

**Diagnostische Wertigkeit der
Light-Elektroenzephalographie zur Diagnostik von
subklinischer hepatischer Enzephalopathie bei
Patient*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Isabel Katharina Korte

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Chang
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Ellinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.09.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Einleitung	5
1.1	Die Leberzirrhose	5
1.2	Komplikationen der Leberzirrhose	6
1.3	Hepatische Enzephalopathie	10
1.4	Diagnose der hepatischen Enzephalopathie	11
1.5	Rolle des EEGs in der Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie	12
1.6	Fragestellung	12
2.	Material und Methoden	13
2.1	Studienpopulation	13
2.2	Neuropsychologische Beurteilung	13
2.3	Neuropsychometrische Evaluation der hepatischen Enzephalopathie	15
2.4	Statistische Analyse	15
3.	Ergebnisse	16
3.1	Allgemeine Patient*innenmerkmale	16
3.2	Hepatische Enzephalopathie zu Studienbeginn	18
3.3	EEG-Daten	18
3.4	Algorithmus zur Bestätigung und Ausschluss einer hepatischen Enzephalopathie	20
4.	Diskussion	21
5.	Zusammenfassung	24
6.	Abbildungsverzeichnis	26
7.	Tabellenverzeichnis	27
8.	Literaturverzeichnis	28
9.	Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
BCS	Budd-Chiari Syndrom
CFF	Critical Flicker Frequency
CLIF-C-AD	chronic liver failure consortium acute decompensation
CP score	Child Pugh Score
DA	diagnostische Genauigkeit
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
EEG	Elektroenzephalografie
HE	hepatische Enzephalopathie
INR	international normalized ratio
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
MDF	mittlere dominante Frequenz
MELD	model of endstage liver disease
MHE	minimale hepatische Enzephalopathie
NAFLD	nicht alkoholische Fettleber
NASH	Fettleberhepatitis
NCT	Number Connection Test
NPV	negativer prädiktiver Wert
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
PPV	positiver prädiktiver Wert
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
T-O	temporo-occipital

1. Einleitung

1.1 Die Leberzirrhose

Die Leberzirrhose tritt weltweit auf und ist die gemeinsame Endstrecke chronischer Lebererkrankungen. Die Entstehung der Leberzirrhose ist durch andauernde Schädigung des Leberparenchyms bedingt. Das Lebergewebe vernarbt zunehmend (Fibrosierung), die normale Leberarchitektur wird zerstört. Es entsteht ein zirrhotischer Umbau mit Bildung von Regeneratknoten, Pseudolobuli und Bindegewebssepten (Pinzani et al., 2011; Friedman, 2008).

In Deutschland beträgt die Prävalenz 200 000 – 300 000, wobei Männer in etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen (Riemann, 2008). Die Ätiologien der Leberzirrhose sind verschieden. In Industrieländern sind die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose der alkoholtoxische Leberschaden, nichtalkoholische Fettleberhepatitis (NASH) und nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), chronische Virushepatitis B und C Infektion, sowie Hämochromatose (Heidelbaugh et al., 2006). Die Prävalenz der äthyltoxischen Leberzirrhose sowie der NASH ist weltweit steigend, womit es eine Herausforderung für die weltweite Gesundheitssystem-Ökonomie darstellt (Baki et al., 2019; Moon et al., 2020).

Die stationären Aufenthalte aufgrund chronischer Lebererkrankung sind von 2000 bis 2019 in Deutschland deutlich angestiegen mit jährlich 17187527 Fällen auf 19855784 Fälle (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2019). Die Mortalität bei vollstationärer Behandlung von Patient*innen mit Leberzirrhose ist im Vergleich zu Patient*innen mit anderen chronischen Erkrankungen deutlich erhöht (Gu et al., 2022). In Europa versterben jährlich 170 000 Patient*innen an den Folgen einer chronischen Lebererkrankung. (D'Amico et al., 2018; Blachier et al., 2013). Die mittlere Überlebenszeit beträgt beim Auftreten einer Leberzirrhose im kompensierten Stadium, definiert als asymptomatischen Phase, sieben Jahre, dabei erleiden bis zu 10 % der Patient*innen jährlich eine Dekompensation. Im Falle einer Dekompensation sinkt die Zwei-Jahres-Überlebenszeit auf unter 50 % (Talwalkar et al., 2005).

1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Im Falle von Auftreten von Komplikationen einer Leberzirrhose spricht man von einer dekompensierten Leberzirrhose (Liao et al., 2011; Mumtaz et al., 2010). Viele Komplikationen der Leberzirrhose entstehen durch portale Hypertension (Druckanstieg im portalvenösen System). Die portale Hypertension entsteht durch einen erhöhten vaskulären Widerstand in der Leber und konsekutiven Aufstau von Blut im Pfortaderstromgebiet. Im Fall einer Leberzirrhose entsteht der Druckanstieg im portalvenösen System durch die fibrotischen Umbauprozesse der Leber (García-Pagán et al., 2012).

Sekundär entsteht durch den Anstieg des hepatischen vaskulären Widerstands eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, welche wiederum den portalvenösen Blutstrom steigert, dies führt zu einer Aggravierung der portalen Hypertension (Bosch et al., 2010). Durch den Progress der Leberzirrhose können akute Dekompensationen wie Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, Varizenblutungen, hepatorenales Syndrom, portal hypertensive Gastropathie oder hepatische Enzephalopathie auftreten (European Association for the Study of the Liver, 2018). Nach der ersten Dekompensation ist die Wahrscheinlichkeit für weitere Dekompensationen erhöht (Gustot et al., 2015). Therapeutisch erfolgt neben der kausalen Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung der Leberzirrhose zunächst eine konservative Therapie der portalen Hypertension mit nicht-selektiven Betablockern (de Franchis et al., 2010). In fortgeschrittenen Stadien erfolgen zudem endoskopische und interventionelle Therapien (European Association for the Study of the Liver, 2018; Gerbes et al., 2019).

Aszites

Aufgrund hämodynamischer Veränderungen bei Leberzirrhose, bedingt durch portale Hypertension und peripherer arterieller Vasodilatation, nimmt das effektive Blutvolumen ab – trotz Zunahme des Gesamtblutvolumens. Über neurohumorale Gegenregulationsmechanismen (RAAS, Sympathikus-Aktivierung, ADH-Freisetzung) kommt es zur Wasser- und Natriumretention mit daraus resultierender Ausbildung von Aszites (Gülberg et al., 2013; Aithal et al., 2021). Aszites ohne das Vorhandensein einer spontan

bakteriellen Peritonitis und ohne Vorliegen eines hepatorenenalen Syndroms wird als unkompliziert definiert. (Arroyo et al., 1996).

Als Therapie der ersten Wahl gilt eine diuretische Therapie mit Aldosteronantagonisten. Bei ausbleibendem Erfolg sollte die Therapie auf eine Kombination aus Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretikum eskaliert werden (Gerbes et al., 2019). Besteht weiterhin Aszites, spricht man von therapierefraktärem Aszites.

Im Falle eines refraktären Aszites kann die Therapie um wiederholte großlumige Parazentese und Anlage eines transjugulären intrahepatischen Shunts (TIPS) ergänzt werden (Solà et al., 2017; Gerbes et al., 2019). Dabei ist die TIPS-Anlage als Therapie der ersten Wahl bei therapierefraktärem Aszites anzusehen und sollte gegenüber großlumiger Parazentese bei fehlenden Kontraindikationen vorgezogen werden (Gerbes et al., 2019). Da eine TIPS den portalvenösen Druck senkt, welches eine Verbesserung der Nierenperfusion bewirkt, wird somit auch die Nierenfunktion verbessert (Allegretti et al., 2016; Brensing et al., 2000; Lebrec et al., 1996; Wong et al., 1995).

