqualität assoziiert zu sein. Gleiches gilt für Sarkopenie, welche ein unabhängiger Risikofaktor für schlechten Schlaf ist (27). Sarkopenie ist definiert als Verminderung der Muskelkraft und Muskelmasse im Alter mit gleichzeitiger Reduktion der Ganggeschwindigkeit (11).

Ein weiterer Grund für eine geringe Schlafqualität ist das obstruktive Schlaf Apnoe Syndrom, OSAS, bei welchem die physiologische Schlafarchitektur verändert ist (11, 24). Gesunde Patienten durchlaufen vier bis sechs Schlafzyklen pro Nacht. Die Zyklen bestehen aus drei aufeinanderfolgenden Non-REM Schlafphasen, in dessen Verlauf der Patient zunächst leicht und dann immer tiefer schläft, gefolgt von einer REM-Phase (11). Übergewicht im Rahmen einer NASH-Zirrhose, zunehmende Mengen an Aszites oder eine anatomische Prädisposition sind mögliche Auslöser für das Schlaf Apnoe Syndrom. Durch erhöhten abdominellen Druck kommt es zu einem Kollaps der Pharynxmuskulatur, sodass die Atemwege temporär verlegt werden. Die daraus

resultierenden intermittierenden Hypoxien versetzen das Gehirn in Alarmbereitschaft und die Person wird wach bzw. schläft weniger tief. So wird die Atmung vom Körper sichergestellt. Es führt aber gleichzeitig dazu, dass die betroffenen Patienten ausschließlich leichte Schlafstadien durchlaufen und Tiefschlafphasen entfallen.

Die physiologische Schlafarchitektur mit ihren definierten Schlafzyklen wird somit grundlegend gestört und die Betroffenen leiden unter gesteigerter Tagesmüdigkeit (24). Neben den bereits erläuterten Einflüssen können nächtliche Muskelkrämpfe oder das Restless-Leg Syndrom, über die mehr als 50 % der Lebererkrankten berichten, die Schlafqualität weiter reduzieren (24).

Es wird deutlich, dass die Schlafqualität oder Tagesmüdigkeit von Personen von vielen verschiedenen Faktoren abhängt, deren kausaler Einfluss nicht immer sicher nachweisbar ist. So ist im Verlauf dieser Studie zu beachten, welche potenziellen Einflussfaktoren bei den Probanden vorliegen und wie deren Einfluss zu werten ist.

2.3.2 Einfluss der HE und MHE auf Schlafqualität und Tagesmüdigkeit

Die overte HE und Schlafstörungen sind eng miteinander verbunden. Schlaf-Wach Inversion, exzessive Tagesschläfrigkeit bei nächtlichem Wachliegen und ein verminderter Bewusstseinszustand werden bei der OHE beobachtet. Im Wach-EEG sind verlangsamte EEG-Wellen zu beobachten, welche den Wellen während der Einschlafphasen ähneln. Patienten befinden sich in einem dauerhaften Zustand zwischen wach und schlafend. Mit zunehmender Schwere der OHE nimmt der Wachheitsgrad progressiv ab (24).

Die Studienlage deutet darauf hin, dass Ammoniak dabei eine entscheidende Rolle spielt (28, 29). So zeigte sich, dass eine durch Aminosäuren Gabe getriggerte Hyperammonämie zur Steigerung der Tagesmüdigkeit führt. Zusätzlich können EEG-Veränderungen im nachfolgenden Schlaf bei Patienten mit Leberzirrhose aber auch in der gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden (28). Interessanterweise habe die Kontrollgruppe danach länger und tiefer geschlafen, während die Gruppe mit den Leberzirrhose Patienten über kürzeren und lückenhaften Schlaf berichtete (24). Es scheint als würden die Effekte der Ammoniak Gabe bei Leberzirrhose Patienten länger nachwirken. Das lässt sich durch die verminderte Abbaurate und folglich länger anhaltenden pathologischen Wirkspiegeln von Ammoniak erklären. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine Studie, die nachweisen konnte, dass Patienten nach einer Therapie mit Lactulose und Rifaximin, zur Senkung des Ammoniak Spiegels, über eine Verbesserung der Schlafqualität berichteten (29, 30).

Passend dazu zeigt sich, dass Patienten mit TIPS oder zahlreichen kollateralen Umgehungskreisläufen, welche beide mit erhöhtem Ammoniakspiegel assoziiert sind, deutlich schlechtere Ergebnisse in den PSQI und ESS Fragebögen erzielten (31).

Im Widerspruch dazu stehen es andere Studienergebnisse, die dokumentieren, dass sowohl Patienten mit hohen als auch niedrigen PSQI-Werten, identische Ammoniakwerte haben können. Daher bleibt es fraglich, ob dieser Laborwert allein ausreicht, um eine Vorhersage über das Schlafverhalten des einzelnen Patienten zu erlauben.

Genauso wird die CHE bzw. MHE mit Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit assoziiert. Bei Patienten mit einer MHE treten beide Problematiken bereits vermehrt auf im Vergleich mit Patienten, die eine Leberzirrhose ohne MHE haben (32). Einige Studien zeigen, dass MHE ein unabhängiger Risikofaktor für schlechten Schlaf bei Patienten mit Leberzirrhose ist (20, 24). Es gibt eine signifikante Korrelation zwischen hohen PHES-Testwerten bei MHE-Patienten und deren PSQI und ESS-Ergebnissen. Die neurokognitive Funktion scheint bei diesen Patienten eingeschränkt zu sein (32). Allerdings gibt es auch Studien, bei denen dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte. Da etwa 80 % der Zirrhose Patienten in ihrem Krankheitsverlauf von MHE betroffen sein werden, kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit sagen, dass ein Großteil dieser Patienten im Verlauf ihres Krankheitsgeschehens unter Schlafstörungen leiden werden (20).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nächtliche Schlafstörungen und ausgeprägte Tagesmüdigkeit einen Großteil der Patienten mit Leberzirrhose betrifft bzw. in Zukunft betreffen wird. Deutliche Unterschiede in der Prävalenz aber auch in der Intensität gibt es abhängig davon, ob bei den betroffenen Patienten eine kompensierte oder dekomensierte Form einer Leberzirrhose in Form von MHE oder OHE vorliegt oder schon einmal vorgelegen hat.

2.3.3 Einfluss von Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit auf die Fahrtauglichkeit

Reduzierte Schlafqualität und -quantität führen zu gesteigerter Müdigkeit im Laufe des Tages und beeinflussen die neurologischen Funktionen des Gehirns (33). Erhöhte Stressreaktivität, verminderte Lebensqualität, Gedächtnis- und Leistungsstörungen sowie kognitive Defizite sind Beispiele für Kurzzeitfolgen. Langfristig können Schlafprobleme unter anderem zu arteriellem Hypertonus, Dyslipidämie oder dem metabolischen Syndrom führen und dabei die Gesamtmortalität erhöhen (34).

Diese Einschränkungen, egal ob kurz- oder langfristig, nehmen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten wie zum Beispiel arbeiten, soziale Interaktionen oder Auto fahren. Während die meisten der Alltagstätigkeiten durch Müdigkeit erschwert werden, aber in der Regel keine weitreichenden Konsequenzen haben, sieht es in Bezug auf die Fahrtauglichkeit anders aus. Eine gesteigerte Müdigkeit kann die Fahrtauglichkeit signifikant einschränken und zählt zu den Hauptrisikofaktoren für Verkehrsunfälle. Längere Reaktionszeiten, verminderte Fähigkeit Entscheidungen zu treffen und Schwierigkeiten die Fahrspur zu halten oder diese sicher zu wechseln sind Beispiele dafür (33, 35). Studien gehen davon aus, dass zwischen 3 – 30 % der Autounfälle durch Müdigkeit verursacht werden. Eine Schlafdauer von sechs Stunden im Vergleich zu sieben bis acht Stunden kann das Risiko für Unfälle bereits um 33 % erhöhen (33). Ein Auto sicher zu führen ist ein hochkomplexer Vorgang, bei dem viele Informationen zeitgleich verarbeitet werden müssen, um angemessen reagieren zu können. Schlafentzug kann diesen Vorgang bisweilen stärker beeinflussen als Alkoholkonsum. Nach 24 Stunden Schlafentzug war die Fahrtauglichkeit von Studienteilnehmern stärker eingeschränkt als nach moderatem Alkoholkonsum. Unter anderem war das Kollisionsrisiko signifikant erhöht (36). Krankheiten, die vor allem die Tagesmüdigkeit steigern, werden daher mit einem höheren Unfallrisiko assoziiert, wobei auch Depressionen, verschiedene metabolische Variablen und Komorbiditäten darauf Einfluss nehmen können (35).

Fahrtdauer, Tageszeit oder Monotonie bei der Fahrt sind weitere Risikofaktoren für Verkehrsunfälle. Dabei werden solche Unfälle, die aufgrund von Schläfrigkeit am Steuer verursacht werden, mit einem höheren Risiko für Unfalltod oder schwerwiegenden Verletzungen assoziiert als Unfälle infolge erhöhter Geschwindigkeit (37).

Diese Daten zeigen eindeutig, dass ein vermeintlich kleines alltägliche Problem wie Müdigkeit, schwerwiegende Folgen haben. Somit ist es essenziell, sich mit dem Einfluss und Gründen von Müdigkeit detailliert zu befassen, um Patienten über Risikofaktoren aufzuklären und wenn möglich zu behandeln.

2.3.4 Einfluss der MHE und OHE auf die Fahrfähigkeit

Defizite bei Aufmerksamkeit, Konzentration, Vigilanz und Motorik im Rahmen einer HE können die Fahrtauglichkeit betroffener Personen erheblich beeinflussen. Zwischen 38 - 85 % der Patienten sind von diesen Einschränkungen betroffen (16). Schon die

subklinische Form der HE, die MHE, werden bereits mit einer höheren Zahl an Verkehrsunfällen assoziiert (38).

Kirchis et al. beschreiben, dass Patienten mit OHE oder MHE mehr Schwierigkeiten haben, die Spur beim Fahren zu halten und weniger von der Bremse Gebrauch machen. Fernerhin sind die Reaktionszeit und die Stresstoleranz vermindert. Patienten mit MHE haben vermehrt Defizite in Form von Fahrfehlern und verminderter Aufmerksamkeit. Im Vergleich dazu dominieren bei OHE-Patienten die Einschränkungen in den Bereichen Reaktion und Kognition. Bedenklich ist die Beobachtung, dass OHE und MHE-Patienten ihre eigene Fahrtauglichkeit anscheinend überschätzen und so eine potenzielle Gefahr für den Straßenverkehr sind (39).

Wein et al. stützen diese Ergebnisse und weisen ebenfalls auf den signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit MHE bei Leberzirrhose und Patienten mit alleiniger Leberzirrhose bzw. der gesunden Kontrollgruppe hin. Sie testeten die Fahrtauglichkeit der Patienten unter anderem durch ein Fahrtst in Begleitung eines Fahrlehrers. Bei diesem Test hat der Fahrlehrer bei den MHE-Patienten signifikant öfter eingreifen müssen, um Unfälle zu verhindern (40).

Im klinischen Alltag sind solche Testmethoden wegen des Aufwandes nur schwer umzusetzen. Es wird zumeist auf *Paper and Pencil* Tests oder computerbasierte Testverfahren zurückgegriffen. Allerdings ist von psychometrischen oder computerbasierten Testergebnissen noch kein verlässlicher Rückschluss auf die tatsächliche Fahrtauglichkeit möglich. Über 20 % der computerbasierten bzw. psychometrischen Tests bei Kirchis et al. standen im Widerspruch zu der Einschätzung des Fahrlehrers, welcher den Fahrtst begleitet hat (39).

Eine Erklärungsmöglichkeit dafür ist, dass die verschiedenen Testbatterien zur Diagnostik von MHE zwar Defizite in bestimmten Bereichen aufdecken, diese Bereiche im Hinblick auf die Fahrtauglichkeit allerdings weniger relevant sein könnten. Dafür spricht, dass 48 % der Patienten mit einer diagnostizierten MHE nach Evaluation des Fahrlehrers fahrtauglich waren. Bei zunehmendem MHE bzw. HE-Stadium nahmen die gegensätzlichen Einschätzungen des Fahrlehrers im Vergleich zu den computerbasierten Tests allerdings ab (39). So stellt sich die Frage nach einem Test für die MHE-Diagnostik, welcher solche Defizite mit aufdeckt, die für das sichere Führen eines Fahrzeugs entscheidend sind oder Risikofaktoren aufdeckt, die auf eine verminderte Fahrtauglichkeit hinweisen können.

Die aktuelle deutsche Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass die Fahrtauglichkeit bei Patienten mit MHE eingeschränkt sein kann, aber das Vorliegen einer MHE-Diagnose allein noch keinen zuverlässigen Rückschluss auf die Fahrfähigkeit zulässt (3, 16).

Wie im bereits erläuterten, könnten auch die Schlafqualität und die Tagesmüdigkeit einen signifikanten Einfluss auf die Fahrtauglichkeit haben. Das wurde bei keiner der beschriebenen Studien bislang berücksichtigt. So stellt sich die Frage, inwiefern diese Faktoren neben der MHE die Fahrtauglichkeit beeinflussen können und welche Konsequenzen diese im klinischen Alltag hätten.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien Zirrhosegruppe

Für die Studie wurden männliche und weibliche Patienten mit der gesicherten Diagnose einer Leberzirrhose ausgewählt. Die Diagnostik beruhte auf Histologie, Ultraschalluntersuchungen, radiologischer Bildgebung, endoskopischen Untersuchungsergebnissen und der dokumentierten Krankengeschichte. Die Patienten sollten über ausreichend Deutschkenntnisse verfügen oder einen Dolmetscher dabei haben, um Fragebögen eigenständig ausfüllen zu können und um die Anweisungen zu den verschiedenen Tests zu verstehen. Der Besitz eines Führerscheins oder die aktive Teilnahme am Straßenverkehr war keine Voraussetzung. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer OHE, floridem Alkohol- oder Medikamentenabusus, schweren neurologischen Defiziten (z.B. Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson) sowie stationäre Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand. Eine akute Dekompensation der Leberzirrhose zählte ebenfalls zu den Ausschlusskriterien.

3.1.2 Einschlusskriterien Kontrollgruppe

Für das Kontrollkollektiv wurden Freiwillige (unter anderem Mitarbeiter der Abteilung) und ambulante Patienten des Universitätsklinikums Mainz (m/w/d) ohne Leberzirrhose rekrutiert. Es handelte sich entweder um gesunde Individuen oder Patienten mit anderen, nicht schwerwiegenden Leberpathologien, wie z.B. Hepatitis-Virus Infektionen, Autoimmunhepatitis, primärer biliärer oder primärer sklerosierender Cholangitis. Voraussetzung war Volljährigkeit, ein guter Allgemeinzustand und die Abwesenheit akuter gesundheitlicher Einschränkungen. Von den Patienten mit

Virusinfektionen wurden ausschließlich diejenigen ausgewählt, die eine chronische Variante des Virus aufwiesen und deren Virus-DNA in Labortests zum Zeitpunkt der Studie negativ war. Es durfte zudem keine fortgeschrittene Fibrose (Fibroscan < 6 kPa) oder erhöhte Transaminasen vorliegen.

3.1.3 Untersuchungsbedingungen

Die verschiedenen Tests wurden in einer standardisierten Reihenfolge absolviert, um möglichst einheitliche Bedingungen für die Probanden zu schaffen. Mit Ausnahme der PSQI - und ESS - Fragebögen, welche bereits im Wartebereich ausgehändigt und ausgefüllt wurden, fanden alle weiteren Tests in einem separaten Raum in ruhiger Umgebung statt. Alle Untersuchungen haben wochentags zwischen neun und 14 Uhr stattgefunden.

3.1.4 Laborwerte, Nebendiagnosen, Medikamente, Krankheitsverlauf

Es erfolgte eine Blutentnahme am Testtag aus einer peripheren Vene. Erfasst wurden dabei die erforderlichen Parameter zur Berechnung der Child-Pugh- und MELD-Scores. Weitere Blutwerte wie Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Elektrolyte und Cholestaseparameter wurden zusätzlich bestimmt. Ätiologie der Leberzirrhose, aktuelle Medikation, Nebendiagnosen und Informationen zum bisherigen Krankheitsverlauf wurden der elektronischen Krankenakte des Universitätsklinikums entnommen. Zu diesen Informationen zählen unter anderem vorherige Episoden von OHE oder Dekompensationen in Form von Aszites oder Varizenblutungen.