Hingegen können großlumige Parazentese zu hämodynamischen Veränderungen führen, der sogenannten Parazentese-induzierten-zirkulatorischen-Dysfunktion, welche mit raschem Wiederauftreten von Aszites und erhöhtem Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung einhergeht (Adebayo et al., 2019). Bei fortschreitender Leberzirrhose kann es neben dem Auftreten von Aszites auch zu spontan bakteriellen Peritonitiden kommen. Diese entstehen durch bakterielle Translokationen im Darm und die eingeschränkte Funktion des geschwächten Immunsystems der Leberzirrhose-Erkrankten. Die Erreger sind meist gramnegativ (Song, 2018). Therapeutisch ist eine empirische antibiotische Therapie mit 3. Generation Cephalosporinen die Standardtherapie der ersten Wahl (Such et al., 1998; Chavez-Tapia et al., 2009).

Ösophagusvarizen & Varizenblutung

Die portale Hypertension führt zu Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, welche durch die neurohumoralen Mechanismen (ADH, RAAS) zu einer Natrium- und Wasserretention führt, wodurch sich die portale Hypertension verstärkt (Feldman et al., 2010; Reynaert et

al., 2002). Aufgrund der portalen Hypertension kommt es zu Ausbildung von Kollateralkreisläufen zwischen Pfortaderkreislauf und dem systemischen Kreislauf (García-Pagán et al., 2012). Dabei sind gastroösophageale Varizen die häufigsten Umgehungskreisläufe. Durch einen weiteren Anstieg des Pfortaderhochdrucks bilden sich die gastroösophagealen Varizen weiter aus, sodass das Risiko einer Varizenblutung steigt (Groszmann et al., 2005; Garcia-Tsao et al., 2010).

Bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose bestehen in etwa der Hälfte der Fälle bereits Ösophagusvarizen, die höchste Rate besteht bei Vorliegen einer Leberzirrhose Child-Pugh B und C (Kovalak et al., 2007). Dabei beträgt die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer erstmalig auftretenden Varizenblutung ca. 12 % pro Jahr (5 % bei kleinen Varizen, 15 % bei großen Varizen) (D'Amico et al., 1999). Die Mortalität im sechs-wöchigem Zeitraum nach Auftreten einer Ösophagusvarizenblutung beträgt ca. 15-20 % und variiert je nach Child-Pugh Stadium zwischen 0 % (Child A) und 30 % (Child C) (Villanueva et al., 2006; Abraldes et al., 2008).

Zur Primärtherapie bei vorliegenden Ösophagusvarizen steht eine medikamentöse Therapie mit nicht-selektiven Betablockern sowie eine endoskopische Therapie mit Gummibandligatur zur Verfügung (Seo, 2018). In einer Cochrane-Analyse konnte dabei eine Gleichwertigkeit der Varizenligatur zur Therapie mit Beta-Blockern nachgewiesen werden (Gluud et al., 2012 a). Die Therapie der Wahl bei Auftreten einer Varizenblutung besteht aus der Gabe eines Vasokonstriktors (Terlipressin), eines Antibiotikums (Ceftriaxon) sowie der endoskopischen Blutstillung (Varizenligatur oder Sklerosierung, wenn Ligatur nicht möglich) (Garcia-Tsao et al., 2010). Bei Versagen der Standard-Therapie kann als Salvage-Therapie die Anlage eines transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) erfolgen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die frühe Anlage einer TIPS (innerhalb von 48h nach Aufnahme) mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens bei Hochrisiko-Patient*innen assoziiert ist (Garcia-Pagan et al., 2008; Monescillo et al., 2004).

Nach Auftreten einer Varizenblutung beträgt die Ein-Jahr-Rezidivrate 60% (Bosch et al., 2003) und einer Mortalitätsrate von bis zu 33% (Garcia-Tsao et al., 2015). Daher ist eine

Sekundärprophylaxe nach Varizenblutung unerlässlich. Eine Kombination aus Beta-Blocker-Therapie sowie endoskopischer Varizenligatur zeigt sich als effektiver als die alleinige endoskopische oder konservative Therapie (Garcia-Pagan et al., 2009; Lo et al., 2000). Tritt eine Varizenblutung unter der Kombinationstherapie auf, ist die TIPS-Anlage die Therapie der Wahl (Sauerbruch et al., 2015).

Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom ist eine häufige Komplikation einer fortgeschrittenen Zirrhose und geht mit einer Nierenfunktionsverschlechterung einher, welche durch Vasokonstriktion des renalen Kreislaufes verursacht wird (Ginès et al., 2003; Ginès et al., 2009). Durch die Veränderung des renalen Blutflusses kommt es zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate sowie einer Natrium- und Wasserretention (Wadei et al., 2006). Anhand der Geschwindigkeit des Kreatinin-Anstiegs lässt sich das hepatorenale Syndrom in zwei Subtypen unterscheiden.

Bei Typ 1 zeigt sich ein rasch progredienter Anstieg der Retentionsparameter innerhalb von zwei Wochen, Typ 1 ist mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert (Wadei et al., 2006). Auslösende Faktoren können gastrointestinale Blutungen, Parazentesen großer Volumina ohne Albumin-Substitution oder spontan bakterielle Peritonitiden sein. Das hepatorenale Syndrom Typ 2 zeigt ein verzögertes Auftreten und einen weniger deutlichen Anstieg der Nierenfunktionsparameter (Bloom et al., 2014).

Insgesamt ist die Prognose bei Auftreten eines hepatorenalen Syndroms ungünstig, durch eine zeitnahe Lebertransplantation kann die Prognose jedoch verbessert werden (Glud et al., 2012 b; Gülberg et al., 2013). In der aktuellen S3-Leitlinie wird die kombinierte Gabe von Albumin und Vasokonstriktoren (Terlipressin) als Therapie der ersten Wahl bei hepatorenalem Syndrom Typ I empfohlen (Gerbes et al., 2019). Alternativ ist bei jedem hepatorenalem Syndrom die Anlage einer TIPS zu evaluieren. Die TIPS-Anlage führt sowohl bei Typ I als auch bei Typ II zu einer Verbesserung der Nierenfunktion. (Gerbes et al, 1998; Rössle et al., 2010; Guevara et al., 1998; Wong et al., 2004; Testino et al., 2003).

1.3 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine schwere Komplikation akuter und chronischer Lebererkrankungen, die als Dysfunktion des Zentralen Nervensystems als Resultat einer Leberinsuffizienz definiert ist (Weissenborn, 2019; Poh et al., 2012). Die hepatische Enzephalopathie beeinflusst nicht nur die Mortalität, sondern verschlechtert ebenso die Lebensqualität (Montagnese et al., 2019). Pathophysiologisch entsteht die hepatische Enzephalopathie als Komplikation einer portalen Hypertension. Durch die Ausbildung von Kollateralkreisläufen und den verminderten Blutfluss durch die Leber werden weniger neuroaktive Peptide wie Ammoniak in der Leber entgiftet und gelangen vermehrt in den systemischen Kreislauf. Es wird vermutet, dass Ammoniak, inflammatorische Zytokine und Hyponatriämien synergetisch interagieren und zu Hirnödem, Schwellung und Veränderung der mitochondrialen Funktion der Astrozyten führen (Bloom et al., 2014; Poh et al., 2012). Des Weiteren kann sich eine hepatische Enzephalopathie durch Sarkopenie und portosystemische Shunts verschlechtern. (Simón-Talero et al., 2018; Praktiknjo et al., 2020; Praktiknjo et al., 2019; European Association for the Study of the Liver, 2019; Laleman et al., 2013; Praktiknjo et al., 2018). Charakteristisch für die hepatische Enzephalopathie (HE) ist ein breites Spektrum an neuropsychiatrischen Symptomen mit Störungen des Verhaltens und des Bewusstseins (Bajaj, 2010; Wijdicks, 2016; Vanamee et al., 1956).