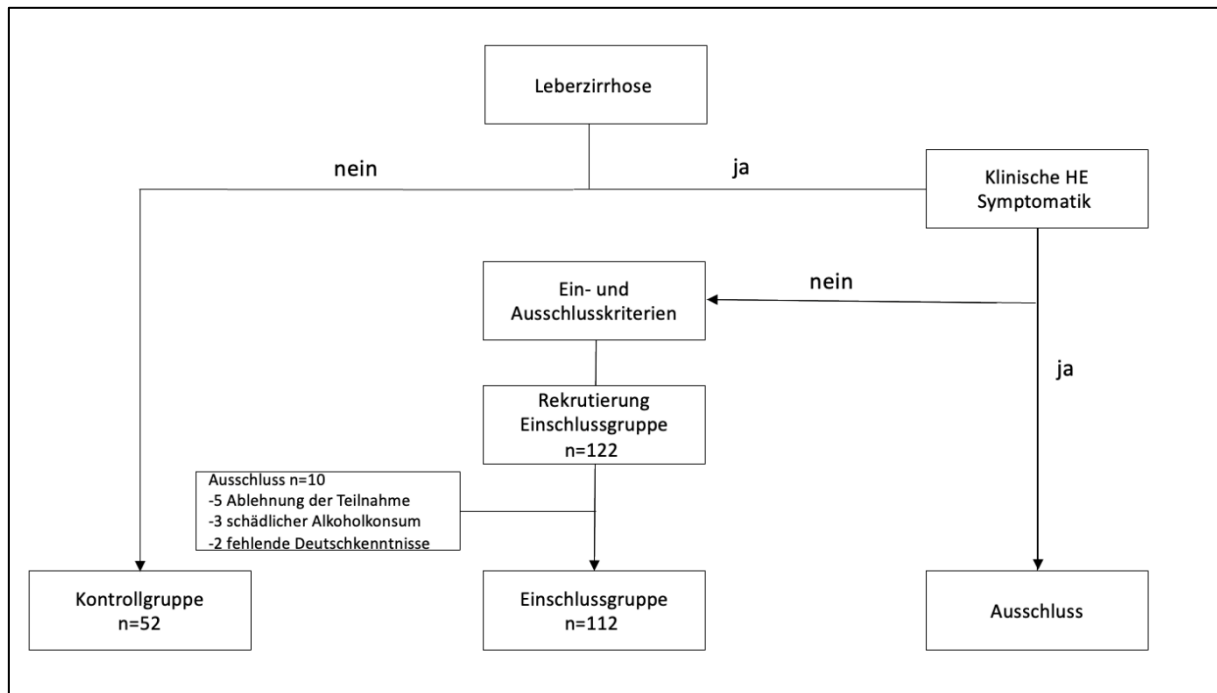


Abbildung 3: Study Flow Chart; Hepatische Enzephalographie (HE)

3.2 Methoden

3.2.1 Pittsburgh Sleep Quality Index

Der PSQI-Test ist ein subjektiver Fragebogen, der vom Probanden ausgefüllt wird. Es wird die Schlafqualität der vergangenen vier Wochen beurteilt. Entwickelt wurde der Test von der Universität of Pittsburgh. Der Test besteht aus insgesamt 19 Fragen, die sieben Teilbereiche zugeordnet werden: Subjektive Schlafqualität, Schlafdauer, Zeit bis zum Einschlafen, Schlafunterbrechungen, Verwendung von Schlafmedikation und Tagesmüdigkeit. Schläft der Proband zusammen mit einem Partner im selben Raum, wird der Test um Elemente zur Fremdbeurteilung erweitert. Dies kam in dieser Studie jedoch nicht zur Anwendung. Für jede Antwort der 19 Fragen werden zwischen null und drei Punkten vergeben. Die erreichten Punkte aus den jeweiligen Teilbereichen werden zusammengefasst. Je nach Summe, wird jeder dieser Teilbereiche seinerseits mit null bis drei Punkten bewertet- Diese werden anschließend zum Gesamtergebnis summiert. Ab einem empirischen Cut-off Wert von fünf Punkten erlaubt der Fragebogen die Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer. Ab sechs oder mehr Punkten wird der Proband als „schlechter“ Schläfer klassifiziert. Ab zehn Punkten kann von einer chronischen Schlafstörung ausgegangen werden, Der Test hat eine Sensitivität von 89,6 % und einer Spezifität von 86,5 %. Er weist adäquate Werte für die Test-Retest-Reliabilität, interne Homogenität und Validität auf (41).

3.2.2 Epworth Sleepiness Scale

Der ESS ist ein subjektiver Fragebogen und wird zur Bestimmung des Ausmaßes von Tagesmüdigkeit, der sogenannten Tageshypersomnolenz, verwendet. Hierbei beantwortet der Proband elf Fragen, die erfassen, in welchen Alltagssituationen und wie häufig der Proband einschläft beziehungsweise Schlafdrang verspürt. Diese Situationen umfassen längeres Fernsehen, Autofahren oder ruhiges Sitzen nach Mahlzeiten. Es kann gewählt werden zwischen „nie“, „selten“, „gelegentlich“ und „häufig“. Die Antwortmöglichkeiten sind Nummernwerten von null bis drei zugeordnet die zum Gesamtergebnis zusammenaddiert werden. Die Ergebnisse liegen zwischen null und 24 Punkten. Ab einem Wert von zehn oder mehr Punkten liegt eine Tageshypersomnolenz vor und sollte medizinisch abgeklärt werden. Der ESS weist eine hohe interne Konsistenz auf bei einem Cronbach's alpha von 0,88 (42). Die Test-Retest-Variabilität schwankte allerdings im Anschluss an die Validierungsstudie im klinischen Einsatz. Dennoch bleibt das Testverfahren ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik für Tagesschläfrigkeit. Der Test wird fernerhin auch bei Verdacht auf das obstruktive Schlafapnoesyndrom verwendet (43).

3.2.3 Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

Zunächst wurde bei den Studienprobanden eine OHE anhand klinischer Merkmale, auf Grundlage der West Haven Kriterien, ausgeschlossen. Im Anschluss absolvierten alle Probanden mit Leberzirrhose den PHES-Test zur Diagnostik einer MHE. Dieser Test gilt als Goldstandard zur Diagnostik der MHE und wurde bereits in zahlreichen Ländern validiert. Er lässt eine Beurteilung über Konzentrationsvermögen, Aufmerksamkeit, Erinnerungsvermögen sowie motorische und visuomotorische Genauigkeit zu (44). Es handelt sich um einen psychometrischen „Paper-and-Pencil“ Test, zusammengesetzt aus sechs verschiedenen Einzelementen: Zahlensymboltest (Digit Symbol Test (DST)), Zahlenverbindungstest A (Number Connection Test A (NCTA)), Zahlenverbindungstest B (Number Connection Test B (NCTB)), Kreise punktieren (Serial Dotting Test (SDT)), Linien nachfahren – auf Zeit (Line Drawing Test 1 (LDT1)), Linien nachfahren – auf Fehleranzahl (Line Drawing Test 2 (LDT2)). Für jeden Teilbereich werden abhängig von Testergebnis und Alter zwischen 1 und - 3 Punkten vergeben. Diese Zwischenergebnisse werden zu einer Gesamtpunktzahl aufaddiert, deren Werte zwischen + 6 und - 18 Punkten variieren. Ab einem Gesamtwert von - 4 oder weniger Punkten wird eine MHE diagnostiziert (45). Der PHES-Test dauert ungefähr 20 - 25 Minuten. Neben dem Alter kann auch der

Bildungsstatus Einfluss auf das Testergebnis haben. Die Ergebnisse des PHES-Tests zeigen eine positive Korrelation mit Ammoniakwerten im Blut und Veränderungen im EEG. Neben der Diagnostik wird der PHES auch als prognostischer Test für den weiteren Krankheitsverlauf verwendet (46).

3.2.4 Virtual Reality Fahrtstest

Für den VR Fahrtstest wurde ein Testaufbau bestehend aus VR-Brille (HTC Vive ProEye©), Stativ, Fernbedienung und Computer gewählt, um das Reaktionsvermögen der Patienten zu erfassen. Es handelt sich um ein bereits auf dem Markt erhältliches Modell. Es wurde ein Programm von der Firma „World of VR“ entwickelt, das den Probanden durch die VR-Brille in eine virtuelle Verkehrssituation versetzt. In dieser befindet sich der Proband in einem Auto auf einer Straße. Die weitere Umgebung am Fahrbahnrand umfasst sich bewegenden Gegenverkehr, Fußgängern und Bebauung (z.B. Häuser und Begrünung). Nach einer technischen Einweisung kann der Proband durch Knopfdruck auf der Fernbedienung das anfangs noch stehende Auto losfahren lassen. Die Geschwindigkeit ist fest vorgegeben und kann nicht variiert werden, damit einheitliche Bedingungen für alle Probanden herrschen. Während der Fahrt soll sich der Proband auf den Verkehr konzentrieren und bremsen, sobald es die virtuelle Situation erfordert. Im Laufe dieser Fahrt kommt es zu fünf Situationen (siehe nachfolgende beispielhafte Abbildungen) in welchen eine Bremsaktion erforderlich wird. Diese fünf Bremssituationen beinhalten ein Fahrrad, einen Vogel, einen Hund, ein Kind und eine Drohne, die die Fahrbahn überraschend betreten beziehungsweise dort landen.



Abbildung 4: Bremssituation Fahrrad



Abbildung 5: Bremssituation Drohne

Ziel ist es, dass der Proband möglichst schnell reagiert und durch einen Knopfdruck auf der Fernbedienung das virtuelle Auto zum Halten bringt. Eine Kollision soll vermieden werden. Die virtuelle Fahrtstrecke ist eine durchweg gerade Straße ohne Kurven oder Abbiegesituationen. Bei Probedurchläufen im Rahmen einer Testphase kam es bei kurvigen Fahrtstrecken zu Reiseübelkeit, Unwohlsein und Schwindel. Diese Symptome hielten im Anschluss an die Testdurchläufe einige Zeit an. Um solche Komplikationen sowie Testabbrüche zu vermeiden, wurde daher eine Strecke ohne Kurven gewählt. Jeder Proband absolviert die Fahrtstrecke zweimal. Während des Tests wurden folgende Messdaten durch das Computerprogramm erhoben:

- Time Track: Gesamte Fahrtdauer
- Reaction Time: Zeit vom Auftreten der Bremssituation bis zur Betätigung der Bremstaste

Zur Auswertung wurde die Reaction Time aller fünf Situationen zur Total Reaction Time (TRT) zusammenaddiert.

3.2.5 Fragebogen

Alle Probanden wurden nach einem strukturierten Fragebogen (Anhang 1) durch den Untersucher befragt. Erhoben wurden zuerst Daten zur Person wie Alter, Größe, Gewicht und Familienstatus. Als nächstes wurde die berufliche und schulische Bildung sowie Alkohol- und Raucherstatus erfasst. Im Anschluss wurde das Fahrverhalten (durchschnittlich gefahrene Kilometer pro Jahr, Art der Fahrtstrecken) und besondere Ereignisse beim Autofahren in den letzten zwölf Monaten, wie Unfälle und Fahrvergehen ermittelt. Für den gleichen Zeitraum wurde außerdem erhoben, ob der Proband gestürzt ist oder Fahrradunfälle hatte. Abschließend wurde die Versuchsperson gebeten, eine Selbsteinschätzung ihrer eigenen Fahrfähigkeit und

Reaktionsfähigkeit abzugeben. Beide Einschätzungen erfolgten anhand einer Likert Skala von null (sehr schlechte Einschätzung) bis zehn Punkten (sehr gute Einschätzung).

3.2.6 Endpunkt Verkehrsunfälle

Ab einem Zeitpunkt von mindestens sechs Monaten nach Partizipation an der Studie wurden die Teilnehmer telefonisch oder im Rahmen des Kontrollscreenings für das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) kontaktiert. Es erfolgte eine strukturierte Befragung über das Auftreten von Autounfällen oder von anderen besonderen Vorkommnissen beim Autofahren seit Beginn der Studienteilnahme. Ebenso wurde erfasst, ob der Proband weiterhin Auto fährt, sofern er dieses zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie tat. Tat er dieses nicht mehr, wurden die Gründe dafür erfragt. Auch Stürze und Fahrradunfälle wurden erfasst.

Zudem wurde dokumentiert, ob es seit Studienbeginn zu Dekompensationen oder anderen Vorkommnissen im Rahmen der Gesundheit kam.

3.2.7 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (2019 -14698) genehmigt und auf Grundlage der Deklaration von Helsinki (1975) durchgeführt. Es erfolgte eine Aufklärung über die durchzuführenden Tests und Fragestellung der Studie. Sämtliche Teilnehmer haben schriftlich der Teilnahme und pseudonymisierten Verwendung der Daten zugestimmt.

3.2.8 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS (Version 27.0.1.0) verwendet. Die erhobenen Daten wurden als Prozentsatz und absolute Zahlen für nominale Variablen und als Median mit Interquartilsrange (IQR) für metrische Variablen ausgegeben. Parametrische und nicht-parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat Test) wurden passend zur Variablenverteilung verwendet. Korrelationsanalysen wurden mittels Spearman's Rangkorrelation durchgeführt.

Eine univariate Analyse wurde durchgeführt, um mit Unfall oder mit Stürzen-assoziierte Variablen zu ermitteln. Zur Identifizierung von Variablen, welche unabhängig voneinander mit den entsprechenden Outcome-Parametern assoziiert sind, wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Variablenselektion durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Da es sich um explorative Analysen ohne Adjustierung für multiples Testen handelt, sollten alle p-Werte mit vorsichtig bewertet werden. Die grafischen Darstellungen wurden mithilfe von SPSS oder Microsoft Excel (Version 16.77.1) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienkohorte

4.1.1 Alter, Geschlecht und MHE

Es wurden 122 ambulante Patienten rekrutiert, die sich zum halbjährlichen HCC-Screening (Screening auf das hepatozelluläre Karzinom), zur Lebersprechstunde oder zur Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) im Universitätsklinikum Mainz vorgestellt haben. Dies geschah über einen Zeitraum von 2,5 Jahren zwischen April 2021 und Oktober 2022. Die Nachverfolgung erfolgte bis einschließlich April 2023 durch Telefonate oder vor Ort im Universitätsklinikum. Es wurde ein Mindestabstand von sechs Monaten zum Testtermin eingehalten. zehn Probanden wurden im weiteren Verlauf ausgeschlossen, aufgrund Ablehnung der Teilnahme ($n = 5$), fortlaufendem schädlichem Alkoholkonsum ($n = 3$) oder nicht ausreichender Deutschkenntnisse ($n = 2$). 112 Probanden mit diagnostizierter Leberzirrhose standen am Ende für die Tests in der Einschlussgruppe zur Verfügung und weitere 52 Probanden für die Nicht-Zirrhose Gruppe, dem Kontrollkollektiv. Das durchschnittliche Alter in der Einschlussgruppe lag bei 59,94 Jahren (Interquartilsabstand (*IQR*): 54; 66) sowie bei 50 Jahren (*IQR*: 34; 60) in der Kontrollgruppe. 65 % ($n = 73$) der Teilnehmer waren Männer und 35 % ($n = 39$) Frauen. Bei 14 % der Probanden ($n = 15$) wurde eine MHE diagnostiziert. Im Mittel lag die Punktzahl, die beim PHES Test erreicht wurde, bei - 0,70 Punkten, das mediane Testergebnis waren null Punkte (*IQR*: -3; 2).

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienkohorte; Interquartilsabstand (IQR), Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankung (NAFLD), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS); Minimale hepatische Enzephalopathie (MHE), Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), Virtual Reality (VR), Total Reaction Time (TRT)

Variable		Einschlussgruppe; n = 112
Alter, J (IQR)		59,9 (54; 66)
Männliches Geschlecht, n (%)		73 (65)
Äthiologie	Alkohol, n (%)	49 (44)
	Viral Hepatitiden, n (%)	12 (11)
	Viral + alkoholisch, n (%)	4 (4)
	NAFLD, n (%)	19 (17)
	Cholestatisch/ Autoimmun, n (%)	9 (8)
	Sonstiges, n (%)	19 (17)
Child-Pugh-Stadium A/B/C, n (%)		83 / 28 / 1 (74 / 25 / 1)
PSQI* Punktwert, (IQR)		6 (4;10)
ESS* Punktwert, (IQR)		6 (3;8)
Pathologischer PSQI Test, n (%)		55 (51,9)
Pathologischer ESS Test, n (%)		19 (17,4)
MHE, n (%)		15 (14)
PHES (IQR)*		0 (-3; 2)
VR Fahrtst / TRT, s (IQR)		5,145 (4,590; 6,198)
Selbsteinschätzung (IQR)		8 (7; 9)

*111 Patienten haben den PHES Test absolviert, 110 Patienten habenden ESS Fragebogen ausgefüllt, 107 Patienten haben den PSQI Fragebogen ausgefüllt

4.1.2 Ätiologie und Schweregrad der Leberzirrhose

44 % (n = 49) in der Studienkohorte wiesen eine alkoholische Genese der Leberzirrhose auf. Die weiteren Genesen teilen sich wie folgt auf: 12 % viral (n = 11), 19 % nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) (n = 17), 9 % cholestatisch/autoimmun (n = 8), 19 % (n = 17) kryptogen/ gemischt.

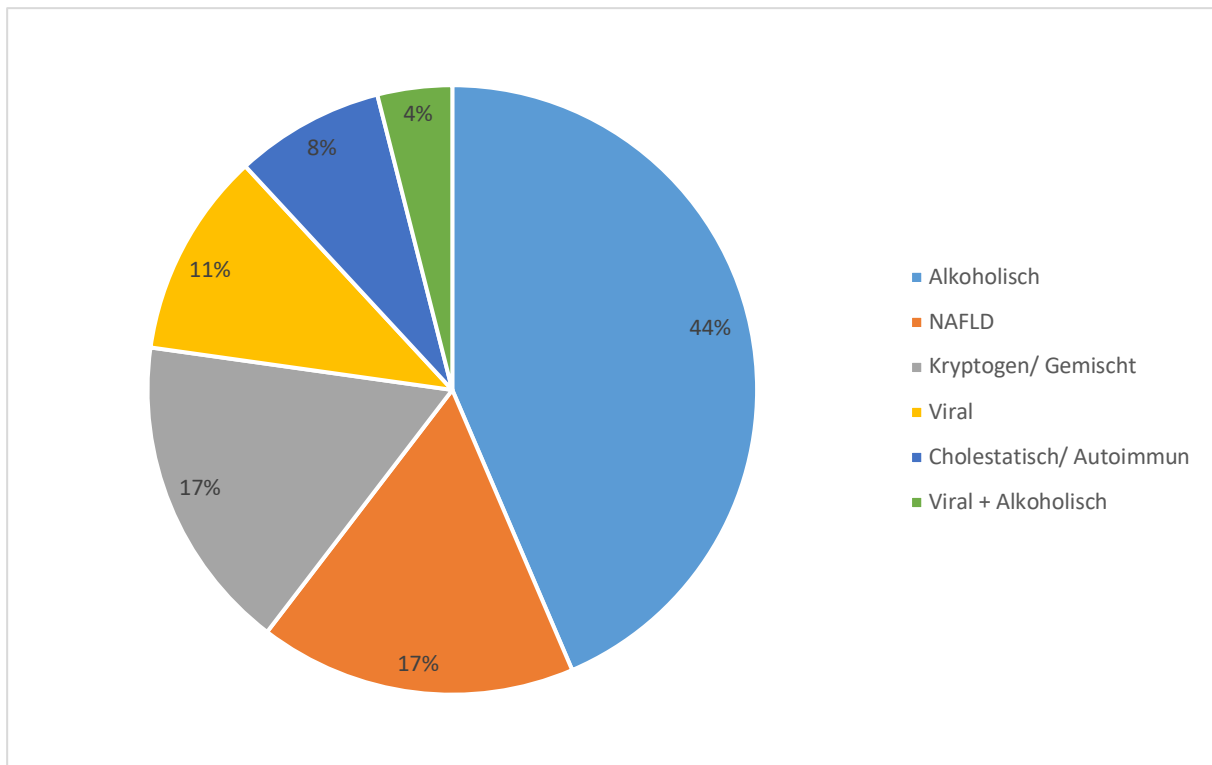


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Genesen der Leberzirrhose in der Einschlussgruppe; Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Die Einschlussgruppe enthielt sämtliche Child-Pugh-Stadien der Leberzirrhose. Die Mehrheit (74 %; $n = 83$), konnte dem Stadium A zugeordnet werden. 25 % ($n = 28$) wurden als Child-Pugh-Stadium B und 1 % ($n = 1$) als Child-Pugh-Stadium C klassifiziert.

4.1.3 Medizinische Anamnese und Laborparameter

Bei 110 Teilnehmern wurde die medizinische Anamnese erfasst, Blutwerte erhoben sowie MELD-Score und INR ($n = 109$) kalkuliert. Viele Probanden wiesen in der Vergangenheit oder auch aktuell Zeichen einer Dekompensation auf. 12 % ($n = 13$) hatten in der Vergangenheit bereits eine Episode einer OHE, 46 % ($n = 52$) Aszites, 66,7 % Varizen ($n = 68$), 13,1 % ($n = 14$) eine Varizenblutung, 4,6 % ($n = 5$) ein HRS, 2,7 % ($n = 3$) eine SBP und 4,7 % ($n = 5$) eine Pfortaderthrombose.

Nur 17 % der Probanden ($n = 19$) zeigten in Ihrer dokumentierten Krankengeschichte keine Form einer Dekompensation. Der Wert für Natrium lag im Durchschnitt bei 140 mmol/l (*IQR*: 138; 141), für Kreatinin bei 0,84 mg/dl (*IQR*: 0,7; 1,0), für Bilirubin bei 1,2 mg/dl (*IQR*: 1,0; 1,8) und bei den Thrombozyten bei 117/nl (*IQR*: 76; 166). Die anschließende Kalkulation des MELD-Scores ergab einen Durchschnitt von zehn Punkten (*IQR*: 8; 12) und sowie 1,2 für die INR (*IQR*: 1,1; 1,3).

Tabelle 6: Übersicht der Laborparameter und der medizinischen Anamnese; Interquartilsabstand (IQR), International Normalized Ratio (INR); Model for Endstage Liver Disease (MELD), Zustand nach (Z.n.); Overt Hepatische Enzephalopathie (OHE); Hepato-Renales-Syndrom (HRS), Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Natrium, mmol/l (IQR)	140 (138; 141)
Kreatinin, mg/dl (IQR)	0,84 (0,7; 1,0)
Bilirubin, mg/dl (IQR)	1,2 (1,0; 1,8)
Albumin, g/l (IQR)	40 (34; 42)
Thrombozyten /nl (IQR)	117 (76; 166)
INR (IQR)	1,2 (1,1; 1,3)
MELD Score (IQR)	10 (8; 12)
Varizen*	68 (66,7 %)
Aszites in der Anamnese (n / %)	52 (46,0 %)
Z.n. Varizenblutung*	14 (13,1 %)
OHE in der Anamnese (n / %)	13 (12,0 %)
Pfortaderthrombose*	5 (4,7 %)
Z.n. HRS*	5 (4,6 %)
Z.n. SBP	3 (2,7 %)

*bei folgender Gesamtpatientenzahl gab es Angaben zu den erwähnten Komplikationen: Varizen: 102 Personen; Z.n. nach Varizenblutung: 107 Personen; Z.n. HRS: 108 Personen; Z.n. nach Pfortaderthrombose: 107 Personen

4.1.4 Schlafqualität und Tageshypersomnolenz

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse beider Fragebögen PSQI und ESS gemeinsam beschrieben, da beide zusammen eine Aussage über die Schlafqualität der Probanden und deren Auswirkungen im Verlaufe des Tages erlauben. Eine schlechte Schlafqualität über die letzten vier Wochen konnte bei 51,9 % (n = 55) der Probanden in der Einschlussgruppe nachgewiesen werden. Der Median (Md) liegt bei sechs Punkten (IQR: 4; 19) und somit im pathologischen Bereich. Mit fünf Punkten ist der Modus zugleich der Cut-Off Wert, welcher zwischen physiologischer und pathologischer Schlafqualität (im Verlauf auch als gute und schlechte Schläfer beschrieben) differenziert. Die Kontrollgruppe erreichte im Vergleich ebenfalls einen medianen PSQI Wert von sechs Punkten (IQR: 4; 8). 59,5 % (n = 25) der Probanden in der Kontrollgruppe konnten als schlechte Schläfer kategorisiert werden.

Beim ESS Fragebogen zeigten 17,4 % (n = 19) der Probanden in der Studienkohorte ein pathologisches Ergebnis im Sinne einer Tageshypersomnolenz. Der Median des ESS Ergebnis betrug sechs Punkte (IQR: 3; 8) ebenso der Modus. Beide Werte liegen

deutlich im physiologischen Bereich von unter zehn Punkten. Die Kontrollgruppe erreichte ein medianes ESS Ergebnis von acht Punkten (*IQR*: 5; 11). In diesem Kollektiv konnte bei 37,8 % ($n = 17$) der Probanden eine Tageshypersomnolenz diagnostiziert werden. Eine Verteilung der Ergebnisse beider Fragebögen mit Normalverteilung können dem Anhang entnommen werden (Anhang 2 und 3).

4.1.5 Schlafqualität Tageshypersomnolenz und MHE

Mit Blick auf die MHE lässt sich feststellen, dass diese bei 10,9 % ($n = 6$) der schlecht schlafenden Probanden diagnostiziert werden konnte. Bei den Probanden mit gutem Schlaf lag die Prävalenz der MHE Erkrankungen bei 16 % ($n = 8$). Von den 19 Probanden mit Tageshypersomnolenz konnte bei 15,8 % ($n = 3$) eine MHE diagnostiziert werden. In der Subgruppe der Probanden ohne pathologischer Tagesmüdigkeit litten elf Personen (12,4 %) unter einer MHE. Die beschriebenen Ergebnisse werden nachfolgende Abbildung grafisch dargestellt.

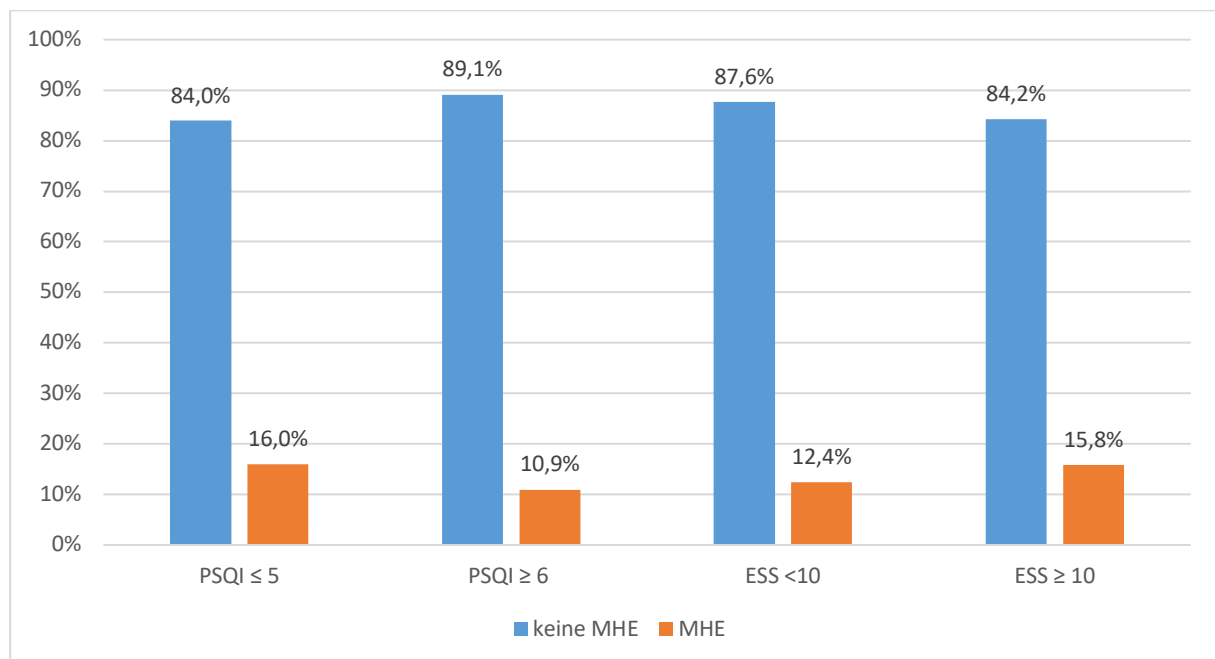


Abbildung 7: Vergleich zwischen den prozentualen Anteilen von pathologischen und physiologischen Ergebnissen in den PSQI und ESS Fragebögen in Bezug auf eine MHE Diagnose; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS); Minimale hepatische Enzephalopathie (MHE)

Prozentual gesehen war die Anzahl der MHE Erkrankungen bei einem pathologischen PSQI Test niedriger im Vergleich zu einem physiologischen Testergebnissen, während es bei den ESS Ergebnissen genau umgekehrt war.

Im Vergleich der erreichten Punktzahlen der guten und schlechten Schläfer im PHES Test, unabhängig vom Vorliegen einer MHE, zeigte sich, dass beim PHES - Gesamtwert die guten Schläfer numerisch höhere Punktzahlen erzielten als die

schlechten Schläfer (gute Schläfer: $Md = 1$ ($IQR: -3; 2$) schlechte Schläfer: $Md = 0$ ($IQR: -3; 2$)).

In den einzelnen Subtests zeigte sich ein gemischtes Bild. Bei DST, SDT und LDT2 erzielten die schlechten Schläfer numerisch höhere Punktzahlen (z.B. DST gute Schläfer: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$); schlechte Schläfer: $Md = 0$ ($IQR: 0; 1$)). Die guten Schläfer taten dies bei NCTA ($Md = 0$ ($IQR: 0; 1$)), NCTB ($Md = 0$ ($IQR: 0; 1$)) und LDT1 ($Md = 0$ ($IQR: -1; 0$)). In den nachfolgenden grafischen Aufarbeitungen der beschriebenen Ergebnisse (Abbildungen 8 und 9) wurde zu Darstellungszwecken der Mittelwert der erreichten Punktzahlen verwendet.

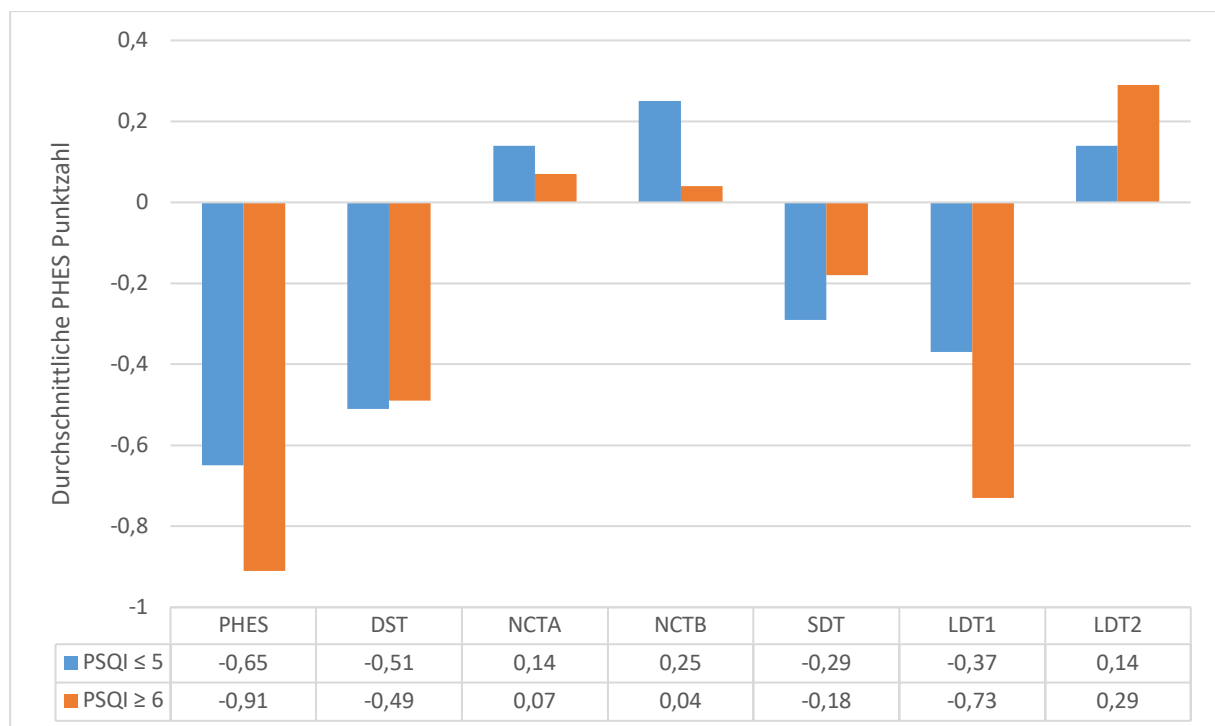


Abbildung 8: Vergleich der durchschnittlich erreichten Punktzahl im PHES Test zwischen guten und schlechten Schläfern; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), Digital Symbol Test (DST), Number Connection Test A (NCTA), Number Connection Test B (NCTB), Serial Dotting Test (SDT), Line Drawing Test 1 (LDT1), Line Drawing Test 2 (LDT2)

Probanden mit Tageshypersomnolenz schnitten beim PHES Test numerisch minimal schlechter ab als solche mit einem physiologischen ESS Ergebnis ($ESS \geq 10$: $Md = 1$ ($IQR: -3; 2$); $ESS < 10$: $Md = 0$ ($IQR: -3; 2$)).

In den einzelnen Testkomponenten zeigt sich ein ungleiches Bild. In den Tests NCTB ($Md = 0$ ($IQR: 0; 1$)) und LDT1 ($Md = 0$ ($IQR: -1; 0$)) schnitten Probanden ohne Tageshypersomnolenz numerisch leicht besser ab während in den restlichen Subtests (DST: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$), NCTA: $Md = 0$ ($IQR: 0; 1$), SDT: $Md = 0$ ($IQR: 0; 0$)) die Probanden mit einem ESS Wert ≥ 10 eine höhere Punktzahl erreichten.