Die hepatische Enzephalopathie kann nach den West Haven Kriterien in fünf Stadien eingeteilt werden: die minimale hepatische Enzephalopathie (MHE), welche klinisch asymptomatisch ist, bis Stadium IV, dem hepatischen Koma (Vilstrup, 2014). Im klinischen Gebrauch wird jedoch häufig zur Vereinfachung von der klinisch asymptomatischen bzw. subtilen „coverten HE“, welche die MHE und die HE Stadium I miteinschließt, sowie der klinisch symptomatischen „overten HE“ (HE Stadium II-IV) gesprochen (Kappus et al., 2012; Bajaj et al., 2011; Labenz et al., 2019). Hierfür ist in Tabelle 1 die Stadieneinteilung nach West-Haven inklusive der Kriterien dargestellt (Allampati et al. 2019; Vilstrup et al., 2014).

Bereits eine minimale hepatische Enzephalopathie, welche nur mithilfe neuropsychiatrischer Tests diagnostiziert werden kann, ist ein negativer prognostischer Faktor bezogen auf die Lebensqualität sowie das Überleben der Patient*innen

(Montagnese et al., 2019; Bajaj et al., 2020 b; Saxena et al., 2001; Groeneweg et al., 1998; Schomerus et al., 2001). Sie tritt bei an Leberzirrhose Erkrankten ohne klinische hepatische Enzephalopathie in bis zu 50% auf (Li et al., 2004). Aktuelle therapeutische Optionen einer hepatischen Enzephalopathie basieren auf nicht resorbierbaren Disacchariden (Laktulose), nicht absorbierbaren Antibiotika (Rifaximin) und Ornithinaspartat, welche durch unterschiedliche Mechanismen die Ammoniakkonzentration im Blut senken (Bloom et al., 2014; Poh et. al.; 2012; Bajaj et al., 2020 a).

Tab. 1: Hepatische Enzephalopathie – Einteilung nach West-Haven Kriterien (Vilstrup, 2014) (Allampati et al., 2019)

Typ der HE	Grad	Kriterien
Keine HE	-	Kein Anhalt auf eine HE, keine vorausgegangene HE
Covert HE	Minimal	Klinisch asymptomatisch, neurophysiologische Veränderungen diagnostiziert durch neuropsychologische oder psychometrische Tests
	1	Lethargie, zeitliche Desorientiertheit, Persönlichkeitsveränderung, unangemessenes Verhalten
Overt HE	2	Verlust an Aufmerksamkeit, Euphorie oder Angst, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Beeinträchtigung bei Addition und Subtraktion
	3	Somnolenz bis Semistupor, Reaktion auf Reize, starke Desorientiertheit, bizarres Verhalten
	4	Koma

1.4 Diagnose der hepatischen Enzephalopathie

Eine hepatische Enzephalopathie kann bereits im asymptomatischen Stadium mit Hilfe von neuropsychometrischen und neurophysiologischen Tests diagnostiziert werden (Weissenborn et al., 2001). Als standardisierte Tests, die hierfür verwendet werden, gelten der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), welcher den Number Connection Test (NCT) inkludiert, sowie die Critical Flicker Frequency (CFF) (Weissenborn, 2019; Vilstrup et al., 2014).

Die CFF ist die Frequenz, an der ein kontinuierlicher Lichtstrahl (demonstriert ab 60Hz) als eine Folge von flackernden Lichtstrahlen wahrgenommen wird. Die erforderliche Frequenz sinkt bei Verschlechterung der Kognition, bei einer CFF von unter 39 HZ wird

eine hepatische Enzephalopathie Grad II- IV zu 73-83 % diagnostiziert (Patidar et al., 2015; Weissenborn, 2019; Vilstrup et al., 2014). Der PHES ist eine „Stift und Papier“ Testbatterie, bestehend aus fünf verschiedenen Tests, welche die Kognition und die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit messen. Der Number Connection Test ist Teil des PHES. Zahlen und Zahlen-Buchstaben Kombinationen werden verbunden, dabei wird die Zeit, die die Proband*innen hierfür benötigen gestoppt (Pessidjo et al., 2021).

1.5 Rolle des EEGs in der Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie

Neben der neuropsychometrischen Tests wird in den aktuellen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Lebererkrankungen (EASL/AASLD) eine EEG-Untersuchung zusätzlich empfohlen (Vilstrup, 2014; European Association for the Study of the Liver, 2018). Im EEG lassen sich in allen Stadien der hepatischen Enzephalopathie Veränderungen nachweisen (Amodio et al., 2005). Im Gegensatz zu neuropsychometrischen Tests ist das EEG jedoch nicht von der Kooperation der Patient*innen abhängig. Einen Nachteil des EEGs stellt jedoch die nicht flächendeckende Verfügbarkeit an Ausstattung und geschultem Personal zur Durchführung und Interpretation eines EEGs in hepatologischen Zentren dar. Zuletzt zeigte sich, dass auch benutzerfreundliche, günstigere, kabellose sogenannte „Light-EEGs“ zur Diagnose und der Stadieneinteilung der Hepatischen Enzephalopathie geeignet sind (Schiff et al., 2016).

1.6 Fragestellung

Bisher fehlen Daten zum Routine-Gebrauch von Light EEGs an Patient*innen mit erhöhtem Risiko für eine hepatische Enzephalopathie.

Das Ziel dieser Studie ist es, den diagnostischen Wert von Light-EEG zur Detektion einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei Patient*innen mit Leberzirrhose zu evaluieren, bzw. ob mithilfe eines Light-EEGs eine minimale hepatische Enzephalopathie bei Patient*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung ausgeschlossen werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

97 aufeinanderfolgende Patient*innen der Ambulanz für Portale Hämodynamik des Universitätsklinikums Bonn wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren eine fortgeschrittene chronische Lebererkrankung oder eine nichtzirrhotische portale Hypertension. Zum Studienbeginn wurde bei allen Patient*innen ein Light-EEG durchgeführt, Blutwerte und klinische Untersuchungen wurden bei allen Patient*innen erhoben. Alle Patient*innen waren 18 Jahre oder älter, alle Patient*innen gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigte die Durchführung dieser Studie (A288/21).

2.2 Neuropsychologische Beurteilung

An allen Studienpatient*innen wurde eine zehn-minütige EEG-Aufnahme mit geschlossenen Augen mithilfe eines Light-EEGs durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Patient*innen in einem entspannten Bewusstseinszustand und wach sind, um Somnolenz zu vermeiden. Die EEGs wurden morgens zwischen 8:30-9:00 Uhr in einem ruhigen Raum aufgenommen. Verwendet wurde das Emotiv EPOC 16-Elektroden Haube, ein kabelloses, tragbares, nicht-invasives, wiederverwendbares EEG-System, welches aus einem semirigidem Headset mit 14 Aufnahme-Elektroden und zwei Referenz-Elektroden besteht (14-Kanal EEG) (EMOTIV, 2022; Schiff et al., 2016). In Abbildung 1 ist die Emotiv 16-Elektroden Haube sowie die Positionierung der Elektroden dargestellt (Schiff et al., 2016).

Das Light-EEG zeichnete 10-12 Minuten pro Sitzung auf. Die Spektralanalyse wurde, wie bereits zuvor in anderen Publikationen beschrieben, angewandt (Schiff et al., 2016). Als automatisierte Parameter entstehen die mittlere dominante Frequenz (MDF), eine Schätzung der Hintergrundfrequenz des EEGs, und die relative Ausprägung der Frequenz-Banden Delta (1-3.5Hz, somnolent, sehr verlangsamter Wachheitszustand), Theta (4-7.5Hz, somnolent, verlangsamter Wachheitszustand), Alpha (8-13Hz, normaler

Wachheitszustand) und Beta (13.5-26.5Hz, erhöhte Aufmerksamkeit). Delta und Theta EEG-Banden sowie die MDF sind Marker der Verlangsamung des EEGs, kombiniert werden sie zur Graduierung der hepatischen Enzephalopathie verwendet (van der Rijt et al., 1984). Hepatische Enzephalopathien können in coverte und overte Formen unterteilt werden. Dabei wird die asymptotische, subklinische hepatische Enzephalopathie als coverte Form bezeichnet. Sie schließt die minimale hepatische Enzephalopathie und die hepatische Enzephalopathie Grad 1 nach West-Haven Kriterien ein. Währenddessen wird bei Vorhandensein von klinischen Symptomen (ab HE Grad 2 nach West-Haven Kriterien) von einer overten hepatischen Enzephalopathie gesprochen (Bajaj et al. 2011).