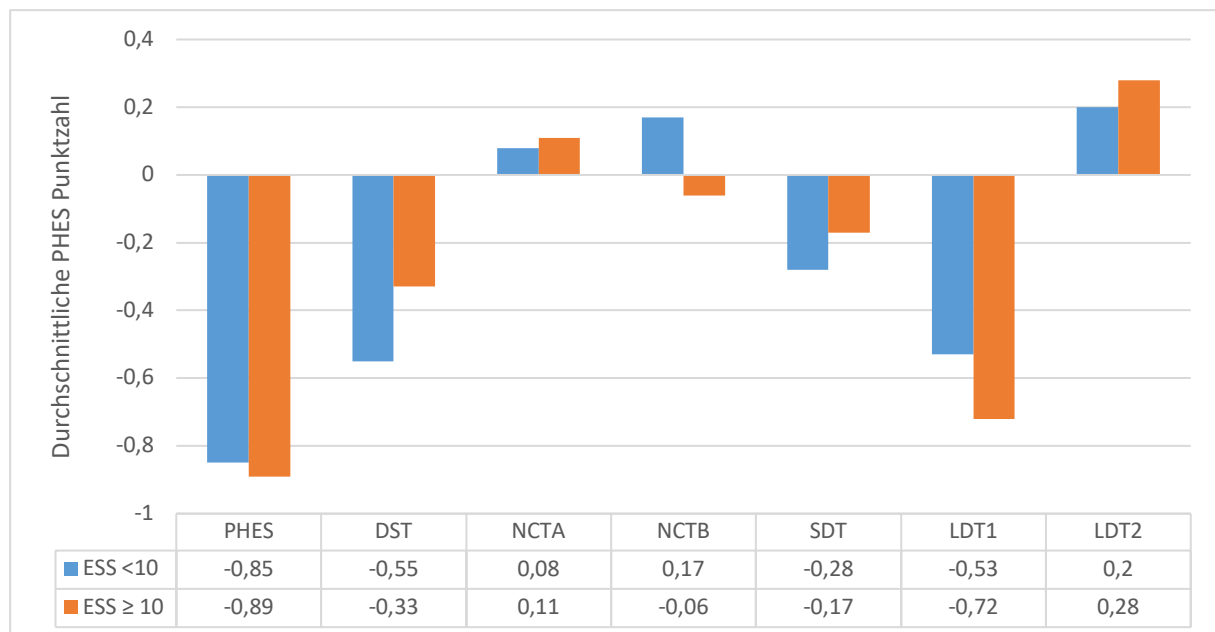


Abbildung 9: Vergleich der durchschnittlich erreichten Punktzahl im PHES Test zwischen Probanden mit und ohne Tageshypersomnolenz; Epworth Sleepiness Scale (ESS), Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), Digital Symbol Test (DST), Number Connection Test A (NCTA), Number Connection Test B (NCTB), Serial Dotting Test (SDT), Line Drawing Test 1 (LDT1), Line Drawing Test 2 (LDT2)

4.1.5.1 Schlafqualität / Tageshypersomnolenz und Unfall/Unsicherheit

In der statistischen Auswertung wurden die Ereignisse „Unfall“ und „nicht mehr Autofahren aufgrund von Unsicherheit“ zusammengefasst unter der Formulierung „Unfall/Unsicherheit“. Dieser Ansatz wurde gewählt, weil die Unsicherheit über die eigene Fahrtauglichkeit und die damit verbundene Sorge vor Unfällen als auch Unfälle selbst, die Fahrtauglichkeit der betroffenen Personen in Frage stellen. Als Gründe für das Einstellen des Autofahrens gaben die Probanden an: allgemeine Unsicherheit (n = 8), aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen (n = 6), kein Auto vorhanden (n = 4), auf Anraten Dritter (n = 3) und Entzug des Führerscheins (n = 1).

Betrachtet wurde der Zeitraum über die letzten zwölf Monate vor Mitwirkung an der Studie. 18,8 % (n = 21) der Probanden berichteten über Unfall/Unsicherheit beim Autofahren. Das mediane Alter dieser Probanden betrug 65 Jahre (IQR: 60 j; 70 j). Probanden, welche nicht über Unfälle/Unsicherheit berichteten (81,3 %; n = 91), waren im numerischen Durchschnitt sechs Jahre jünger bei einem Median von 60 Jahren (IQR: 52 j; 65 j). Mehr als die Hälfte (57,1 %; n = 12) der Probanden der Unfall/Unsicherheits-Gruppe waren weiblichen Geschlechts. Dabei stellen Frauen nur 29,7 % (n = 27) der Kohorte ohne Unfall/Unsicherheit. Diese Unterschiede werden in der nachfolgenden Grafik verdeutlicht.

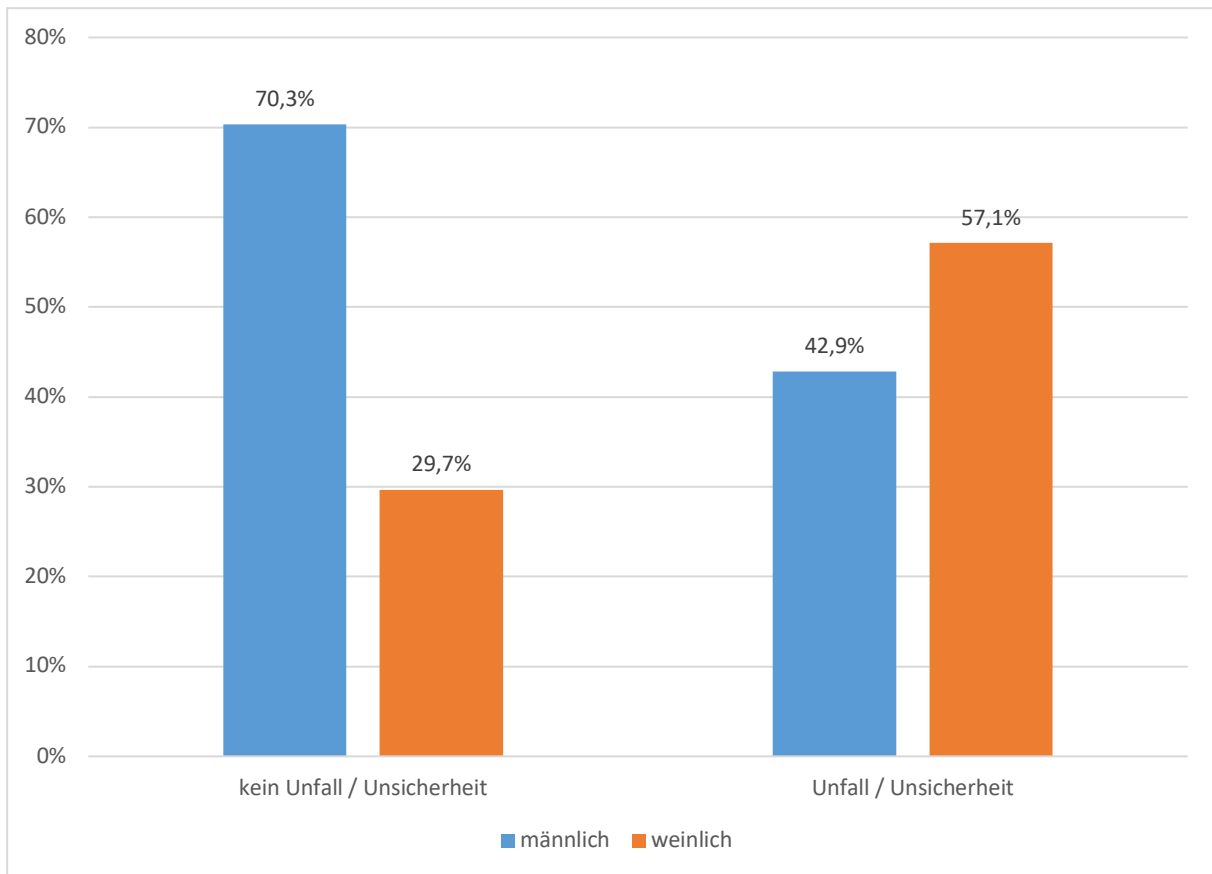


Abbildung 10: Geschlechterverteilung in den Subgruppen kein Unfall/Unsicherheit und Unfall/Unsicherheit

Setzt man die Ergebnisse des PSQI Fragebogens in Relation zu dem Auftreten der abhängigen Variable Unfall/Unsicherheit zeigt sich, dass in der Gruppe der guten Schläfer numerisch weniger Probanden davon betroffen waren (17,6 % (n = 9)) als in der Gruppe der schlechten Schläfer (20 % (n = 11)). Dieses Ergebnis erreichte jedoch keine Signifikanz ($p = 0,721$).

Die Ergebnisse des ESS Fragebogen zeigen ein gegenteiliges Bild. ließen sich bei 15,8 % (n = 3) aus der Subgruppe mit Tageshypersomnolenz nachweisen. Bei der Gruppe mit normwertigen ESS Ergebnissen lag der prozentuale Anteil höher (20 % (n = 18)). Auch hier ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,744$). Abbildung 8 zeigt eine grafische Aufbereitung der beschriebenen Ergebnisse.

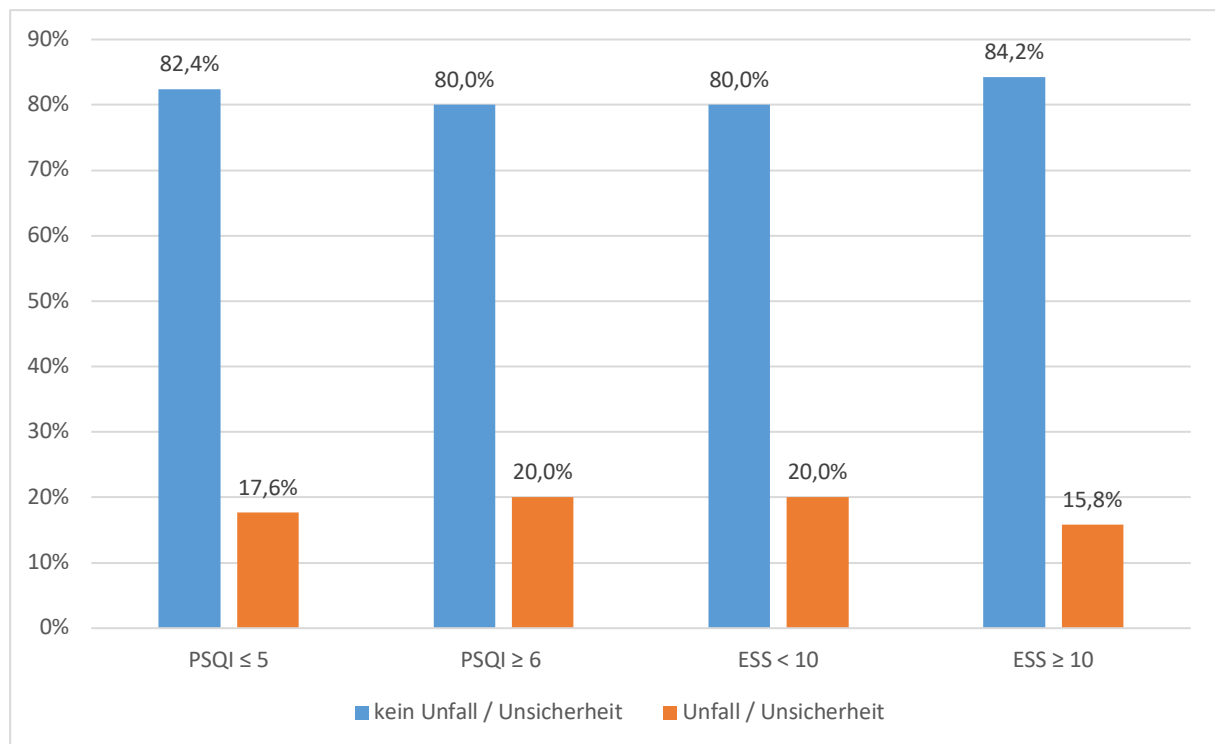


Abbildung 11: Vergleich des prozentualen Auftretens von Unfall/Unsicherheit zwischen guten und schlechten Schlafenden sowie Probanden mit und ohne Tageshypersomnolenz; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Neben den Merkmalen Schlafqualität und Tageshypersomnolenz, die das Vorkommen von Unfällen/Unsicherheit potenziell beeinflussen könnten, wurden auch das Auftreten von MHE, PHES Ergebnisse und die Selbsteinschätzung der Probanden evaluiert.

Eine MHE im Sinne eines pathologischen PHES Ergebnisses lag bei 19 % ($n = 4$) der Probanden, die Unfälle/Unsicherheit beschrieben haben, vor. Bei Betrachtung des Merkmals Unfall/Unsicherheit im Kontext des PHES Ergebnisses hat die Gruppe mit diesem Merkmal sowohl bei dem Gesamtergebnis als auch bei den einzelnen Subtests numerisch weniger Punkte erreicht: PHES gesamt: $Md = -1$ ($IQR: -4; 1$); DST: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$); NCTA: $Md = 0$ ($IQR: 0; 1$); NCTB: $Md = 0$ ($IQR: -1; 1$); SDT: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$); LDT1: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$); LDT2: $Md = 0$ ($IQR: 0; 0$).

Die Ergebnisse der Gruppe ohne Unfall/Unsicherheit ergaben: PHES gesamt: $Md = -1$ ($IQR: -4; 1$); DST: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$); NCTA: $Md = 0$ ($IQR: 0; 1$); NCTB: $Md = 0$ ($IQR: -1; 1$); SDT: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$); LDT1: $Md = 0$ ($IQR: -1; 0$); LDT2: $Md = 0$ ($IQR: 0; 0$).

Statistisch zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,44$). In der nachfolgenden Grafik wurde zu Zwecken der grafischen Verdeutlichung der statistische Mittelwert der beiden Gruppen verwendet.



Abbildung 12: Vergleich der Ergebnisse im PHES Test zwischen der Gruppe mit Unfall/Unsicherheit und der restlichen Einschlussgruppe; Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), Digital Symbol Test (DST), Number Connection Test A (NCTA), Number Connection Test B (NCTB) Serial Dotting Test (SDT), Line Drawing Test 1 (LDT1), Line Drawing Test 2 (LDT2)

Der numerische Mittelwert zur Selbsteinschätzung der Fahrtauglichkeit lag bei 8,16 von zehn Punkten bei den Probanden ohne Unfall/Unsicherheit ($Md = 8$; $IQR: 7; 9$) und bei sieben Punkten in der Subgruppe Unfall/Unsicherheit ($Md = 8$; $IQR: 7; 8$). Eine tabellarische Übersicht dieser Ergebnisse in Bezug auf Schlafqualität und Unfall/Unsicherheit kann dem Anhang entnommen werden (Anhang 4 und 5).

4.1.5.2 Einfluss von schlechter Schlafqualität / Tageshypersomnolenz auf Unfall/Unsicherheit

Die statistische Signifikanz wurde mithilfe der Uni- und Multivariablen Analyse ermittelt. Neben den Faktoren Schlafqualität und Tageshypersomnolenz wurden ergänzend eine Reihe weiterer erhobener Merkmale auf Signifikanz überprüft, um potenzielle Risikofaktoren für die Variable Unfall/Unsicherheit zu ermitteln.

Der Mann-Whitney-U Test ergab bei den linearen Testwerten bei einem Signifikanzniveau von 0,05 eine signifikante Unterscheidung zwischen der abhängigen Variable Unfall/Unsicherheit und Alter ($p = 0,01$; $U = 571,00$; $Z = -2,61$), SDT ($p = 0,03$; $U = 667,50$; $Z = -2,15$), LDT2 ($p < 0,01$; $U = 527,00$; $Z = -3,25$), INR ($p = 0,04$; $U = 593,50$; $Z = 2,07$), der Selbsteinschätzung ($p < 0,01$; $U = 516,00$; $Z = -3,16$) und

dem Konsum von Schlafmitteln ($p = 0,04$; $U = 684,00$; $Z = -2,13$). Die Effektstärken lagen allesamt im mittleren Bereich zwischen $r = 0,20$ und $r = 0,31$ (Alter: $r = 0,25$; SDT: $r = 0,21$; LDT2: $r = 0,31$; INR: $r = 0,20$; Selbsteinschätzung: $r = 0,31$; Schlafmittel: $r = 0,21$). Bei dichotomen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test angewandt, welcher bei identischen Signifikanzniveau einen signifikanten Unterschied bei dem Geschlecht ($p = 0,02$; $w = 0,57$) und einer positiven OHE Anamnese ($p < 0,01$; $w = 0,76$) zeigte bei starker Effektstärke. MHE, schlechte Schlafqualität auf Grundlage der PSQI und ESS Fragebögen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man die Events „Unfall“ und „Unsicherheit“ einzeln für sich, zeigt sich keine Signifikanz in der univariablen Analyse.

Tabelle 7: Übersicht der univariablen Analyse in Bezug auf das Merkmal Unfall/Unsicherheit; Minimale Hepatische Enzephalopathie (MHE), Overt Hepatische Enzephalopathie (OHE); Model of Endstage Liver Disease (MELD), International Normalized Ratio (INR), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), Digital Symbol Test (DST), Number Connection Test A (NCTA), Serial Dotting Test (SDT), Line Drawing Test 1 (LDT1), Line Drawing Test 2 (LDT2)

Merkmal	Ergebnisse Unfall/ Unsicher- heit (IQR) / (n / %)	Ergebnisse kein Unfall/ Unsicherheit (IQR) / (n / %)	P-Wert
Alter	65 (60 j; 70 j)	60 j (52 j; 65 j)	0,009
Geschlecht (m)	9 (42,9 %)	64 (70,3 %)	0,015
MHE	4 (19 %)	11 (12,2 %)	0,459
OHE Anamnese	6 (28,6 %)	7 (7,7 %)	0,005
MELD-Score	11 (9; 12)	9 (8; 12)	0,252
Natrium, mmol/l	139 (135; 141)	140 (138; 141)	0,178
Kreatinin, mg/dl	0,83 (0,69; 1)	0,84 (0,7; 1)	0,987
Bilirubin, mg/dl	1,1 (1; 1,6)	1,2 (1; 1,8)	0,469
Albumin, g/l	35 (33; 40)	40 (36; 42)	0,070
INR	1,3 (1,2; 1,45)	1,2 (1,1; 1,3)	0,038
Thrombozyten /nl	129 (86; 178)	113 (76; 157)	0,182
PSQI	7,5 (3; 10)	6 (4; 10)	0,719
Schlafqualität	1 (1; 1,5)	1 (1; 1)	0,747
Schlaflatenz	1 (0,5; 2)	1 (1; 2)	0,633
Schlafdauer	1 (0; 1,5)	1 (0; 2)	0,735
Schlafeffizienz	1 (0; 1,5)	0 (0, 2)	0,877
Schlafstörung	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,517
Schlafmittel	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,034
Tagesmüdigkeit	1 (0; 1,5)	1 (0; 1)	0,962
ESS	6 (3; 7)	6 (4; 8)	0,340
PHES	-1 (-4; 1)	0,5 (-3; 2)	0,148
DST	0 (-1; 0)	0 (-1; 0)	0,469
NCTA	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,617
NCTB	0 (-1; 1)	0 (0; 1)	0,198
SDT	0 (-1; 0)	0 (0; 0)	0,032

LDT1	0 (-1; 0)	0 (-1; 0)	0,949
LDT2	0 (0, 0)	0 (0; 1)	0,001
Selbsteinschätzung	8 (7; 8)	8 (7; 9)	0,002

In der nachfolgenden multivariablen Analyse wies allein die Selbsteinschätzung eine statistische Signifikanz auf ($p < 0,01$) mit einem negativen Regressionskoeffizienten ($B = 0,52$). Die Selbsteinschätzung anhand der Likert Skala korreliert somit negativ mit dem Auftreten von Unfällen/Unsicherheit.