Die Theta-Wellen Aktivität ist bei coverter und milder overter hepatischer Enzephalopathie erhöht, und sinkt in den fortgeschrittenen Stadien der hepatischen Enzephalopathie ab (inverse U-Verteilung). Die Delta-Wellen Aktivität ist nur bei schwerer overter hepatischer Enzephalopathie gesteigert. Die MDF hat im Gegensatz zur Theta- und Delta-Aktivität eine lineare Beziehung zur Schwere der hepatischen Enzephalopathie.

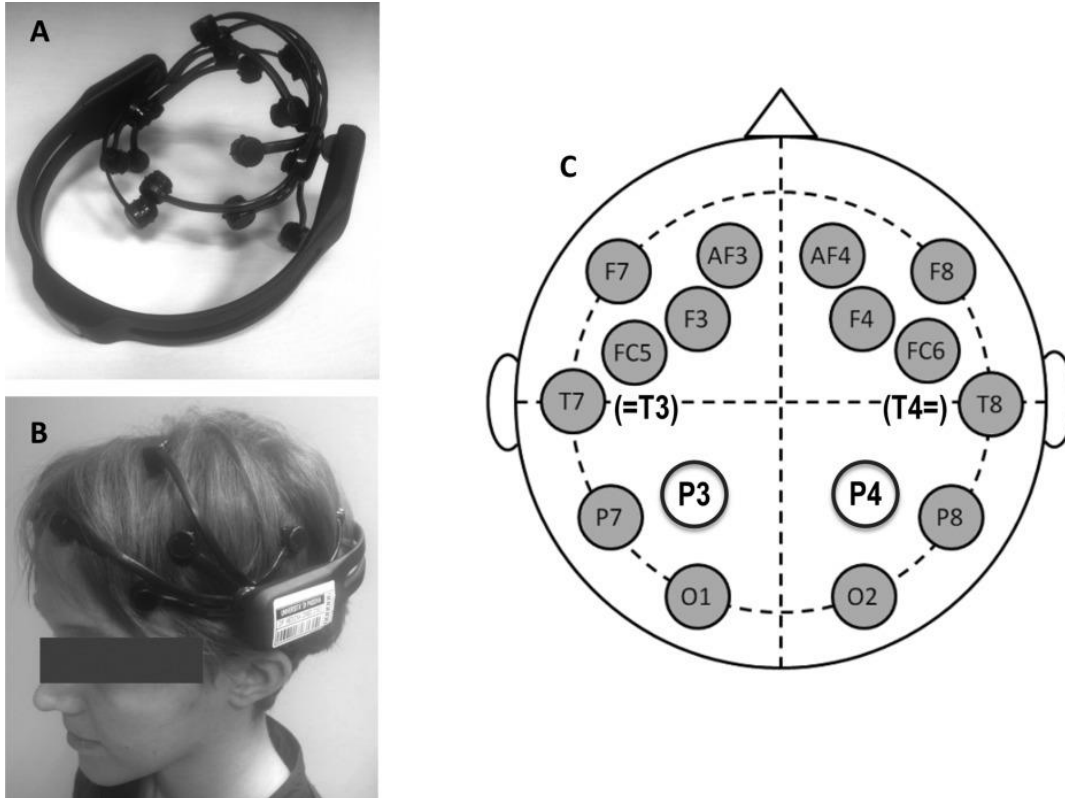


Abb. 1: Adaptiert aus Schiff et al., 2016. Die EMOTIV 16 Elektroden Kappe (A), getragen von Proband (B), Elektroden Anordnung (C)

2.3 Neuropsychometrische Evaluation der hepatischen Enzephalopathie

Die Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie wurde durch neuropsychometrische Tests wie den NCT und die CFF gestellt. Im NCT mussten die Patient*innen Zahlen zwischen 1-25 in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Der Test, welcher nach Conn und Schomerus entwickelt wurde, ist ein validiertes Screening für subklinische hepatische Enzephalopathien (Schomerus et al., 1993; Conn, 1977).

Die CFF, welche bereits in der Einleitung erwähnt wurde, zeigt sich bei Patient*innen mit kognitiven Defiziten vermindert, und verbessert sich nach Einleitung der Therapie (Sharma et al., 2010; Kircheis et al., 2002; Romero-Gómez et al., 2007).

Nach den aktuellen Leitlinien wird die Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei Vorliegen von zwei verschiedenen pathologischen neuropsychometrischen Tests sowie dem Fehlen klinischer Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie gestellt (Vilstrup et al., 2014).

2.4 Statistische Analyse

Deskriptive Statistik wurde an allen Variablen durchgeführt. Parameterfreie Tests wurden zum Vergleich verschiedener Gruppen verwendet. Um einen Grenzwert für die EEG-Daten zu definieren wurde zum Ausgangspunkt der Studie eine Grenzwertoptimierungsanalyse des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie durchgeführt. Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen wurden am Ausgangspunkt für das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie ausgeführt. Stetige Variablen stellen den Median dar (Variationsbreite). Kategoriale Variablen liegen als absolute Werte/Prozentwerte vor. Alle Daten wurden mithilfe von SPSS analysiert (Version 25, IBM, Armonk, NY, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patient*innenmerkmale

97 Patient*innen mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (n=73, 74 %) und nichtzirrhotischer portalen Hypertension (n=24, 26 %) aus der Ambulanz für Portale Hämodynamik des Universitätsklinikums Bonn wurden in diese Studie eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren (21-82), 50 Patienten (52 %) waren männlich.

Die häufigste Ursache der Leberzirrhose war Alkohol (53 Patient*innen, 73 %). 56 Patient*innen (58 %) hatten bereits zum Ausgangspunkt der Studie einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) erhalten. 17 Patient*innen (17 %) hatten bereits vor Studienbeginn Episoden einer hepatischen Enzephalopathie erlebt, bei 36 Patient*innen (37 %) traten bereits gastrointestinale Blutungen auf.

Zum Zeitpunkt des EEGs bestand bei 45 Patient*innen (47 %) Aszites. Die Mehrheit der Patient*innen befand sich bereits im dekompenzierten Stadium der Leberzirrhose (58 Patient*innen (60 %) mit Child-Pugh Stadium B/C). Der mediane MELD-Score (Model of endstage liver disease) lag bei 12 (6-28), MELD-Natrium bei 14 (6-31) und die CLIF-C-AD Score (chronic liver failure consortium acute decompensation) bei 48 (23-68). 52 Patient*innen (53 %) erhielten Laxantien und 27 Patient*innen (28 %) Rifaximin zum Studienbeginn. Eine genaue Verteilung der Charakteristika der Patient*innen ist in Tabelle 2 zu Studieneinschluss schematisch dargestellt.

Tab. 2: Generelle Charakteristika der Studienteilnehmer*innen zur Baseline (Studienbeginn)

	Parameter	alle (n=97)	keine HE (n=80)	HE (n=17)
Basisdaten Allgemein	Alter (in Jahren)	55 (21-82)	55 (23-82)	56 (21-80)
	Geschlecht (m/w)	50/47 (52/48%)	43/37 (54/46%)	7/10 (41/69%)
	Ätiologie der Lebererkrankung (äthyltoxisch/viral/BCS/andere)	61/6/9/21 (63/6/9/22%)	48/5/9/18 (72/8/5/45%)	13/1/0/3 (76/6/0/18%)
	TIPS	56 (58%)	47 (59%)	9 (53%)
	TIPS Indikation (Blutung/Aszites)	19/37 (34/66%)	15/32 (32/68%)	4/5 (44/56%)
Klinische Historie	Hepatische Enzephalopathie	17 (17%)	11 (14%)	6 (35%)
	Spontane bakterielle Peritonitis	16 (17%)	12 (15%)	4 (24%)
	Hepatorenales Syndrom	23 (24%)	17 (21%)	6 (35%)
	Gastrointestinale Blutung	36 (37%)	31 (39%)	5 (29%)
Baseline Ereignis	Aszites	45 (47%)	34 (43%)	11 (65%)
Baseline Scores	MELD	12 (6-28)	12 (6-28)	10 (6-28)
	MELD Na	14 (6-31)	14 (6-29)	12 (6-31)
	CLIF-C-AD	48 (23-68)	48 (29-68)	45 (23-67)
	CP-Score	7 (5-13)	7 (5-12)	9 (5-13)
	Child-Pugh Stadium A / B / C	39/49/9 (40/51/9%)	35/39/6 (44/49/8%)	4/10/3 (23/59/18%)
Baseline Medikation	Laxantien	52 (53%)	47 (54%)	11 (65%)
	Rifaximin	27 (28%)	24 (28%)	6 (35%)
Baseline Laborwerte	Natrium [mmol/l]	140 (128-145)	139 (128-144)	140 (129-145)
	Kreatinin [mg/dl]	0.9 (0.4-3)	0.9 (0.4-2.9)	1 (0.6-3)
	Bilirubin [mg/dl]	1.2 (0.3-18)	1.1 (0.4-18.4)	1.3 (0.7-2.3)
	Ammoniak [g/l]	52 (11-147)	54 (11-147)	47 (29-86)
	INR	1.2 (0.9-3)	1.2 (0.9-3)	1.1 (0.9-2)
	Leukozyten [$10^3/\mu\text{l}$] Thrombozyten [$\times 10^9/\text{L}$]	6 (2-36) 149 (9-653)	6 (3-36) 156 (10-653)	5 (2-12) 119 (9-302)

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

3.2 Hepatische Enzephalopathie zum Studienbeginn

Zum Studienbeginn bestand bei 9 Patient*innen (10 %) eine minimale hepatische Enzephalopathie, 8 Patient*innen (9 %) erlebten bereits Episoden einer klinisch symptomatischen hepatischen Enzephalopathie. Zwischen Patient*innen mit hepatischer Enzephalopathie in der Vergangenheit und Patient*innen ohne Episoden asymptomatischer oder symptomatischer hepatischer Enzephalopathien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in allgemeinen Merkmalen, dem Auftreten von klinischen Ereignissen oder Prognosefaktoren.

Interessanterweise unterschied sich die Anlage einer TIPS (im Median Anlage 3,5 Monate vor Studienbeginn) nicht signifikant zwischen denen, die eine hepatische Enzephalopathie zu Studienbeginn bereits erlebt hatten, und denen ohne hepatische Enzephalopathie (59 % vs. 53 %).

3.3 EEG-Daten

Im Light-EEG zeigte sich bei Patient*innen mit hepatischer Enzephalopathie eine niedrigere Beta-Aktivität in der temporo-occipitalen (9,97 vs. 14,84 %) und parietalen (10,42 vs. 16,87 %) Ableitung als bei Patient*innen ohne hepatischer Enzephalopathie, vergleiche hierfür Tabelle 3.

Darüber hinaus zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Um eine Beziehung zwischen hepatischer Enzephalopathie und EEG zu definieren wurde die lineare Regressionsanalyse verwendet. In der univariaten logistischen Regressionsanalyse konnte bewiesen werden, dass die Beta-Aktivität mit dem Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie logistisch korrespondiert ($p=0,006$ $B=0,843$ $CI=0,746-0,952$), vergleiche Tabelle 4. Ebenso stellte sich eine verminderte mittlere dominante Frequenz der temporo-occipitalen Ableitung bei Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie dar ($p=0,002$ $B=0,53$ $CI=0,353-0,795$), in vorherigen Arbeiten wurde bereits eine linearer Beziehung zwischen der mittleren dominanten Frequenz und der dem Auftreten einer HE bewiesen (van der Rijt et al., 2014; Sing et al., 2015).

Tab. 3: Light-EEG-Daten zur Baseline

	Parameter	alle (n=97)	keine HE (n=80)	HE (n=17)
EEG-Daten Baseline	T-O MDF (Hz)	9.52 (4.71-13.92)	9.7 (6.84-13.92)	8.41 (4.71-10.93) *
	T-O δ -Aktivität (%)	16.88 (2.27-56.71)	17.03 (2.27-44.72)	15.03 (3.85-56.71)
	T-O θ -Aktivität (%)	28.83 (4.98-76.73)	26.93 (4.98-76.73)	33.4 (12.36-73.25)
	T-O α -Aktivität (%)	29.23 (6.04-82.94)	30.19 (8.08-82.95)	20.13 (6.04-67.47)
	T-O β -Aktivität (%)	13.99 (4.29-36.97)	14.84 (6.32-36.97)	9.97 (4.29-22.9) *
	T-O normal	40 (41%)	30 (38%)	10 (59%)
	TO Amodio HE 1°	32 (33%)	28 (35%)	4 (24%)

Erniedrigte Beta-Wellen-Aktivität in der temporo-occipitalen Ableitung bei Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie. T-O: temporo-occipitale Ableitung, T-O MDF: mittlere dominante Frequenz der temporo-occipitalen Ableitung, T-O δ -Aktivität: T-O Delta-Wellen Aktivität, T-O θ -Aktivität: T-O Theta-Wellen Aktivität, T-O α -Aktivität: T-O Alpha-Wellen Aktivität, T-O β -Aktivität: T-O Beta-Wellen Aktivität

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

Tab. 4: Logistische Regressionsanalyse

Kombi	KI 95%			
	p	B	Unteres KI	Oberes KI
T-O-MDF (Hz)	0.002	0.530	0.353	0.795
T-O δ -Aktivität (%)	0.088	1.042	0.994	1.093
T-O θ -Aktivität (%)	0.151	1.021	0.992	1.051
T-O α -Aktivität (%)	0.849	1.003	0.968	1.040
T-O β -Aktivität (%)	0.006	0.843	0.746	0.952

Die Beta-Wellen Aktivität korrespondiert mit dem Auftreten einer HE. Ebenso korrespondiert die mittlere dominante Frequenz der temporo-occipitalen Ableitung mit dem Auftreten einer HE. KI: Konfidenzintervall, Unteres KI: unteres Konfidenzintervall, Oberes KI: oberes Konfidenzintervall, B: Odds ratio, p: Signifikanzwert, T-O: temporo-occipitale Ableitung, T-O-MDF: mittlere dominante Frequenz der temporo-occipitalen Ableitung, T-O δ -Aktivität: T-O Delta-Wellen Aktivität, T-O θ -Aktivität: T-O Theta-Wellen Aktivität, T-O α -Aktivität: T-O Alpha-Wellen Aktivität, T-O β -Aktivität: T-O Beta-Wellen Aktivität

$p=0,006$ $B=0,843$ $KI=0,746-0,952$

3.4 Algorithmus zur Bestätigung und Ausschluss einer hepatischen Enzephalopathie

Für die Beta-Aktivität wurde eine Grenzwertoptimierungsanalyse durchgeführt und verschiedene Grenzwerte festgelegt. Für die Beta-Aktivität wurde ein Grenzwert von 6,1 % zur Bestätigung einer hepatischen Enzephalopathie aufgrund seiner hohen Spezifität (23,5 % Sensitivität, 100 % Spezifität) ausgewählt. Zum Ausschluss einer hepatischen Enzephalopathie wurde ein Grenzwert von 22,9 % aufgrund seiner großen Sensitivität festgelegt (100 % Sensitivität, Spezifität 15 %), wie in Tabelle 5 dargestellt. Zur besseren Veranschaulichung der Anzahl an bestätigten und ausgeschlossenen hepatischen Enzephalopathien an unserer Studienpopulation dient die Abbildung 2.