Tabelle 8: Übersicht der multivariablen Analyse in Bezug auf das Merkmal Unfall/Unsicherheit

Merkmal	Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)
Selbsteinschätzung	0,49 (0,33; 0,74)

In der multivariablen Analyse mithilfe der schrittweisen variablen Selektion zeigten sich folgende Variablen als nicht signifikant: Alter ($p = 0,07$), Albumin ($p = 0,18$), INR ($p = 0,22$), Schlafmittel ($p = 0,79$), LDT2 ($p = 0,07$), SDT ($p = 0,06$) und Geschlecht ($p = 0,07$).

Die Ergebnisse zeigen, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Unfällen/Unsicherheit und Schlafqualität bzw. Tageshypersomnolenz ermittelt werden konnte. In der Analyse weiterer Merkmale konnte allein die Selbsteinschätzung durch die Studienprobanden sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse als statistisch signifikant eingestuft werden.

Schlafqualität / Tageshypersomnolenz und Reaktionszeiten im VR Fahrtstest

112 Personen der Einschlussgruppe haben den Fahrtstest mit der Virtual Reality Brille absolviert. Die mediane TRT lag bei 5,15 Sekunden (*IQR*: 4,59 s; 6,20 s). Die medianen Reaktionszeiten der einzelnen Bremssituationen rangieren zwischen 0,67 s (*IQR*: 0,59 s; 0,86 s) bei der Situation mit dem Kind und 1,73 s (*IQR*: 1,49 s; 2,03 s) bei der Bremssituation mit dem Vogel.

Die TRT der Probanden mit pathologischen PSQI ($Md = 5,26$ s + *IQR*: 4,59; 6,27) war im Mittel numerisch länger als die mit physiologischen Ergebnissen ($Md = 5,12$ s; *IQR*: 4,68; 5,85). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,80$). Diese Aussage spiegelt sich allerdings nicht durchgehend in den einzelnen Bremssituationen wider, da z.B. in den Situationen "Fahrrad" und "Hund" die Durchschnittszeiten identisch waren mit Abweichungen bei den

Interquartilsabständen (Fahrrad: $PSQI \geq 6$: $Md = 0,68$ s; $IQR: 0,59$ s; $0,80$ s, ($PSQI \leq 5$: $Md: 0,69$ s; $IQR: 0,60$ s; $0,78$ s); Hund: ($PSQI \geq 6$: $Md = 0,82$ s; $IQR: 0,73$ s; $0,96$ s), ($PSQI \leq 5$: $Md = 0,78$ s; $IQR: 0,7$ s; $0,90$ s). In der Situation "Vogel" reagierten die schlechten Schläfer numerisch etwas schneller als die guten Schläfer der Vergleichsgruppe ($PSQI \geq 6$: $Md = 1,72$ s; $IQR: 1,48$ s; $2,00$ s und $PSQI \leq 5$: $Md = 1,77$ s; $IQR: 1,52$ s; $2,04$ s). In keiner der einzelnen Bremssituationen konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Fahrrad: $p = 0,89$; Vogel: $p = 0,58$; Hund: $p = 0,17$; Kind: $p = 0,83$; Drohne: $p = 0,28$). In Abbildung 13 und 14 wurden zur Veranschaulichung der Ergebnisse, die im Durchschnitt erreichte Reaktionszeit verwendet.

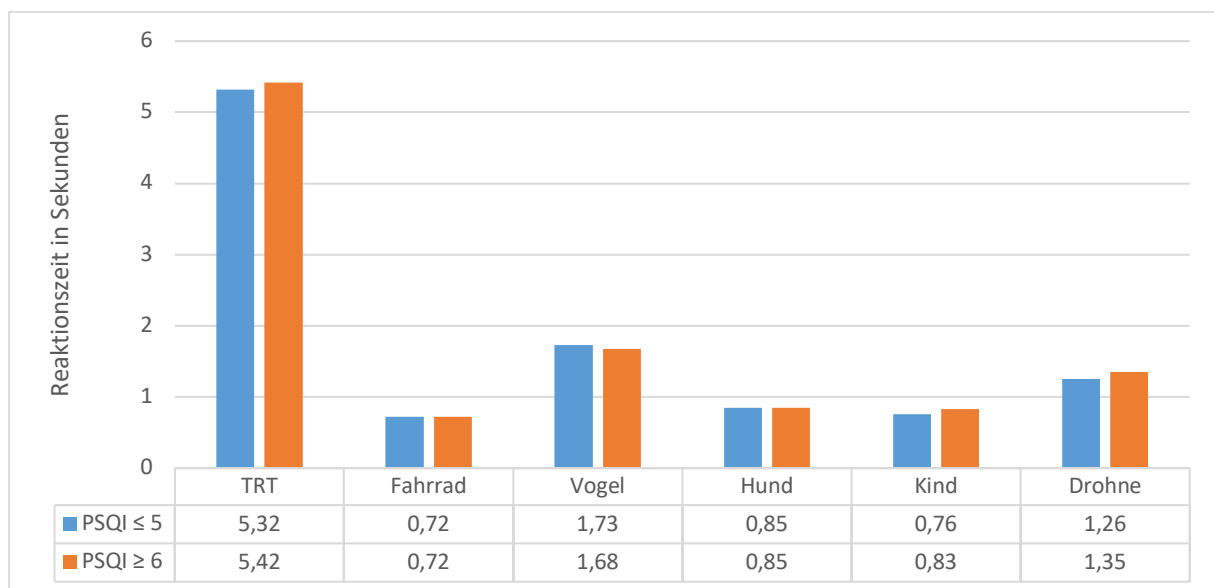


Abbildung 13: Vergleich der durchschnittlichen Reaktionszeiten im Virtual Reality (VR) Fahrtst von guten und schlechten Schläfern; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Total Reaction Time (TRT)

Die TRT der Probanden mit Tageshypersomnolenz lag im Median bei 4,99 Sekunden ($IQR: 4,37$ s; $6,08$ s). Die Zeiten der einzelnen Bremssituationen stellen sich wie folgt dar: Fahrrad: $Md = 0,78$ s ($IQR: 0,67$ s; $0,81$ s); Vogel: $Md = 1,69$ s ($IQR: 1,47$ s; $1,80$ s); Hund: $Md = 0,81$ s ($IQR: 0,73$ s; $0,91$); Kind: $Md = 0,66$ s ($IQR: 0,58$ s; $0,84$), Drohne: $Md = 1,21$ s ($IQR: 0,87$ s; $1,69$ s). Die Gruppe ohne pathologisches Ergebnis im ESS Fragebogen hatte eine mediane TRT von 5,17 s ($IQR: 4,64$ s; $6,23$ s). Die Reaktionszeiten der einzelnen Bremssituationen betragen: Fahrrad: $Md: 0,68$ s ($IQR: 0,58$ s; $0,77$ s); Vogel: $Md = 1,79$ s ($IQR: 1,51$ s; $2,04$ s); Hund: $Md = 0,79$ s ($IQR: 0,71$ s; $0,94$ s); Kind: $Md = 0,69$ s ($IQR: 0,59$ s; $0,87$ s); Drohne: $Md = 1,28$ s ($IQR: 0,98$ s; $1,62$ s). Statistisch signifikant war dieser Unterschied allerdings nicht ($p = 0,58$).

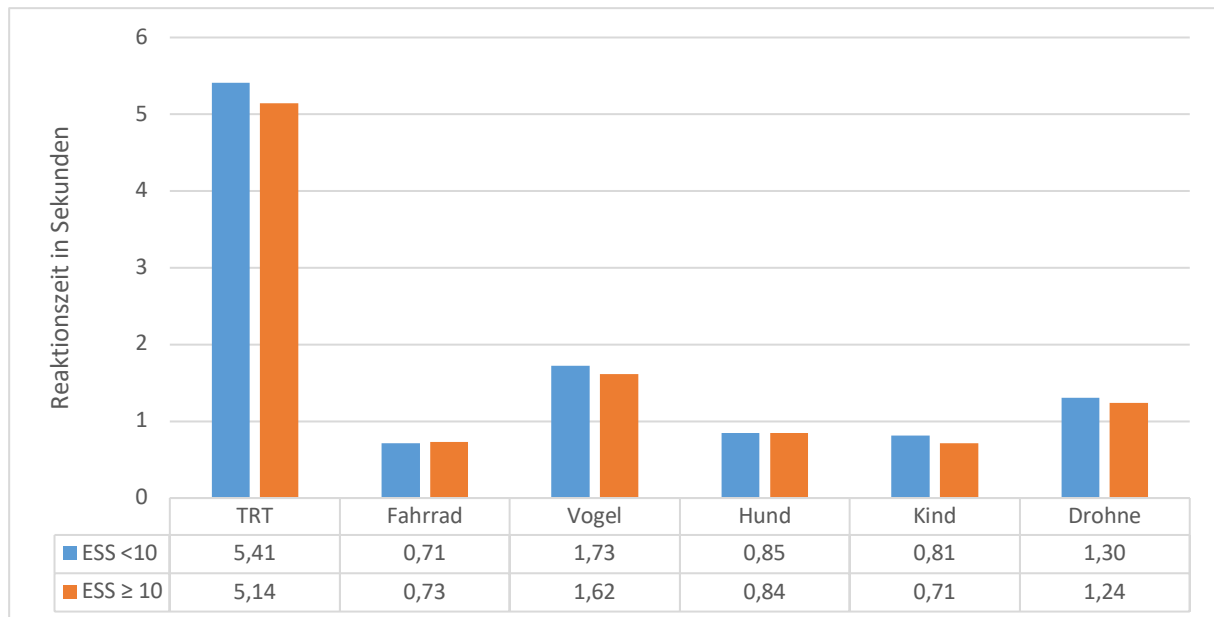


Abbildung 14: Vergleich der durchschnittlichen Reaktionszeiten im VR Fahrtstest von Probanden mit und ohne Tageshypersomnolenz; Epworth Sleepiness Scale (ESS), Total Reaction Time (TRT)

4.1.5.3 Einfluss von schlechter Schlafqualität / Tageshypersomnolenz auf die Reaktionszeit im VR Fahrtstest

Der numerische Mittelwert der TRT der schlechten Schläfer beträgt 5,42 Sekunden und die der guten Schläfer 5,32 s. Die Probanden mit Tageshypersomnolenz erreichen im numerischen Mittel eine TRT von 5,14 s. Die Gruppe ohne Tageshypersomnolenz erreicht eine mittlere Reaktionszeit von 5,41 s. In der statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Tests für Korrelation wurden durchgeführt, um einen statistischen Zusammenhang zwischen der TRT und der Schlafqualität der Probanden zu prüfen. Dabei wurden weitere Merkmale im Rahmen der Sekundäranalyse ebenfalls auf Signifikanz geprüft. Die univariable Korrelation nach Spearman zeigte eine signifikante Korrelation (bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$) zwischen der TRT und PHES ($p < 0,001$), Alter ($p < 0,01$), DST ($p < 0,01$), NCTA ($p = 0,013$), NCTB ($p < 0,01$), SDT ($p = 0,015$), LDT2 ($p < 0,01$), Albumin ($p < 0,01$) und Selbsteinschätzung ($p < 0,01$).

Tabelle 9: Univariable Korrelation nach Spearman in Bezug auf die TRT; Minimale Hepatische Enzephalopathie (MHE), Overt Hepatische Enzephalopathie (OHE); Model of Endstage Liver Disease (MELD), International Normalized Ratio (INR), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), Digital Symbol Test (DST), Number Connection Test A (NCTA), Serial Dotting Test (SDT), Line Drawing Test 1 (LDT1), Line Drawing Test 2 (LDT2)

Merkmal	Korrelationskoeffizient	P - Wert TRT
Alter	0,411	< 0,001
Geschlecht	0,222	0,019
MHE	0,233	0,014
OHE Anamnese	0,087	0,364
MELD-Score	0,056	0,561
Natrium	-0,039	0,686
Kreatinin	0,056	0,559
Bilirubin	-0,062	0,520
Albumin	-0,329	< 0,001
INR	0,068	0,482
Thrombozyten	-0,066	0,493
PSQI	-0,043	0,658
Schlafqualität	0,002	0,988
Schlaflatenz	0,093	0,340
Schlafdauer	-0,143	0,142
Schlafeffizienz	-0,046	0,642
Schlafstörung	-0,001	0,990
Schlafmittel	0,147	0,135
Tagesmüdigkeit	-0,077	0,437
ESS	0,039	0,690
PHES	-0,359	< 0,001
DST	-0,299	0,001
NCTA	-0,236	0,013
NCTB	-0,312	< 0,001
SDT	-0,231	0,015
LDT1	-0,012	0,898
LDT2	-0,343	< 0,001
Selbsteinschätzung	-0,292	0,002

Schlussendlich zeigen die durchgeführten Analysen, dass in dieser Studie kein statistischer Zusammenhang zwischen Schlafqualität bzw. Tageshypersomnolenz und der Reaktionszeit im VR Fahrtst nachweisen konnte. Im Gegensatz dazu wurde dies in der Sekundäranalyse für verschiedene andere untersuchte Merkmale erreicht. Diese zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter, Albumin, Selbsteinschätzung und dem PHES Gesamtergebnis sowie der Einzeltests DST, NCTA, NCTB, SDT und LDT2.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Schlafqualität sowie Tageshypersomnolenz und dem Vorkommen von Unfällen oder Fahrunsicherheit festgestellt werden. Gleiches gilt für das Vorliegen einer MHE und dem Auftreten von Unfällen und Unsicherheit. In der sekundären Analyse wurden zusätzlich erhobene Merkmale auf einen Zusammenhang geprüft. Dort weist allein die Selbsteinschätzung zur eigenen Fahrtauglichkeit, sowohl in der Uni- als auch bei der Multivariablen Analyse, eine Signifikanz auf.

Zudem wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit schlechter und guter Schlafqualität in Bezug auf die Reaktionszeit im VR Fahrtst gefunden. Es konnte mithilfe der weiterführenden Analyse zusätzlicher Merkmale aber ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen der TRT und dem Alter, Albuminwert, der Selbsteinschätzung zur Fahrtauglichkeit, der PHES Gesamtpunktzahl und der erreichten Punktzahl in den Subtests DST, NCTA, NCTB, SDT und LDT2 identifiziert werden.

5 Diskussion

Die Fahrfähigkeit von Patienten mit Leberzirrhose einzuschätzen ist eine wichtige Aufgabe im klinischen Alltag. In Abwesenheit validierter Tests war es das Ziel dieser Studie herauszufinden, welche Faktoren dabei eine relevante Rolle spielen. Bei der Beurteilung der Fahreignung von Patienten mit Leberzirrhose lag das Augenmerk bisher vornehmlich auf der Diagnostik von OHE und MHE. Diese wurden bereits mit vermehrten Unfallgeschehen bzw. Fahrunsicherheiten in Verbindung gebracht, wobei die alleinige Diagnose noch keinen Rückschluss auf das Fahrvermögen des individuellen Patienten zulässt (39).

In dieser Arbeit wurde daher untersucht, inwiefern der Faktor mangelnde Schlafqualität bzw. exzessive Tagesmüdigkeit die Fahreignung von Patienten mit Leberzirrhose beeinflusst hat und ob diese Merkmale als unabhängige Risikofaktoren neben der HE betrachtet werden können. Studien an OSAS Patienten konnten zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen pathologischen Ergebnissen im ESS Fragebogen und Unfällen durch Einschlafen am Steuer gibt. Ob diese Resultate auch auf Patienten mit Schlafproblemen durch Leberzirrhose übertragbar ist und ob weitere Faktoren eine Rolle spielen, war das Ziel dieser Studie.