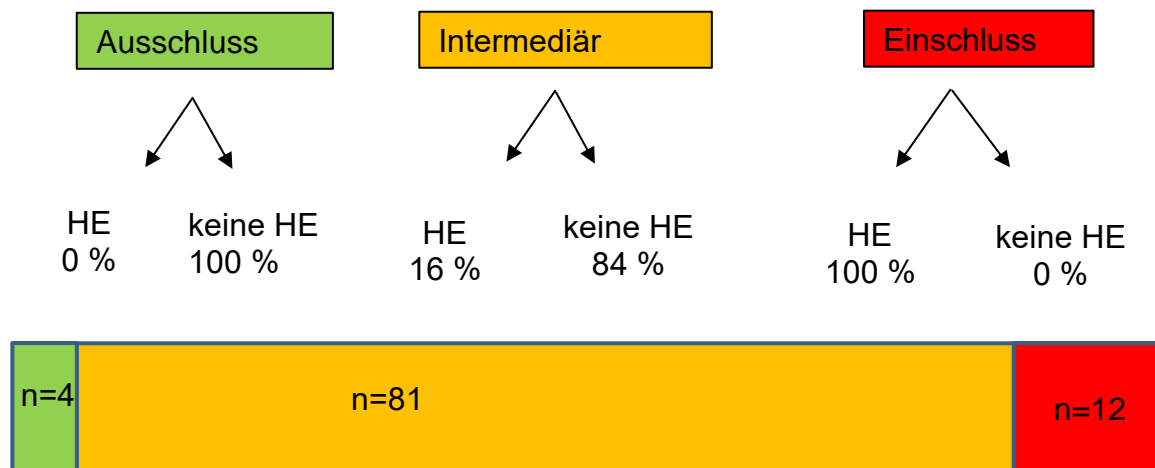


Abbildung 2: Ausschluss einer hepatischen Enzephalopathie mit Sensitivität von 100 %, und Spezifität von 0 %.; Bestätigung einer hepatischen Enzephalopathie mit Spezifität von 100 %

Tab. 5. Diagnostische Genauigkeit der Beta-Aktivität der temporo-occipitalen Ableitung

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	DG
T-O β -Aktivität ≤ 6.1 %	23.5 %	100 %	100 %	86 %	86,6 %
T-O β -Aktivität ≤ 22.9 %	100 %	15 %	20 %	100 %	29 %

Grenzwert von 6,1 % dient der Bestätigung einer hepatischen Enzephalopathie, 100 % Spezifität; Grenzwert von 22,9 % dient zum Ausschluss einer hepatischen Enzephalopathie, Sensitivität von 100 %

PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert, DG: diagnostische Genauigkeit

4. Diskussion

Diese Studie zeigt, dass das Vorliegen einer minimalen hepatischen Enzephalopathie mithilfe eines kostengünstigen, anwenderfreundlichen Light-EEGs in einer Kohorte, bestehend aus Patient*innen mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung, ausgeschlossen werden kann.

Die Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie ist nicht nur mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert (Montagnese et al., 2019; Bajaj et al., 2020 b). Sondern auch ein unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung einer overten hepatischen Enzephalopathie, welche mit einer schlechteren Prognose und erhöhter Mortalität assoziiert ist (Riggio et al., 2015). Da die minimale hepatische Enzephalopathie einen eigenständigen Risikofaktor für das Outcome von Patient*innen mit Leberzirrhose darstellt, ist das frühe erkennen und behandeln einer minimalen hepatischen Enzephalopathie unerlässlich, um den Übergang in eine overte hepatische Enzephalopathie zu vermeiden (Romero-Gomez et al., 2001; Sidhu et al., 2016; Glud et al., 2017).

Während die Diagnose einer overten hepatischen Enzephalopathie, welche durch psychomotorische Verlangsamung charakterisiert ist, mithilfe von klinischen Tests problemlos gestellt werden kann, stellt die Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie aktuell noch immer eine Herausforderung dar. Zuletzt wurde dies auch in einer Konsenserklärung der International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) hervorgehoben (Bajaj et al.; 2020 a). Patient*innen mit minimaler hepatischer Enzephalopathie stellen sich in der klinischen Untersuchung unauffällig dar, zeigen jedoch Veränderungen in den neuropsychometrischen Tests, wie z.B. dem Number Connection Test, auf (Ferenci et al., 2002; Weissenborn et al., 1998). Allerdings ist das Abschneiden in den neuropsychiatrischen Tests auch abhängig von der Kooperation, dem Alter, sowie der Bildung der Patient*innen. Ebenso können Sprachbarrieren die Testergebnisse negativ beeinflussen (Weissenborn et al., 2001; Amodio et al., 2002; Weissenborn et al., 1998). Im Gegensatz dazu ist die EEG-Untersuchung nicht beeinflussbar durch die Adhärenz, Lerneffekte, oder soziologische

Einflüsse wie Bildung oder Sprachbarrieren. Daher spielt dies vor allem in Regionen mit wachsender Migration und daraus resultierender Sprachbarriere eine immer größer werdende Rolle (Woloshin et al., 1995; Okrainec et al., 2017; Ng et al., 2011; Clarke et al., 2019).

Ein weiterer Vorteil des EEGs ist, dass es die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie in allen Stadien ermöglicht. (Vilstrup, 2014; Morgan et al., 2016). Nachteilig hingegen sind die der hepatischen Enzephalopathie nicht unähnlichen EEG Veränderungen durch Hypothermie, Sedierung und psychoaktiven Drogen, welche somit differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden müssen (Romero-Gómez et al., 2015). Trotz gewisser Vorteile wird das Standard EEG nicht regelhaft im klinischen Alltag verwendet, da es eine spezielle, kostenintensive Ausrüstung sowie neurologische Expertise zur Auswertung benötigt, welche nicht regelhaft in stationären und ambulanten hepatologischen Zentren vorhanden ist.

Im Gegensatz zum Standard EEG, welches in den aktuellen EASL (European Association for the Study of Liver Diseases) Leitlinien empfohlen wird, stellt das Light-EEG eine benutzerfreundliche, kostengünstige, schnellere und damit praktischere Alternative zur Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie in gastroenterologischen Zentren dar, insbesondere weil es keine gleichermaßen neurologische Expertise zur Auswertung benötigt (Vilstrup, 2014). In Kombination mit neuropsychologischen Tests wie dem Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) kann eine minimale hepatische Enzephalopathie verlässlich diagnostiziert werden (Vilstrup, 2014; Randolph et al., 2009). Des Weiteren zeigen aktuelle Studien, dass automatisierte Parameter, welche von Light EEGs abgeleitet werden, mit dem Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie korrelieren (Schiff et al., 2016). Da die Verwendung einer Leitpaste obsolet ist, scheinen Light-EEGs ebenso benutzerfreundlicher für Proband*innen im Vergleich zu Standard EEGs zu sein. Somit scheint eine Verwendung von Light-EEGs zum Ausschluss einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei fortgeschrittener Lebererkrankung als sinnvolle Addition zu psychometrischen Tests.

Allerdings ist zu beachten, dass unsere Studie gewisse Limitationen beinhaltet. Zum einen sind in der Studie nur eine geringe Menge an Patient*innen mit minimaler hepatischer

Enzephalopathie enthalten. Zur Validierung unserer Ergebnisse empfehlen wir daher eine Kontrollstudie. Zum anderen hängen eine hohe Sensitivität und Spezifität des Algorithmus auch mit hohen Fallzahlen eines Ausschlusses oder einer Bestätigung einer minimalen hepatischen Enzephalopathie zusammen. Daher sollte dieses diagnostische Werkzeug eher zur Bestätigungstestung einer minimalen hepatischen Enzephalopathie herangezogen werden, anstelle eines Screenings. Zudem empfehlen die Leitlinien der American Association for the Study Of Liver Diseases (AASLD) und der European Association for the Study of the Liver (EASL) die Diagnosesicherung der minimalen hepatischen Enzephalopathie mithilfe der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) Testbatterie. Wir verwendeten hingegen als neuropsychiatrische Tests lediglich den Number Connection Test (NCT) sowie die Critical Flicker Frequency (CFF) zur Diagnosesicherung. Somit verwendeten wir nicht den Leitlinien-gerechten vollständigen PHES.

Zusammenfassend konnte mit unserer Studie gezeigt werden, dass mithilfe des Light-EEGs bei Patient*innen mit chronischer, fortgeschrittener Lebererkrankung eine minimale hepatische Enzephalopathie ausgeschlossen werden kann. Insbesondere ermöglicht das Light EEG auch eine Anwendung ohne elektrophysiologische Expertise. Dies könnte zu einer weitverbreiteten Anwendung von EEGs in der alltäglichen Diagnostik in der Hepatologie führen.

5. Zusammenfassung

Die hepatische Enzephalopathie ist eine häufige Komplikation fortgeschrittener Lebererkrankungen. Die Diagnose einer coverten hepatischen Enzephalopathie stellt im klinischen Alltag eine Herausforderung dar.

EEG Veränderungen können in allen Stadien der hepatischen Enzephalopathie nachgewiesen werden, jedoch ist die Verwendung von Standard EEGs in der Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie wenig verbreitet. Kürzlich zeigte sich das Light-EEG als kostengünstige, benutzerfreundlichere, niedrighschwellige Alternative ohne Notwendigkeit einer elektrophysiologischen Expertise. Jedoch gibt es bisher keine Daten für den Routinegebrauch des Light-EEGs bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für eine hepatische Enzephalopathie.

Das Ziel dieser Studie war es, den diagnostischen Wert von Light EEGs in der Detektion von minimalen hepatischen Enzephalopathien bei Patient*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung zu evaluieren. Die minimale hepatische Enzephalopathie stellt einen eigenständigen Risikofaktor für das Outcome von Patient*innen mit Leberzirrhose dar, und erhöht das Risiko für die Entwicklung einer overten, klinisch symptomatischen hepatischen Enzephalopathie.

In dieser Studie wurden 97 Patient*innen der Ambulanz für portale Hämodynamik der Universitätsklinik Bonn mit Leberzirrhose oder nichtzirrhotischer portaler Hypertension prospektiv eingeschlossen. Dabei wurde bei allen Patient*innen zu Beginn der Studie ein 10-12minütiges Light-EEG mit geschlossenen Augen durchgeführt. Hierfür wurde das kabelloses 14 Kanal-EEG EPOC16 der Firma Emotiv verwendet. Zur Diagnosestellung einer minimalen hepatischen Enzephalopathie zu Studienbeginn wurden zwei psychometrische Untersuchungen an allen Patient*innen durchgeführt, die CFF(Critical Flicker Frequency) und der NCT (Number Connection Test). Die Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie wurde gestellt, wenn die psychometrischen Tests pathologische Ergebnisse zeigten und keine klinischen Symptomen einer hepatischen Enzephalopathie bestanden.

Im Light-EEG zeigte sich bei Patient*innen mit minimaler hepatischer Enzephalopathie eine verminderte Beta-Aktivität in der temporo-occipitalen und parietalen Ableitung, als bei Patient*innen ohne hepatische Enzephalopathie. Somit konnte mithilfe des Light-EEGs eine minimale hepatische Enzephalopathie bei Patient*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung ausgeschlossen werden. Jedoch ist aufgrund der geringen Fallzahl an Patient*innen mit minimaler hepatischer Enzephalopathie die Durchführung einer Kontrollstudie empfehlenswert. Durch die vereinfachte Handhabung des Light-EEGs im Vergleich zum Standard-EEG könnte dies zu einer verbreiterten Anwendung von Light-EEGs in der Hepatologie führen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die EMOTIV 16 Elektronen Kappe	14
Abbildung 2: Ausschluss und Bestätigung einer hepatischen Enzephalopathie	20

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hepatische Enzephalopathie – Einteilung nach West-Haven Kriterien	11
Tabelle 2: Generelle Charakteristika der Studienteilnehmer/innen zur Baseline	17
Tabelle 3: Light-EEG-Daten zur Baseline	19
Tabelle 4: Logistische Regressionsanalyse	19
Tabelle 5: Diagnostische Genauigkeit der Beta-Aktivität der temporo-occipitalen Ableitung	20

8. Literaturverzeichnis

Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Vega Catalina M, García-Pagán JC, Bosch J. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229-236

Adebayo DB, Neong SF, Wong F. Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 40-47

Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, Wilkes EA, Moore K, Leithead JA, Hayes PC, O'Brien AJ, Verma S. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2021; 70: 9-29

Allampati SK, Mullen KD. Understanding the impact of neurologic complications in patients with cirrhosis. *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312119832090

Allegretti AS, Ortiz G, Cui J, Wenger J, Bhan I, Chung RT, Thadhani RI, Irani Z. Changes in Kidney Function After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Versus Large-Volume Paracentesis in Cirrhosis: A Matched Cohort Analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 381–391

Amodio P, Wenin H, Del Piccolo F, Mapelli D, Montagnese S, Pellegrini A, Musto C, Gatta A, Umiltà C. Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clin Exp Res* 2002; 14(2):117–131

Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 369–379

Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23(1): 164–176

Bajaj JS. Current and future diagnosis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 107-110

Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739–747

Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Rahimi RS, Tandon P, Shawcross DL, Thabut D, Dhiman RK, Romero-Gomez M, Sharma BC, Montagnese S. Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(7): 989–1002

Bajaj JS, Duarte-Rojo A, Xie JJ, Acharya C, Wade JB, Robles C, Thacker, LR, Flud C, Fagan A, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, White MB, Kelly M, Nguyen V, Gavis EA, Vargas HE. Minimal Hepatic Encephalopathy and Mild Cognitive Impairment Worsen Quality of Life in Elderly Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(13): 3008–3016

Baki JA, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019; 17(2): 244–253

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58(3): 593–608

Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J* 2014; 45(1): 16-26

Bosch J, Garcia-Pagan, J. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954

Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(3): 558–567

Breising KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47(2): 288–295

Chavez-Tapia NC, Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2009(1): CD002232

Clarke SK, Jaffe J, Mutch R. Overcoming Communication Barriers in Refugee Health Care. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(3): 669–686

Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1997; 22(6): 541–550

D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int* 2018; 12: 34–43

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*, 1999; 19(4): 475–505

EMOTIV, 2022. <https://www.emotiv.com/> (Zugriffsdatum 21.11.2022)

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70(1): 172–193

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2): 406–460

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. In Elsevier, Hrsg. Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Philadelphia: Elsevier 2010; 1489-1516

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R., Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35(3): 716–721

de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(4): 762–768

Friedman S. Mechanism of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134(6): 1655-1669

Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Sauerbruch T, Luca A, Vinel JP, Renteln D, Bosch J. An early decision for PTFE-TIPS improves survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding: a multicenter RCT. *J Hepatol* 2008; 48: 373-374

Garcia-Pagan J, Villanueva CA, Albillos A, Bañares R, Morillas R, Abrales JG, Bosch, J, Spanish Variceal Bleeding Study Group. Nadolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: a multicentre randomised controlled trial. *Gut* 2009; 58(8): 1144-1150

García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57(2): 458–461

Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 823–832

Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2109–2117

Gerbes A, Gülberg V, Wiggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998; 28(3): 683-688

Gerbes A, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, Holstege A, Lynen-Jansen P, Steib CJ, Trebicka J, Wiest R, Zipprich A. Updated Sk2-Guidelines "Complications of liver cirrhosis" German Society of Gastroenterology (DGVS). *Gastroenterology* 2019; 57: 168

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2019. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=73019981&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=550&p_ansnr=87463499&p_version=3&D.000=1&D.001=3 (Zugriffsdatum: 29.11.2022)

Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. (2003). Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362(9398): 1819–1827

Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361(13): 1279–1290

Gluud LL, Krag A. (2012). Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Reviews* 2012; (8): CD004544

Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD005162

Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5(5):CD001939

Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essinkbot ML, Hop WC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28(1): 45–49

Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R, Portal Hypertension Collaborative Group (2005). Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2254–2261

Gu W, Hortlik H, Erasmus HP, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, Ferstl P, Schulz M, Peiffer KH, Queck A, Sauerbruch T, Brol MJ, Rohde G, Sanchez C, Moreau R, Arroyo V, Zeuzem