Einordnung der Ergebnisse:

Die Zahl der erfassten (retrospektiven) Unfälle war mit 8,1 % (n = 7) niedriger als erwartet, verglichen mit anderen Studien wie beispielweise Bajaj et al. (47). Auch nach der Studie von Kircheis et al. wären höhere Unfallraten zu erwarten gewesen. Auf der Basis von Kircheis et al. hätten etwa 25 % bis 50 % der Probanden fahruntauglich sein müssen (39). Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass in der Kircheis Studie und in der hier vorgestellten Studie unterschiedliche Methoden verwendet wurden. Während bei Kircheis et al. die Evaluation der Fahrtauglichkeit mithilfe eines Fahrlehrers in einer realen Fahrsituation stattgefunden hat, wurde in der hier vorgestellten Studie lediglich gefragt, ob es in der Vergangenheit zu Unfällen kam. In der Evaluation eines Fahrlehrers spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle, abseits eines möglicherweise stattgefundenen Unfalls. Somit sind die Methoden unterschiedlich zu bewerten und lassen Rückschlüsse auf eine mögliche Fahruntauglichkeit oder erhöhtes Unfallrisiko bestenfalls eingeschränkt zu. Auch Bajaj et al. verwandte eine andere Erfassungsmethode. Dort sollten die Probanden anonym Auskunft über ihre Fahrhistorie geben. Neben Unfällen wurden zusätzlich andere Verkehrsvergehen erfasst (47).

Einen Einfluss auf die geringen Unfallzahlen in dieser Studie hatte sicherlich der Studienzeitraum (April 2021 - Oktober 2022), welcher in die Zeit der SARS-CoV 2 Pandemie fällt. In der Zeit von Homeoffice und Lockdowns wurde deutlich weniger Auto gefahren was sich in der gesunkenen Gesamtfahrleistung in Deutschland widerspiegelt (48). Entsprechend reduzierte sich die Zahl der Unfälle mit Personenschaden und lag auch noch Ende 2022 unter dem Vor-Pandemieniveau (49). Ähnliches ist auch für die Zahl der Unfälle ohne Personenschaden anzunehmen.

Die Anzahl der Probanden, bei denen im Rahmen dieser Studie MHE diagnostiziert wurde, war gering ($n = 15$). Zur niedrigeren Inzidenz kann beispielweise die Struktur der Studienkohorte beigetragen haben, denn ein großer Teil der Probanden befand sich im Child-Pugh-Stadium A und B. Das schwerste Stadium C konnte lediglich bei einem Probanden nachgewiesen werden. Es ist deshalb bei einem Großteil der hier untersuchten Probanden davon auszugehen, dass noch ausreichend Stoffwechselfunktion und somit Ammoniakausscheidung vorhanden war. Kognitive und motorische Fähigkeiten sind somit nicht durch hohe Ammoniakspiegel eingeschränkt. Die Zusammensetzung der Kohorte wird ebenfalls Einfluss auch auf das Ergebnis der Schlafqualität gehabt haben. Kumar et al. zeigten, dass die Schlafqualität der Leberzirrhose Patienten mit fortschreitendem Child-Pugh-Stadium abnimmt (25). So kann argumentiert werden, dass die Schlafqualität bei der Mehrzahl der Studienprobanden aufgrund des Child-Pugh-Stadiums noch ausreichend gut war und selten in exzessiver Tagesmüdigkeit oder Unfällen resultierte. Tests mit einer Kohorte, in der alle Child-Pugh-Stadien zu gleichen Anteilen enthalten sind, wären eine interessante Ergänzung zu diesen Ergebnissen.

Schlafqualität und Unfälle:

In dieser Studie wurde schlechte Schlafqualität bei 51,4 % der Teilnehmer nachgewiesen und eine exzessive Tagesmüdigkeit bei 16,7 %. Diese Zahlen entsprechen denen bereits durchgeführter Studien (32, 50). Allerdings wurde nicht näher untersucht, um welche Art von Schlafstörungen es sich handelt, was mögliche Ursachen sind und wie lange diese schon vorliegen. Probanden wurden nur daraufhin untersucht, ob eine Schlafstörung im Sinne eines PSQI > 5 oder ESS ≥ 10 vorliegt und die Mediane und dazugehörige Interquartilsabstände der erreichten Gesamtpunktzahl bestimmt.

Schlafstörungen bei Leberzirrhose wurden bereits in der Vergangenheit qualitativ untersucht und werden unter anderem durch verkürzte Gesamtschlafzeit, höhere Einschlaf latenz und verringerten REM und slow-wave Schlaf charakterisiert (24). Komplikationen der Leberzirrhose können die Schlafqualität abermals mindern. Mabrouk et al. zeigten, dass zum Beispiel bei größeren Aszitesmenge die Inzidenz von OSAS zunimmt im Vergleich zu keinem oder nur geringem Aszites (51). Da in der hier vorgestellten Studie die Probanden mehrheitlich dem Child-Pugh-Stadium A

zugeordnet wurden, welches mit keinen oder geringen Aszites Mengen einhergeht, kann dieses als Ursache der Schlafprobleme eher hintenangestellt werden.

Schlaf bei Patienten mit Leberzirrhose wurde unter anderem von Kumar et al. untersucht, wobei dort mit 44,5 % ein wesentlich höherer Anteil unter Tageshypersomnolenz litt (25). Die Studie ergab, dass neben dem Child-Pugh-Stadium C zahlreiche weitere Faktoren (u.a. MHE; hohes Risiko für OSAS, Diuretika-Einnahme, Depression) den Schlaf der Probanden beeinflussten (25). Der wesentliche höhere Anteil an Probanden mit Child-Pugh-Stadium C in der Kumar et al. Studie könnte dabei eine mögliche Erklärung für den wesentlich höheren Anteil an Tageshypersomnolenz sein.

Der in dieser Studie fehlende Zusammenhang zwischen der Schlafqualität beziehungsweise Tageshypersomnolenz und dem Vorkommen von Unfällen/Unsicherheit steht zudem im Widerspruch zu einer von Arita et al. veröffentlichten Studie. Dort wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen pathologischen ESS Ergebnissen und Autounfällen beobachtet (52). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass bei Arita et al. lediglich Unfälle betrachtet wurden, die durch Schlaf am Steuer verursacht wurden. Die hier vorliegende Studie umfasst hingegen alle Unfälle unabhängig der Ursache. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Studien ist, dass Arita et al. OSAS Patienten untersucht haben während in dieser Studie Leberzirrhose Patienten im Mittelpunkt standen. Die nächtliche Schlafqualität wurde bei den OSAS Patienten in Form eines Polysomnographie Tests erfasst der einmalig durchgeführt wurde. In der hier untersuchten Kohorte wurden beide, die nächtliche Schlafqualität und exzessive Tagesmüdigkeit durch Fragebögen erfasst, die den Zeitraum der vergangenen vier Wochen reflektieren. Aus diesem Grunde erscheinen die Ergebnisse aus der OSAS Studie mit den hier erhobenen Daten allenfalls nur eingeschränkt vergleichbar.

Ein weiterer Grund für den fehlenden Zusammenhang von schlechter Schlafqualität und Unfällen könnte sein, dass die Probanden selbst bei der Entscheidung Auto zu fahren berücksichtigt haben, wie müde sie sich fühlten. Aus dieser Erkenntnis haben sie auf das Autofahren verzichtet oder haben die Fahrzeit möglichst kurz gehalten. Zudem fanden Studien heraus, dass sich Schlaf am Steuer meist ankündigt und Betroffene so in der Lage wären, rechtzeitig eine Pause einzulegen, um Unfälle zu vermeiden (37).

Neben den gesundheitlichen Ursachen, die zu Müdigkeit beim Autofahren führen, gilt es zudem die Ursachen zu identifizieren, die auch bei gesunden Menschen zu Schläfrigkeit und potenziell Unfällen am Steuer führen. Dazu zählen lange monotone Fahrten (z.B. Autobahnfahrten) oder der Tageszeitpunkt (vor allem Heimfahrten nach Nachtschichten). Ferner sind ältere Personen oft anfällig für Schläfrigkeit am Nachmittag (37).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aufgrund der aktuellen Studienlage der genaue Einfluss der Müdigkeit durch Leberzirrhose auf Unfälle/Unsicherheit noch weiteruntersucht werden sollte. Bisherige Studien weisen große Unterschiede im Patientenkollektiv und in der Methodik auf, was Vergleiche nur eingeschränkt zulässt. Es wurde in dieser Studie nicht hinterfragt, ob die Müdigkeit der hier getesteten Probanden wirklich ausschließlich auf die Leberzirrhose zurückzuführen ist oder ob andere Variablen, die ebenfalls den Schlaf beeinflussen. Es wäre in zukünftigen Studien noch zu fragen, ob andere Faktoren, die den Schlaf beeinflussen, eine Rolle spielen könnten.

Leberzirrhose, MHE und Unfälle:

Neben der mangelnden Schlafqualität konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leberzirrhose oder MHE und Unfällen/Unsicherheit nachgewiesen werden. Die hier vorgestellten Ergebnisse werden durch eine amerikanische Studie von Srivastava et al. unterstützt, welche bei ähnlich strukturierter Studienkohorte (ambulante Patienten mit stabiler Leberzirrhose, vorwiegend im Child-Pugh-Stadium A) zu dem Ergebnis kam, dass diese Patienten keine Einschränkung der Fahrfähigkeit aufweisen (53). Eine Studie von Wein et al., die ebenfalls Leberzirrhose Patienten ohne OHE auf ihre Fahrfähigkeit mithilfe eines realen Fahrtests untersucht hat, kam hingegen zu dem Ergebnis, dass die Fahrfähigkeit bei MHE eingeschränkt sein kann aber nicht muss.

Die Fahrtests bei Wein et al. wurden in Begleitung eines Fahrlehrers durchgeführt. Fahrunsicherheiten und ein Eingreifen durch den Fahrlehrer zur Verhinderung eines Unfalls kamen bei Zirrhose Patienten mit MHE signifikant häufiger vor (40). Allerdings umfasst die Studienkohorte keine ambulanten Patienten, sondern solche, die sich in Rehabilitation befanden. Es ist folglich davon auszugehen, dass der Gesundheitszustand der Wein et al. Kohorte im Durchschnitt schlechter war als bei der von Srivastava et al. und der hier vorgestellten Studie.

Im Widerspruch zu den hier vorgestellten Zahlen weist die Studie von Kircheis et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen MHE und OHE Patienten einerseits und Fahrfehlern sowie Unsicherheiten andererseits auf. Zu den beobachteten Unsicherheiten zählen zum Beispiel Probleme beim Halten der Spur, verminderter Bremsgebrauch, verlängerte Reaktionszeit oder geringerer Stresstoleranz im Vergleich zu der Kontrollgruppe und Leberzirrhose Patienten ohne HE (39). Der Studienkohorte der Autoren konnte leider nicht die Verteilung auf die verschiedenen Child-Pugh-Stadien entnommen werden. Ein Einfluss auf die Ergebnisse aufgrund der Zusammensetzung der Probanden kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es ist anzumerken, dass in der Kircheis et al. Studie Patienten, die zum Studienzeitpunkt eine OHE aufwiesen, zugelassen wurden. Sowohl in der hier vorliegenden Studie als auch in der von Bajaj et al. wurden solche Patienten ausgeschlossen. Eine OHE Episode in der Vergangenheit war jedoch kein Ausschlussgrund (39, 47).

Bajaj et al. konnte sogar einen Zusammenhang zwischen Leberzirrhose ohne MHE und dem vermehrten Auftreten von Fahrfehlern und Verkehrsdelikten nachweisen (47). Diese lag bei zusätzlicher MHE Diagnose nochmals höher als bei alleiniger Leberzirrhose. MHE konnte als starker Prädiktor für das Verkehrsdelikte identifiziert werden.

Es ist hervorzuheben, dass die Patienten in der hier vorgestellten Studie lediglich nach Verkehrsunfällen befragt wurden. Das kann die Frage nach der Fahrtauglichkeit oder Fahruntauglichkeit jedoch nicht beantworten. Das Vorkommen eines Unfalls bedeutet nicht automatisch, dass eine Person fahrtauglich ist. Umgekehrt garantiert auch die Abwesenheit von Unfällen nicht automatisch eine Fahrtauglichkeit. So kommt auch Kircheis et al. zu dem Ergebnis, dass MHE zwar vermehrt mit Fahrungenauigkeiten assoziiert ist, aber dass die Diagnose allein nicht genügt, um Patienten die Fahrtauglichkeit abzusprechen (39).

Bei der Einschätzung der Ergebnisse sollte auch die Dauer des Fahrttests berücksichtigt werden. So zeigte eine Studie, dass Patienten mit MHE oder einer erst kurz zurückliegende OHE Episode sich nach dem Autofahren signifikant öfter erschöpft fühlten als die Probanden der Kontrollgruppe (54). Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten bei einer kurzen Fahrt, wie bei der Studie hier simuliert, Fehler machen, ist geringer als im Vergleich zu längeren Fahrten.

Das könnte zu dem Schluss führen, dass es Patienten mit fraglicher Fahrtauglichkeit geraten werden sollte, wenn überhaupt, nur kurze Strecken mit dem Auto zurückzulegen. Weitere Studien zu dieser Thematik sind zu empfehlen.

Selbsteinschätzung und Unfälle:

Die Selbsteinschätzung der eigenen Fahrtauglichkeit war das einzige Merkmal, dass in dieser Studie nach multivariabler Analyse signifikant mit dem Auftreten von Unfall/Unsicherheit in Verbindung gebracht werden konnte. Je schlechter die Bewertung der eigenen Fahrfähigkeit, desto eher kam es in der Vergangenheit zu Unfällen/Unsicherheit. Es scheint naheliegend, dass Personen, die ihre eigene Fahrfähigkeit gering einschätzen, eher dazu geneigt sind auf das Autofahren zu verzichten. Umgekehrt würden Personen, die ihre eigene Fahrtauglichkeit nicht anzweifeln, keinen Grund dafür sehen, ihr Fahrverhalten zu ändern oder das Autofahren einzustellen.

Bajaj et al. haben sich ebenfalls mit dem Thema der Selbsteinschätzung auseinandergesetzt, kamen aber zu einem anderen Ergebnis. Sie wiesen unter Verwendung des Driver Behaviour Questionnaire (DBQ) nach, dass Patienten mit Leberzirrhose bei der Selbsteinschätzung über signifikant weniger auffälliges Fahrverhalten berichteten als die Kontrollgruppe, gleichzeitig aber mehr Unfälle und auffälliges Fahrverhalten vorwiesen. Innerhalb der Gruppe mit Leberzirrhose gaben die Probanden, welche zugleich unter einer MHE litten, am häufigsten abweichendes Fahrverhalten an (47). Ob es eine Korrelation zwischen der Selbsteinschätzung auf der Basis der DBQ Ergebnisse und tatsächlichen Unfällen, ähnlich wie in der hier vorgestellten Arbeit, gab, konnte der Arbeit jedoch nicht entnommen werden.

Gestützt wird dies durch weitere Studien von Bajaj et al. und Kircheis et al. die zu ähnlichen Ergebnissen mithilfe von Fahrsimulationen sowie der Eigen- und Fremdbewertung der Fahrtauglichkeit kamen (39, 55). Während Bajaj et al. erneut den DBQ Fragebogen verwendeten, hat Kircheis et al. einen selbst entwickelten Fragebogen zur Selbsteinschätzung verwendet. Die unterschiedlichen Erhebungsmethoden zur Selbsteinschätzung sind beim Vergleich dieser Studien zu berücksichtigen. In der hier vorgestellten Studie wurden die Probanden dazu aufgefordert zur Selbsteinschätzung einen Wert auf einer Likert Skala zwischen null und zehn anzugeben. Im Vergleich dazu enthält der DBQ eine detaillierte Fragestellung über definierte Fahrsituationen. In einer weiteren Studie beobachteten

Lauridsen et al., dass die subjektive Einschätzung der eigenen Fahrfähigkeit besser wurde, nachdem die Probanden eine Fahrsimulation absolviert hatten (38).

Während die hier besprochenen Studien die Ergebnisse der Selbsteinschätzung ausschließlich numerisch darstellen, wäre es wünschenswert, darüber hinaus die inhaltlichen Faktoren zu analysieren, welche die Selbsteinschätzung beeinflussen. Eine essenzielle Frage wäre beispielsweise nach den Gründen, die dazu führten, dass die Probanden sich entweder schlecht einschätzten oder die zur Einstellung des Autofahrens geführt haben. Eine Ursache der schlechten Selbsteinschätzung könnte möglicherweise sein, dass die betroffenen Probanden bereits vor Beginn des Studienzeitraums in Unfälle verwickelt waren, was dazu führte, dass jene Personen das Autofahren aufgaben. Vielleicht haben aber auch kein direkter Unfall, sondern eine „Fast-Unfall“-Situation oder gesundheitliche Einschränkungen dazu beigetragen.

Die Antworten der Probanden in dieser Studie lassen sich abseits der allgemeinen Begründung „Unsicherheit“, in zwei Kategorien einordnen: Komorbiditäten (u.a. neurologisch, ophthalmologisch, HE Episoden, orthopädisch) und auf Anraten anderer Personen (Familie, Ärzte). Letzteres kann womöglich als Hinweis interpretiert werden, dass die Person ihre eigene Fahrfähigkeit doch überschätzen und ohne die externen Einwände noch Auto fahren würde.