S, Welsch C, Trebicka J. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health Eur* 2021; 12: 100240

Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jiménez W, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28(2): 416–422

Gülberg V, Gerbes A. Komplikationen der Leberzirrhose. *Gastroenterologe* 2013; 8: 241–249

Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, Elkrief L, Hopf C, Solís-Munoz P, Saliba F, Zeuzem S, Albillos A, Benten D, Montero-Alvarez JL, Chivas MT, Concepción M, Córdoba J, McCormick A, CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015; 62(1): 243–252

Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam physician* 2006; 74(5): 756–762

Kappus MR, Bajaj JS. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(11): 1208–1219

Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35(2): 357–366

Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(1): 82–88

Labenz C, Labenz J. Hepatische Enzephalopathie - Primäre und sekundäre Prophylaxe. *HepNet J* 2019; 2: 18-21

Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, Villalba J, Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Jalan R, Brookes J, Thalassinou E, Burroughs AK, Cordoba J, Nevens F, EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57(6): 2448–2457

Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C., Benhamou JP, Erlinger S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatology* 1996; 25(2): 135–144

Li YY, Nie YQ, Sha WH, Zeng Z, Yang FY, Ping L, Jia L. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2004; 10(16): 2397–2401

Liao WC, Hou MC, Chang CJ, Lee FY, Lin HC, Lee SD. Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1): 96–103

Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32(3): 461–465

Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, Buceta E, Sánchez J, Castellot A, Peñate M, Cruz A, Peña E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40(4): 793–801

Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs* 2019; 79(1): 11–16

Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(12): 2650–2666

Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, Montagnese S, Schiff S, Weissenborn K. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016; 31(6): 1217–1229

Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, Baig N, Hamid S, Jafri W. Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *J Col Physicians Surg Pak* 2010; 20(8): 514–518

Ng E, Pottie K, Spitzer D. Official language proficiency and self-reported health among immigrants to Canada. *Health Rep*, 2011; 22(4):15–23

Okraïneç K, Booth GL, Hollands S, Bell CM. Language Barriers Among the Foreign-Born in Canada: Agreement of Self-Reported Measures and Persistence Over Time. *J Immigr Minor Health* 2017; 19(1): 50–56

Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(12): 2048–2061

Pessidjo Djomatcho L, Kowo MP, Ndam AN, Njonnou SRS, Kenfack GU, Andoulo FA, Bagnaka SFE, Bekolo WT, Malongue A, Babagna ID, Sida MB, Luma H, Njoya O. Normalisation of the psychometric encephalopathy score within the Cameroonian population. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1): 287

Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(2): 281–290

Poh Z, Chang PE. A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. *Int J hepatol* 2012; 480309

Praktiknjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, Jansen C, Feist A, Chang J, Grimm J, Lehmann J, Strassburg CP, Abraldes JG, Kukuk G, Trebicka J. (2018). Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67(3): 1014–1026

Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, Pohlmann A, Lattanzi B, Krabbe VK, Strassburg CP, Arroyo V, Merli M, Meyer C, Trebicka J.

Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10(4): e00025

Praktiknjo M, Simón-Talero M, Römer J, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, Baiges A, Low G, Llop E, Maurer MH, Zipprich A, Triolo M, Maleux G, Fiolla AD, Dam C, Vidal-González J, Majumdar A, Picón C, Toth D, Darnell A, Baveno VI-SPSS group of the Baveno Cooperation. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72(6): 1140–1150

Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, Ravdin LD, Romero-Gomez M, Stracciari A, Weissenborn K, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009; 29(5): 629–635

Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 4: 571-581

Riemann JF. Ätiologie und Risikofaktoren In Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J, Hrsg. *Gastroenterologie in Klinik und Praxis. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008

Riggio O, Amodio P, Farcomeni A, Merli M, Nardelli S, Pasquale C, Pentassuglio I, Gioia S, Onori E, Piazza N, De Rui M, Schiff S, Montagnese S. (2015). A Model for Predicting Development of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(7): 1346–1352

Van der Rijt CC, Schalm SW, De Groot, GH, De Vlieger M. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 57(5): 423–426

Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2718–2723

Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, de Madaria E, Montoliu C, Nuñez D, Flavia M, Compañy L, Rodrigo JM, Felipo V. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45(4): 879–885

Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62(2): 437–447

Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010; 59(7): 988–1000

Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, Wiest R, Caca K, Hoffmeister A, Lutz H, Schoo R, Lorenzen H, Trebicka J, Appenrodt B, Schepke M, Fimmers R, German Study Group for Prophylaxis of Variceal Rebleeding. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology* 2015; 149(3): 660–668.e1

Saxena NB, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(3): 322-327

Schiff S, Casa M, Di Caro V, Aprile D, Spinelli G, De Rui M, Angeli P, Amodio P, Montagnese S. A low-cost, user-friendly electroencephalographic recording system for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2016; 63(5): 1651–1659

Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16(1-2): 37–41

Schomerus H, Schreiegg J. Prevalence of latent portasystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. *Z Gastroenterol* 1993; 31(4): 231-234

Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24(1): 20-42

Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary & Pancreat Dis Int* 2010; 9(1): 27–32

Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishore H, Sood A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016; 36(3): 378–385

Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, Baiges A, Low G, Llop E, Praktiknjo M, Maurer MH, Zipprich A, Triolo M, Vangrinsven G, Garcia-Martinez R, Dam A, Majumdar A, Picón C, Toth D, Darnell A, Abrales JG, Lopez M, Baveno VI-SPSS group from the Baveno Cooperation. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterol* 2018; 154(6): 1694–1705.e4

Singh J, Sharma BC, Marashi S, Puri V, Srivastava S. Spectral electroencephalogram in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(6): 1203-1209

Solà E, Sanchez-Cabús S, Rodriguez E, Elia C, Cela R, Moreira R, Pose E, Sánchez-Delgado J, Cañete N, Morales-Ruiz M, Campos F, Balust J, Guevara M, García-Valdecasas JC, Ginès P. Effects of alfapump™ system on kidney and circulatory function in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Transpl* 2017; 23(5): 583–593

Song DS. *Korean J Gastroenterol* 2018; 72(2): 56–63

Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27(4): 669–676

Talwalkar JA, Kamath PS. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(11): 1501–1508

Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, Ardizzone G, Valente, U. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic

portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(54): 1753–1755

Vanamee P, Poppell JW, Glicksman AS, Randall HT, Roberts KE. Respiratory alkalosis in hepatic coma. *AMA Arch Intern Med* 1956; 97(6): 762–767

Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, Gallego A, Torras X, Soriano G, Sáinz S, Benito S, Balanzó J. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45(4): 560–567

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715–735

Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5): 1066–1079

Weissenborn K, Rückert N, Hecker H, Manns MP. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1998; 28(4): 646–653

Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34(5): 768–773

Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79(1): 5–9

Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1660–1670

Woloshin S, Bickell NA, Schwartz LM, Gany F, Welch HG. Language barriers in medicine in the United States. *JAMA* 1995; 273(9): 724–728

Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995; 122(11): 816–822

Wong F, Pantea LS. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55-64

9. Danksagung

Ich möchte mich zu allererst bei meiner gesamten Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik und Poliklinik 1 bedanken. Dabei gilt insbesondere meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Johannes Chang sowie meinem initialen Betreuer Michael Praktiknjo großen Dank, die mich im Prozess meiner Dissertation unterstützt haben.

Auch danke ich meinem Zweitgutachter für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Des Weiteren danke ich meinen Kommilitoninnen Antonia Witt und Katharina Böhm, welche parallel mit mir in der Arbeitsgruppe ihre Dissertation begannen und mich auf meinem Weg im Studium und der Dissertation mit ihrem Rat unterstützten.

Ebenso bedanke ich mich bei meinem initialen Doktorvater Prof. Dr. med. Jonel Trebicka für das Ermöglichen des Beginns meines Promotionsvorhabens.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern (Anette und Klaus) für die tatkräftige Unterstützung während meines gesamten Studiums bedanken.

Nicht zuletzt bedanke ich mich auch bei Markus Heger, für die Zusprüche und uneingeschränkte Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.