Eine Studie aus Kalifornien hat sich bereits näher mit den Gründen für die freiwillige Aufgabe des Autofahrens beschäftigt. Die meistgenannten Gründe waren dabei das Alter (19,4 %) und der Gesundheitszustand („medical condition“) (41 %). Ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang bestand jedoch nur zwischen dem Alter, der letzten durchschnittlich gefahrenen Fahrstrecke. Die Zahl der Erkrankungen stand in umgekehrtem Verhältnis zur Einstellung des Autofahrens. Obwohl medizinische Gründe als häufigster Grund genannt wurden, wiesen jene Patienten, die das Fahren tatsächlich eingestellt haben, weniger Komorbiditäten auf als solche die noch Auto fahren (56). Es konnten jedoch keine entsprechenden deutschen oder europäischen Studien zu diesem Thema gefunden werden, die unter Umständen zu ähnlichen Ergebnissen gekommen sind.

Bei der Erhebung von Selbsteinschätzungsdaten wurde abschließend das Konzept der sozialen Erwünschtheit zu betrachten. Für viele Patienten ist es schwer sich einzugestehen, nicht mehr in der Lage zu sein, den Alltag wie bisher bewältigen zu können, da die gesundheitlichen Einschränkungen durch ein mögliches Fahrverbot für das Umfeld sichtbar werden. Besonders schwerwiegend ist es, wenn der Patient noch

berufstätig und auf das Auto angewiesen ist. Das kann einen großen Einschnitt in das Alltagsleben bedeuten, da die Mobilität und Alltagsfunktion erheblich eingeschränkt sind. Eine wahrheitsgemäße Antwort des Patienten kann unter diesen Umständen nicht unbedingt erwartet werden.

Möglicherweise können bei der Beantwortung dieser Frage auch Persönlichkeitsmerkmale eine Rolle spielen. So werden selbstbewusste Patienten sich vermutlich besser einschätzen als verunsicherte Personen. Außerdem spielen bei Selbsteinschätzung auch Vorerkrankungen und die allgemeine Gebrechlichkeit eine Rolle, wie im folgenden Abschnitt weiter ausgeführt wird.

Reaktionsvermögen, Schlaf und Fahrtauglichkeit:

In der hier vorgestellten Studie konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen Schlafqualität bzw. Tageshypersomnolenz und der Reaktionszeit im VR Fahrtstest nachgewiesen werden.

Die Studie von Kircheis et al. fand zwar heraus, dass Patienten mit MHE und OHE eine verlängerte Reaktionszeit in Computertests hatten, jedoch wurde dabei die Schlafqualität nicht näher betrachtet. Die Defizite der MHE Probanden lagen im Bereich Aufmerksamkeit, während im Vergleich dazu die Defizite der Probanden mit OHE die Kognition sowie verlängerter Reaktionszeit betrafen. Die Studie kam letztendlich zu dem Schluss, dass die Bestimmung der Reaktionszeit, in Kombination mit weiteren computerbasierten Tests, die tatsächliche Fahrfähigkeit nicht verlässlich voraussagen kann (39).

Inwiefern die Bestimmung der Reaktionszeit an sich dabei behilflich ist, die Fahrtauglichkeit einzuschätzen ist fraglich. Sicheres Autofahren besteht aus einem komplexen Zusammenspiel vieler verschiedener Fähigkeiten von denen gutes Reaktionsvermögen nur einen Teil abbildet. Die Resultate aus solchen Reaktionstests können somit nur als Hinweis auf eine mögliche Fahrtauglichkeit dienen, diese aber nicht pauschal attestieren.

Ähnlich verhält es sich bei den psychometrischen Tests zur Diagnostik von MHE. Diese bilden ebenfalls nur einen Teil der erforderlichen Fähigkeiten zum Autofahren ab und lassen somit keinen sicheren Rückschluss auf die Fahrfähigkeit zu (39).

Fahrsimulationen, bei denen die Komplexität der erforderlichen Fähigkeiten des Fahrens am umfänglichsten getestet werden, scheinen, neben einer Evaluation durch einen Fahrlehrer, bisher die verlässlichste Methode zu sein, die Fahrtauglichkeit zu

überprüfen. Diese Verfahren sind sehr aufwendig und dadurch für den klinischen Alltag eher ungeeignet. Abhilfe könnten Tests leisten, welche die erforderlichen Kompetenzen umfangreicher aber mit weniger Aufwand im klinischen Alltag prüfen. Ein möglicher Weg wären digitale Selbsttests, wie sie bereits online angeboten werden (57).

Weitere Risikofaktoren und Unfälle:

Bei kritischer Betrachtung der Ergebnisse gilt es zudem Komorbiditäten und deren Einfluss einzuschätzen. Zum einen identifizierten bereits Kumar et al. neben dem Child-Pugh-Stadium und MHE weitere Risikofaktoren für schlechten Schlaf bei Leberzirrhose Patienten. Dazu zählen ein intermediate oder später Chronotyp, hohes Risiko für OSAS, die Einnahme von diuretischen Medikamenten, schwere Depressionen und eine generalisierte Angststörung (25). Zum anderen weisen Patienten mit OSAS häufig noch weitere Komorbiditäten wie dem metabolischen Syndrom auf (58).

Sollten bei einem Patienten also zusätzliche Komorbiditäten neben der Leberzirrhose vorliegen, ist es schwer möglich, die Ursachen der Müdigkeit allein auf die Leberzirrhose zurückzuführen.

Neben dem Einfluss auf den Schlaf wirken sich Komorbiditäten auch auf die Fahrfähigkeit aus. Marshall et al. fanden in ihrer Review Anhaltspunkte dafür, dass Fahrer mit chronischen Krankheiten eher dazu neigen, das Autofahren zu vermeiden oder gänzlich einzustellen (59). So zeigen die hier vorgestellten Ergebnisse, dass einige Probanden das Autofahren bereits aus gesundheitlichen Gründen eingestellt haben, ohne dass diese Gründe einen direkten Bezug zur Leberzirrhose haben.

Es kommt dabei nicht nur auf die Diagnose und Anzahl der Komorbiditäten an, sondern auch auf ihre Schwere (59). Im Hinblick auf die Leberzirrhose selbst zeigt sich, dass frühere HE Episoden bei der Beurteilung der Fahrtüchtigkeit eine Rolle spielen können. Eine OHE Episode hängt nachweislich mit persistierenden und kumulativen Defiziten in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, Reaktionshemmung und Lernen zusammen (21). Alles sind Fähigkeiten, die beim sicheren Führen eines Fahrzeugs vorhanden sein sollten. Es konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass Probanden mit erst kürzlich überstandener OHE Episode trotz erfolgreicher Therapie ähnliche Einschränkungen sowohl bei psychometrischen als auch bei Fahr Simulator-Tests aufwiesen wie unbehandelte MHE Patienten (54).

Zusätzlich kann auch die Therapie der Komorbiditäten Einfluss auf den Schlaf oder das Unfallrisiko haben. Im Rahmen eines systematischen Reviews konnten 15 Medikamente identifiziert werden, die mit einem erhöhten Unfallrisiko in Verbindung stehen (60). Dazu gehören unter anderem Medikamente die rezeptfrei in Apotheken erhältlich sind und eine ähnliche Wirkung auf das Autofahren zeigen wie der Konsum von Alkohol (61).

Dies wäre ein wichtiger Ausgangspunkt für weitere Studien, da eine Vielzahl der Studienprobanden Komorbiditäten und regelmäßige Medikamenteneinnahme vorwies. Dabei sollten nicht nur einzelne Medikamente oder Medikamentengruppen betrachtet werden, sondern auch mögliche Effekte von Polypharmazie auf Schlaf und Fahrtauglichkeit.

Limitationen:

Diese Untersuchung weist Limitationen auf. Dazu zählt zum einem die niedrige Fallzahl an Unfällen und niedrige MHE-Inzidenz in der Studienpopulation. Geringere Fallzahlen erhöhen statistisch die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive oder falsch negative Werte, da zufällige Abweichungen (zum Beispiel Messfehler oder „Tagesform“) nicht durch entsprechende Fallzahlen ausgeglichen werden.

Auch ist die Methodik zur Erfassung der Schlafqualität kritisch zu betrachten. Bei den beiden Fragebögen handelt es sich lediglich um eine subjektive Bewertung durch den Probanden selbst. Andere Methoden wie beispielsweise eine Polysomnographie wären objektiver und könnten die Schlafstörungen genauer charakterisieren. Aufgrund des Zeitaufwandes ist die Anwendung dieser Methode in Studien oft schwer umsetzbar. Ein möglicher neuer Ansatzpunkt um Schlafqualität detaillierter zu dokumentieren wäre die Verwendung von Smartwatches oder Fitnesstrackern wie in der Studie Badal et al. (62). Es wurden detaillierte Informationen zu dem Schlafverhalten inklusive einzelner Schlafphasen über einen längeren Zeitraum erhoben, ohne dass der Schlaf der Probanden durch ungewöhnliche Situationen, wie in einem Schlaflabor, beeinflusst wurde.

Der erstellte Fragebogen zur Erfassung von Unfällen oder Verkehrsvergehen kann ebenfalls kritisch betrachtet werden. Dabei handelte es sich um Vorfälle, die lediglich auf eine mögliche Fahruntüchtigkeit hindeuteten, aber auch bei zweifelsfrei fahrtüchtigen Personen auftreten konnten. Zudem handelt es sich hier, wie bei den Schlafragebögen, um eine subjektive Bewertung, die nicht auf Korrektheit geprüft

werden kann. Zudem gilt es zu evaluieren, inwiefern der neu entwickelte VR Fahrtst valide Rückschlüsse zulässt und welche Limitationen diese Testmethode an sich aufweist.

Der PHES Test zur Diagnostik der MHE weist ebenfalls Limitationen auf. Bisher gibt es noch keinen Test, der sich als Goldstandard zur MHE Diagnostik etabliert hat. Psychometrische Tests sind zur Diagnostik zwar weit verbreitet, unterscheiden sich aber je nach Land oder Klinik in der Zusammensetzung der einzelnen Subtests. Besonders interessant ist dabei, dass unterschiedliche Tests zur Diagnostik der MHE unterschiedlich stark mit dem Auftreten von Unfällen oder Verkehrsvergehen assoziiert scheinen (63). Sollten diese Ergebnisse durch weitere Studien gestützt werden, gilt es zu überlegen, die Testbatterie für die MHE Diagnostik so anzupassen, dass verlässliche Rückschlüsse auf Risiken beim Autofahren möglich sind.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Selbsteinschätzung von zahlreichen Faktoren abhängig ist und es verschiedenste Möglichkeiten gibt diese zu erheben. Da es in dieser Studie jedoch signifikant mit Unfällen/Unsicherheit assoziiert ist, wäre es sinnvoll dieses Thema zukünftig weiter zu erforschen. Zudem wäre es durch gezielte Fragen im Gespräch mit dem Patienten leicht in den klinischen Alltag zu integrieren.

Fazit:

In dieser Arbeit konnte weder ein Zusammenhang zwischen Schlafqualität und Unfällen oder einer verlängerten Reaktionszeit nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass der Faktor Schlafqualität bei Patienten mit Leberzirrhose nicht als Risiko für Unfälle angesehen werden kann. Inwiefern dies Rückschlüsse auf die Fahrtauglichkeit jedes einzelnen Patienten zulässt ist weiterhin fraglich.

Die Diskussion zeigt, dass eine verlässliche Einschätzung der Fahrtauglichkeit sich als schwierig erweist. Fahrtauglichkeit umfasst viele zum Teil komplexe Fähigkeiten, die wiederum von Patientenseite aus auf vielseitige Art und Weise (Schlafqualität, Komorbiditäten, Krankheitsschwere oder Medikamente) beeinflusst werden. Pauschale Urteile oder eine Übervorsichtigkeit, die zur Verhängung von Fahrverboten führen, sind mit Vorsicht zu betrachten, da es für einen Patienten weitreichende Konsequenzen haben kann. Eine mögliche Herangehensweise ist die Patienten auf verschiedene Risikofaktoren zu testen und darüber aufzuklären. Diese Faktoren gilt es bestmöglich zu behandeln und gegebenenfalls ergänzende Tests zu initiieren, um eine bessere Einschätzung über die Fahrtauglichkeit zu erlangen. Dabei sollte sowohl der

Patient als auch dessen Umfeld involviert werden, um zu einer gemeinsamen Entscheidung zu kommen, die vom Patienten mitgetragen wird.

6 Zusammenfassung

Leberzirrhose hat nachweislich einen negativen Einfluss auf die Schlafqualität von betroffenen Patienten (24). Das Ausmaß dieser korreliert sowohl mit der Schwere des Krankheitsbildes (Child-Pugh-Stadien) als auch mit dem Auftreten von overter (OHE) und coverter hepatischer Enzephalopathie (CHE) (25). Der Einfluss von OHE und CHE auf das Fahrvermögen von Patienten wurde bereits in Studien untersucht, ohne aber den Einfluss der Schlafqualität dabei näher zu analysieren. Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob die verminderte Schlafqualität bei Leberzirrhose Patienten Einfluss auf die Fahrtauglichkeit in Form von Unfällen oder verminderter Reaktionsfähigkeit hat. Zu diesem Zweck wurden 112 ambulante Patienten mit Leberzirrhose der Uniklinik Mainz rekrutiert. Die Schlafqualität der Probanden wurde mithilfe des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und Epworth Sleepiness Scale (ESS) Fragebögen erfasst. Anschließend wurden die Probanden mithilfe des Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) Test auf minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) untersucht. In einem weiteren Fragebogen wurde erfasst, ob und wie viele Autounfälle und Verkehrsvergehen sie in den vergangenen zwölf Monaten hatten. Abschließend wurde das Reaktionsvermögen im Rahmen eines Virtual Reality (VR) Fahrtstest untersucht. Nach sechs Monaten wurden die Probanden erneut nach Unfällen oder anderen Verkehrsvergehen seit der Studienteilnahme befragt.

Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 60 Jahre. 65 % der Teilnehmenden war männlich. 51,9 % hatten ein pathologisches PSQI Ergebnis, 17,4 % litten unter Tageshypersomnolenz und 14 % wiesen eine MHE auf. 18,8 % der Probanden berichteten entweder über einen Unfall im vergangenen Jahr oder hatten bereits das Autofahren aufgrund von Unsicherheit eingestellt.

In der statistischen Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schlafqualität oder Tageshypersomnolenz und dem Auftreten von Unfällen oder dem Einstellen des Autofahrens festgestellt werden. Gleiches gilt für das Vorliegen einer MHE und dem Auftreten von Unfällen oder dem Aufgeben des Autofahrens.

Ebenfalls konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Schlafqualität bzw. Tageshypersomnolenz und einer verlängerten Reaktionszeit nachgewiesen werden.

Nach multivariabler Analyse hatte allein die Selbsteinschätzung einen signifikanten Einfluss auf Unfälle oder Fahrverzicht aufgrund von Unsicherheit.

Auch ohne nachgewiesenen Zusammenhang von Schlafqualität bei Patienten mit Leberzirrhose und dem Auftreten von Unfällen/Verzicht des Autofahrens sollte die Thematik weitergehend untersucht werden. Neue Forschungsmethoden oder -perspektiven könnten weitere Erkenntnisse und Forschungsansätze liefern, um den komplexen Zusammenhang zwischen Schlaf und Leberzirrhose besser zu verstehen.

7 Literaturverzeichnis

1. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1757-63.
2. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, et al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2008;47(2):596-604.
3. Ridola L, Riggio O, Gioia S, Nardelli S. Minimal hepatic encephalopathy and sleep disorders in patients with cirrhosis: Which comes first? *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(3):111-2.
4. Formentin C et al. . Psychomotor Vigilanz Test. *Journal of Hepatology.* 2020.
5. Beckh K. *Gastroenterologie compact, Alles für Klinik und Praxis.* 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
6. Amboss GmbH B, Deutschland. *Lebersegmente (nach Couinaud).* Berlin: Amboss GmbH; 2022.
7. Holstege A, Pausch J, Rösch W. *Innere Medizin.* In: Arasteh K, editor. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 595-688.
8. Amboss GmbH B, Deutschland. *Schematische Darstellung der Lebereinheiten.* Berlin: Amboss GmbH; 2022.
9. Margraf J. *Spezielle Pathologie.* München: Elsevier GmbH; 2016.
10. Holstege A, Pausch J, Rösch W. *Innere Medizin.* In: Arasteh K, editor. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 621-5.
11. Herold G. *Innere Medizin 2022.* Köln: Herold, G; 2022.
12. Karow T. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Köln2019.
13. Aehling N, Rose S, Rosien U, Berg T. *Facharztwissen: Gastroenterologie und Hepatologie.* In: Rosien U, Berg T, Layer P, editors. 2nd ed. Hamburg: Elsevier; 2021.
14. Kluwe J, Zipprich A. *Portale Hypertension und Varizen. Der Gastroenterologe.* 2021;3(16/17):149-59.
15. Ferstl PG, Schulz, M., Trebicka, J. *Akute Dekompensation und akut-auf-chronisches Leberversagen. Neues zu den Verlaufsformen der dekompenzierten Leberzirrhose. Der Gastroenterologe.* 2021;3(16/17):179-85.
16. Gerbes AL, Labenz J, Appendodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülbart V, et al. <Langfassung Leitlinie_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf> 2018

[Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017l_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf.

17. Aehling N, Carstensen J, Rose S, Berg T. Facharztwissen: Gastroenterologie und Hepatologie. In: Rosien U, Berg T, Layer P, editors. 2nd ed. Hamburg: Elsevier; 2021.
18. Koop H. Gastroenterologie compact, Alles für Klinik und Praxis. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
19. Kluge MD, M; Tacke, F. Hepatische Enzephalopathie und Sarkopenie: pathogenetische Bedeutung und therapeutische Implikationen von Ammoniak. *Der Gastroenterologe*. 2021;3(16):160-71.
20. 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.
21. Bajaj JS, C.M. S, Heumann DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of Cognitive Impairment After Resolution of Overt Hepatic Encephalopathy.
22. Amboss GmbH B, Deutschland, . Leberzirrhose, Hepatische Enzephalopathie o.J. [Available from: <https://next.amboss.com/de/article/PS0W-2?q=hepatische+enzephalopathie#Zf95327044731dd268735b06bcf949964>.
23. Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2019;33(1):24-36.
24. Marjot T, Ray D, Williams F, Tomlinson JW, Armstrong MJ. Sleep and liver disease: a bidirectional relationship. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(10).
25. Kumar M, Kainth S, Kumar S, Bhardwaj A, Kumaraggarwal H, Maiwall R, et al. Prevalence of and Factors Associated with Sleep-Wake Abnormalities in Patients with Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020.
26. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Leitlinie der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022;60(9).
27. Shah NM, Malhotra AM, Kaltsakas G. Sleep disorder in patients with chronic liver disease: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 2):S248-s60.

28. Bersagliere A, Raduazzo ID, Schiff S, Gatta A, Merkel C, Amodio P, et al. Ammonia-related changes in cerebral electrogenesis in healthy subjects and patients with cirrhosis. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(3):492-6.
29. 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. 2017;2022(31.08.2022).
30. Wiltfang J, Nolte W, von Heppe J, Bahn E, Pilz J, Hajak G, et al. Sleep disorders and portal-systemic encephalopathy following transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt in patients with liver cirrhosis. Relation to plasma tryptophan. *Adv Exp Med Biol.* 1999;467:169-76.
31. Balakrishnan M, Falker C, Conley S, Ciarleglio M, Deng Y, Redeker NS, et al. Sleep Disturbance Is Associated With the Presence of Portosystemic Collaterals in Patients With Compensated Cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2021;5(3):491-501.
32. 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. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):249-59.
33. Saleem S. Risk assessment of road traffic accidents related to sleepiness during driving: a systematic review. *East Mediterr Health J.* 2022;28(9):695-700.
34. Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:151-61.
35. Bonsignore MR, Randerath W, Schiza S, Verbraecken J, Elliott MW, Riha R, et al. European Respiratory Society statement on sleep apnoea, sleepiness and driving risk. *Eur Respir J.* 2021;57(2).
36. Lowrie J, Brownlow H. The impact of sleep deprivation and alcohol on driving: a comparative study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):980.
37. Horne J, Reyner L. Vehicle accidents related to sleep: a review. *Occup Environ Med.* 1999;56(5):289-94.
38. Lauridsen MM, Thacker LR, White MB, Unser A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. In Patients With Cirrhosis, Driving Simulator Performance Is Associated With Real-life Driving. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(5):747-52.
39. 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.

40. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004;39(3):739-45.
41. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
42. Doneh B. Epworth Sleepiness Scale. *Occupational Medicine*. 2015;65(6):508-.
43. Scharf MT. Reliability and Efficacy of the Epworth Sleepiness Scale: Is There Still a Place for It? *Nat Sci Sleep*. 2022;14:2151-6.
44. Luo M, Ma P, Li L, Cao WK. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: From paper-and-pencil to computer-aided assessment. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(5):398-407.
45. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34(5):768-73.
46. Shivani AP, Seema S, Asif R, Vaibhav D, Prarthi S. PHES: RELIABLE, BED SIDE DIAGNOSTIC TOOL IN IDENTIFICATION OF MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY 2018 [updated 10.05.2023. Available from: https://www.researchgate.net/publication/328045031_PHES_RELIABLE_BED_SIDE_DIAGNOSTIC_TOOL_IN_IDENTIFICATION_OF_MINIMAL_HEPATIC_ENCEPHALOPATHY.
47. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):1903-9.
48. Kraftfahrt-Bundesamt. Inländerfahrleistung, Entwicklungen der Fahrleistungen nach Fahrzeugarten 2023 [Available from: https://www.kba.de/DE/Statistik/Kraftverkehr/VerkehrKilometer/vk_inlaenderfahrleistung/2022/2022_vk_kurzbericht.html?nn=3517388&fromStatistic=3517388&yearFilter=2022&fromStatistic=3517388&yearFilter=2022.
49. Statistisches Bundesamt (Destatis). Kalender der Verkehrsunfälle, PKW Unfälle mit Personenschaden 2023 [Available from: <https://service.destatis.de/DE/verkehrsunfallkalender/>.
50. 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.

51. Mabrouk AA, Nooh MA, Azab NY, Elmahallawy II, Elshenawy RHM. Sleep pattern changes in patients with liver cirrhosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;vol. 61, no. 4.
52. Arita A, Sasanabe R, Hasegawa R, Nomura A, Hori R, Mano M, et al. Risk factors for automobile accidents caused by falling asleep while driving in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1229-34.
53. Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, Rademaker AW, Blei AT. Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol*. 1994;21(6):1023-8.
54. Bajaj JS, Hafeezullah M, Zadornova Y, Martin E, Schubert CM, Gibson DP, et al. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):898-905.
55. Bajaj JS, Saeian K, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Hammeke TA. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1135-9; quiz 065.
56. Dellinger AM, Sehgal M, Sleet DA, Barrett-Connor E. Driving cessation: what older former drivers tell us. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(4):431-5.
57. e.V. LN-W. Fahrtüchtigkeit überprüfen.
Im Alter unfallfrei unterwegs o.J. [Available from:
<https://daten.dvr.de/html/programme/aeltere-menschen/selbsttest/index.php>.
58. Sasanabe R, Banno K, Otake K, Hasegawa R, Usui K, Morita M, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2006;29(5):315-22.
59. Marshall SC, Man-Son-Hing M. Multiple chronic medical conditions and associated driving risk: a systematic review. *Traffic Inj Prev*. 2011;12(2):142-8.
60. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. *Accid Anal Prev*. 2016;96:255-70.
61. Ramaekers JG, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(4):363-9.
62. Badal BD, Bajaj JS. Whoop there it is: decoding sleep, cirrhosis, and HE. *Hepatol Commun*. 2023;7(3):e0071.

63. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology*. 2009;50(4):1175-83.

8 Anhangsverzeichnis

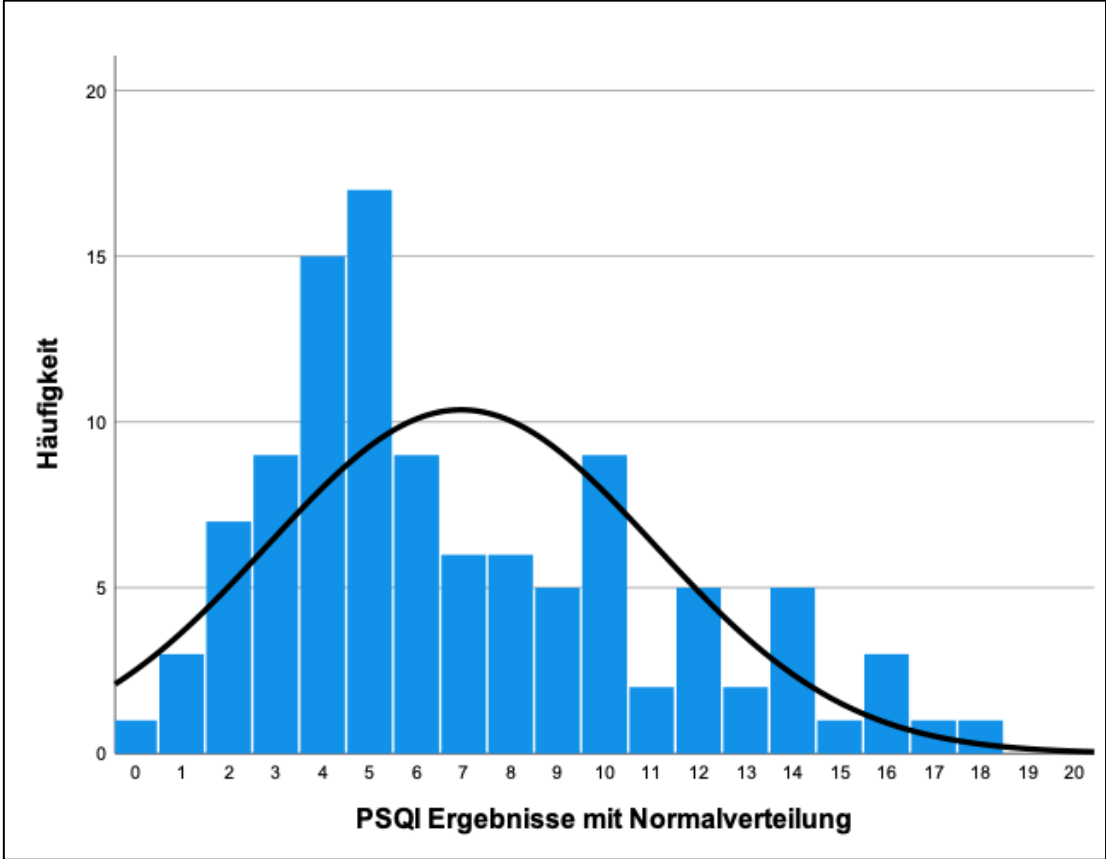
Anhang 1: Strukturierter Fragebogen	61
Anhang 2: PSQI Ergebnisse mit Normalverteilung.....	62
Anhang 3: ESS Ergebnisse mit Normalverteilung	63
Anhang 4: PSQI und ESS Ergebnisse in Bezug auf Unfälle/Unsicherheit, MHE, TRT und PHES.....	63
Anhang 5: Ergebnisübersicht in Bezug auf den Faktor Unfall/Unsicherheit	64

Anhang 1: Strukturierter Fragebogen

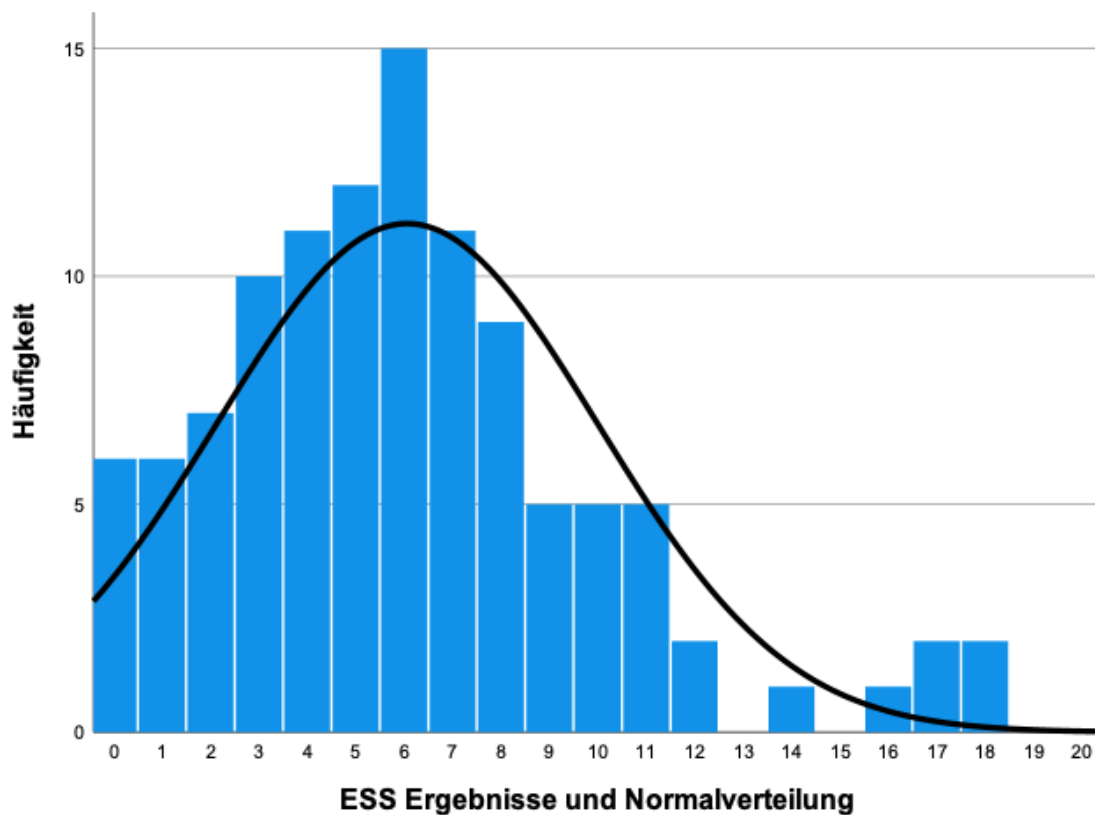
Größe und Gewicht	cm	kg
Partnerschaft	Ja () Nein ()	
Kinder	Ja () Nein ()	
Jahre Schule und Ausbildung		
Beruf		
Aktuell arbeitend/Rentner/ arbeitslos?		
Alkoholkonsum	Ja ()	Nein () Ehemals ()
Raucher	Ja () Nein ()	
Fährt Auto?	Ja () Nein ()	
	Fahrstrecke pro Jahr: Hauptfahrstrecke (Stadt, Land, Autobahn) Führt zur Arbeit? Falls nein: warum nicht?	
Verkehrsunfälle im letzten Jahr	Ja () Nein (), wenn ja, wieviele Monate her: Art des Verkehrsunfalls:	
Strafzettel (Geschwindigkeit, Rote Ampel/Schild)		
Stürze im letzten Jahr	Ja () Nein (), wenn ja, wieviele Monate her: Konsequenz des Sturzes:	
Fahradunfälle	Ja () Nein ()	
Selbsteinschätzung Fahrtauglichkeit (VAG 1-10)		
Selbsteinschätzung Reaktionsfähigkeit (VAG 1-10)		

b.B. Anamnese LCI: ED, Grunderkrankung, Child, Aszites + SBP + HRS + oHE + Pfortaderthrombose (aktuell/Vorgeschichte), Varizengrad, Lactulosebehandlung, Nebendiagnosen, Dauermedikation

Anhang 2: PSQI Ergebnisse mit Normalverteilung



Anhang 3: ESS Ergebnisse mit Normalverteilung



Anhang 4: PSQI und ESS Ergebnisse in Bezug auf Unfälle/Unsicherheit, MHE, TRT und PHES

	PSQI ≤ 5 (M/SD)	PSQI ≥ 6 (M/SD)	ESS <10 (M/SD)	ESS ≥ 10 (M/SD)
n/%	51 (48,1 %)	55 (51,9 %)	90 (82,6 %)	19 (17,4 %)
MHE (n/%)	8 (16 %)	6 (10,9 %)	11 (12,4 %)	3 (15,8 %)
Unfall/ Unsicherheit (n/%)	9 (17,6 %)	11 (20 %)	18 (20 %)	3 (15,8 %)
TRT (s) (M/SD)	5,32 / 1,14	5,42 / 1,36	5,41 / 1,29	5,14 / 0,99
Fahrrad (s) (M/SD)	0,72 / 0,18	0,72 / 0,19	0,71 / 0,19	0,73 / 0,15
Vogel (s) (M/SD)	1,73 / 0,42	1,68 / 0,46	1,73 / 0,45	1,62 / 0,37
Hund (s) (M/SD)	0,85 / 0,25	0,85 / 0,18	0,85 / 0,23	0,84 / 0,13
Kind (s) (M/SD)	0,76 / 0,27	0,83 / 0,55	0,83 / 0,55	0,71 / 0,19

Drohne (s) (M/SD)	1,26 / 0,41	1,35 / 0,45	1,35 / 0,45	1,24 / 0,44
PSE Gesamt	-0,65 / 3,43	-0,91 / 3,57	-0,85 / 3,35	-0,89 / 4,24
DST	-0,51 / 1,07	-0,49 / 1,03	-0,55 / 1,01	-0,33 / 1,14
NCTA	0,14 / 0,83	0,07 / 1,17	0,08 / 1,02	0,11 / 0,96
NCTB	0,25 / 0,74	0,04 / 0,72	0,17 / 0,71	-0,06 / 0,87
SDT	-0,29 / 0,92	-0,18 / 0,86	-0,28 / 0,92	-0,17 / 0,99
LDT1	-0,37 / 0,69	-0,73 / 1,03	-0,53 / 0,84	-0,72 / 1,13
LDT2	0,14 / 0,87	0,29 / 0,79	0,20 / 0,80	0,28 / 0,96

Anhang 5: Ergebnisübersicht in Bezug auf den Faktor Unfall/Unsicherheit

	Kein Unfall / Unsicherheit	Unfall/Unsicherheit
Geschlecht (Männlich/ weiblich) (n/%)	64 (70,3 %) m 27 (29,7 %) w	9 (42,9 %) m 12 (57,1 %) w
Alter (Ø Jahre)	58,85	64,67
PHES Score	-0,4	-2
MHE (n/%)	11 (12,2 %)	4 (19 %)
OHE Anamnese (n/%)	7 (7,7 %)	6 (28,6 %)
Selbsteinschätzung (Ø)	8,16	7
TRT (Ø s)	5,08	6,47
Stürze	13 (14,3 %)	6 (28,6 %)

9 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. Christian Labenz (1. Medizinische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Mainz) für die Möglichkeit der Promotion und die exzellente Betreuung und Unterstützung bedanken.

Ebenso danke ich meiner Mitdotorandin für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung und Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit.