

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik  
mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswirkung einer enteralen Aminosäurebelastung auf  
die hepatische Enzephalopathie  
- Eine protonenspektroskopische Untersuchung des Gehirns  
bei Patienten mit Leberzirrhose

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henrike Sundermann, geb. Schulze  
aus Wernigerode

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Plauth  
2. Prof. Dr. med. T. Sauerbruch  
3. Prof. Dr. med. A.-J. Lemke

Datum der Promotion: 18.09.2009

*Quae fuit durum pati,  
meminisse dulce est.*

*Seneca minor, Hercules furens*

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
1 Einleitung .....	1
1.1 Hepatische Enzephalopathie .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Diagnostik .....	1
1.1.3 Pathogenese .....	3
1.2 Magnetresonanztomographie .....	7
1.3 Fragestellungen .....	9
1.3.1 Hauptfragestellung .....	9
1.3.2 Nebenfragestellungen .....	9
2 Patienten, Material und Methoden .....	10
2.1 Patienten .....	10
2.2 Kontrollpersonen .....	11
2.3 Untersuchungsplan .....	11
2.4 Körperzusammensetzung und Energieumsatz .....	14
2.4.1 Body Mass Index .....	14
2.4.2 Bioelektrische Impedanzanalyse .....	14
2.4.3 Anthropometrie .....	16
2.4.4 Kreatininmethode .....	18
2.4.5 Indirekte Kalorimetrie .....	19
2.5 Ammoniakbestimmung .....	22
2.6 Psychometrie .....	23
2.7 Klinisch-neurologische Untersuchung .....	25
2.8 Magnetresonanztomographie .....	27
2.9 Statistik .....	32

---

3	Ergebnisse .....	33
3.1	Stadium der Leberzirrhose .....	33
3.2	Körperzusammensetzung .....	34
3.2.1	Body Mass Index.....	34
3.2.2	Körperzellmasse .....	35
3.2.3	Muskelmasse .....	38
3.2.4	Fettmasse .....	39
3.2.5	Magermasse .....	40
3.2.6	Kreatinin-Index.....	41
3.3	Energieumsatz und Substratoxidation.....	42
3.4	Ammoniakbestimmung.....	44
3.5	Psychometrie.....	45
3.6	Klinisch-neurologische Untersuchung .....	51
3.7	Magnetresonanztomographie.....	54
4	Diskussion.....	61
4.1	Charakterisierung der Patienten.....	61
4.1.1	Stadium der Leberzirrhose .....	61
4.1.2	Körperzusammensetzung, Energieumsatz und Substratutilisation .....	61
4.2	Hepatische Enzephalopathie.....	66
4.2.1	Magnetresonanztomographie .....	66
4.2.2	Ammoniakbestimmung.....	71
4.2.3	Psychometrie .....	74
4.2.4	Klinisch-neurologische Untersuchung .....	77
4.2.5	Gegenüberstellung der Ergebnisse.....	79
5	Zusammenfassung .....	82
6	Literaturverzeichnis .....	83
7	Abbildungsverzeichnis.....	90
8	Tabellenverzeichnis.....	91
	Danksagung .....	92
	Lebenslauf.....	93
	Erklärung .....	94

## Abkürzungsverzeichnis

AFA	Arm fat area (Armfettfläche)
ALAT	Alaninaminotransferase
AMA	Arm muscle area (Armmuskelfläche)
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
BCM	Body cell mass (Körperzellmasse)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body mass index
Ca	Kalzium
cAMA	Corrected arm muscle area (korrigierte Armmuskelfläche)
Cho	Cholin
Cl	Chlorid
Cr	Creatin
ECM	Extra cellular mass (Extrazellulärmasse bzw. extrazelluläres Volumen)
GLDH	Glutamatdehydrogenase
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Glx	Glutamin + Glutamat
$\gamma$ -GT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HE	Hepatische Enzephalopathie
Hk	Hämatokrit
K	Kalium
$\alpha$ -KG	$\alpha$ -Ketoglutarat
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
kHz	Kilohertz
KP	Kreise punktieren
l	Liter
LBM	Lean body mass (Magermasse)
LN-F	Liniennachfahrtst Fehler
LN-Z	Liniennachfahrtst Zeit

---

MAC	Mid arm circumference (mittlerer Armumfang)
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
ml	Myo-Inositol
MRT	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
μmol	Mikromol
NAA	N-Acetylaspartat
Na	Natrium
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
NH <sub>3</sub>	Ammoniak
nm	Nanometer
PSE	Portosystemische Enzephalopathie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
R	Resistance
TBF	Total body fat (Gesamtkörperfett)
TBM	Total body muscle mass (Gesamtkörpermuskelmasse)
TBW	Total body water (Ganzkörperwasser)
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt
TSF	Triceps skinfold thickness (Tricepshautfaldendicke)
Xc	Reactance
Z	Impedanz
ZS	Zahlensymboltest
ZVA	Zahlenverbinden A
ZVB	Zahlenverbinden B

# 1 Einleitung

## 1.1 Hepatische Enzephalopathie

### 1.1.1 Definition

Als hepatische Enzephalopathie (HE) wird eine potentiell reversible zerebrale Funktionsstörung auf dem Boden einer akuten oder chronischen Leberinsuffizienz bezeichnet. Bei chronischen Lebererkrankungen wie der Zirrhose besteht häufig nur eine minimale oder geringgradige Enzephalopathie mit nur leichten neuropsychologischen Defiziten. Bei akutem Leberversagen kann es in Stunden bis Tagen zum Koma als schwerster Manifestationsform kommen. Schwere Verlaufsformen bedeuten eine akute Gefährdung des Patienten, weshalb der frühen und sicheren Diagnosestellung eine entscheidende Bedeutung zukommt. [19]

### 1.1.2 Diagnostik

Das klinische Bild dient als wichtigstes Kriterium. Jede neuropsychologische Störung bei Patienten mit Lebererkrankung sollte an die HE denken lassen. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind andere zentralnervöse Störungen, wie andere metabolisch oder toxisch bedingte Enzephalopathien (Hypo- bzw. Hyperglykämie, Hypoxie, Urämie, Elektrolytstörungen), intrakranielle Raumforderungen (Tumoren, Blutungen, Ischämien), meningeale Reizzustände, Anwendung psychotroper Medikamente oder psychiatrische Erkrankungen (affektive Psychosen, Schizophrenien). Bei Alkoholerkrankung ist auch an ein Alkoholentzugsdelir, eine Intoxikation oder das Wernicke-Korsakoff-Syndrom zu denken.

Nach der Vienna Classification [19] wird die HE nach Ursachen und Akuität des Auftretens unterschieden. Eine HE Typ A liegt bei akutem Leberversagen vor. Als Typ B wird eine HE bei portosystemischem Bypass ohne Vorliegen einer Leberzellerkrankung bezeichnet. Dem Typ C wird die HE bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension und / oder portosystemischem Shunt zugeordnet. Die HE Typ C wird weiterhin in episodisch auftretende (durch auslösende Faktoren oder spontan, zum Teil rezidivierend) und persistierende HE unterteilt.

Anhand der Klinik wird die HE nach den West-Haven-Kriterien [10] in vier Schweregrade eingeteilt. Grad I entspricht einer milden, die Grade II bis IV einer schweren Enzephalopathie. Die Symptomatik reicht dabei von anfänglicher Verlangsamung, Störungen im Schlaf-Wachrhythmus und psychomotorischen Veränderungen bis zum Koma. Bereits vor der klinischen Diagnose der HE sind jedoch neuropsychiatrische Defizite vorhanden, die mit Hilfe psychometrischer Testverfahren erfasst werden können. Der früher genutzte Begriff der subklinischen Enzephalopathie scheint irreführend und es besteht die Gefahr, dass die klinische Bedeutung der Erkrankung unterschätzt werden kann. Die anhand der psychometrischen Testverfahren diagnostizierte HE wird deshalb jetzt als minimale HE bezeichnet.

Weitere diagnostische Möglichkeiten bieten Laboruntersuchungen wie die Messung der Ammoniakserumkonzentration. Bei der hepatischen Enzephalopathie finden sich regelmäßig erhöhte Ammoniakspiegel im Blut. Die Höhe der Ammoniakkonzentration ist jedoch nicht zuverlässig mit der Ausprägung der HE assoziiert. Bei einigen Patienten kann eine gute Korrelation gefunden werden. In anderen Fällen zeigten Patienten auch bei stark erhöhten Ammoniakspiegeln keine Zeichen einer klinischen oder minimalen HE [93] oder waren bei nur gering erhöhten Ammoniakspiegeln enzephalopathisch. [28] Bei Patienten mit Leberzirrhose können bei 8 bis 35 % der Patienten pathologische EEG gefunden werden [73]. Im EEG Gesunder zeigen sich bilateral synchrone Alpha-Wellen. Bei einer Leberzirrhose treten initial symmetrische langsame Theta-Wellen, in fortgeschritteneren Stadien bilateral synchrone Delta-Wellen vor allem in frontalen und zentralen Hirnarealen auf. [31] Eine deutliche Einschränkung dieser Methode zur Diagnostik der HE stellt ihre fehlende Spezifität dar. Ähnliche Veränderungen des EEG finden sich auch bei Urämie, CO<sub>2</sub>-Intoxikation, Vitamin B12-Mangel, Hypoxie oder Hypoglykämie [28]. Außerdem ist anhand des EEG keine Stadieneinteilung der HE möglich.

Andere Methoden, mit denen eine HE diagnostiziert werden kann, sind elektrophysiologische Untersuchungen [73, 87, 45, 17] sowie die Magnetresonanz- und Positronenemissionstomographie [89, 55, 61]. Die hier gefundenen Veränderungen sind jedoch nicht streng mit der Schwere der Erkrankung korreliert bzw. nicht ausreichend spezifisch. Weiterhin setzen die genannten Verfahren eine hochentwickelte technische Ausstattung und gut geschultes Personal voraus, weshalb sie bei der Routinediagnostik der HE nicht zum Einsatz kommen.

Anhand der geschilderten Methoden kann die HE bereits in frühen Stadien diagnostiziert werden. Eine quantitative und objektive Aussage über die Erkrankung ist jedoch nicht möglich. Damit wird die Notwendigkeit einer diagnostischen Methode offensichtlich, die diese Kriterien erfüllt.

### **1.1.3 Pathogenese**

Die vollständigen pathogenetischen Mechanismen der hepatischen Enzephalopathie sind noch nicht bekannt. Wahrscheinlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen auf dem Boden eines metabolisch bedingten Ungleichgewichts zwischen exzitatorischer und inhibitorischer neuronaler Aktivität.

#### **1.1.3.1 Ammoniak**

Bei Patienten mit Leberzirrhose finden sich regelmäßig erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Blut. Hauptsyntheseort des Ammoniaks sind die Mukosazellen des Dünndarms. Sie verstoffwechseln die Aminosäure Glutamin, bei deren Abbau Ammoniak entsteht. [71]

Glutamin stellt mit fast 60 % den quantitativ bedeutendsten Anteil der freien Aminosäuren im Körper dar. [26] Es ist bei vielen Stoffwechselwegen involviert, wie der Zellproliferation, der Proteinsynthese der Skelettmuskulatur, Lymphozytenproliferation und Lymphkinbildung und der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes. Glutaminmangel kann zu schweren Komplikationen wie Abnahme der Muskelmasse, Störung der intestinalen Permeabilität und vermehrten Infektionen und Wundheilungsstörungen führen. [56] Glutamin kann von vielen Geweben synthetisiert werden, weshalb es nicht zu den essentiellen Aminosäuren zählt. Bei hyperkatabolen und hypermetabolen Zuständen (Trauma, Sepsis, postoperative Phase, Infektionen, längerer Nahrungsentzug) muss es jedoch zugeführt werden, da der Glutaminbedarf in diesen Situationen die Synthesekapazität des Körpers übersteigt. [26, 56, 95]. Glutamin war aufgrund seiner Instabilität in Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung lange nicht enthalten. Nachdem die physiologische Bedeutung des Glutamins erkannt wurde, wurden Lösungen entwickelt, die Glutamin als Peptid enthalten und damit die Zufuhr von Glutamin ermöglichen. Der postoperative Einsatz einer glutaminhaltigen

versus einer glutaminfreien parenteralen Ernährung (PE) führte zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes [56] und einer Steigerung der Überlebensrate [29].

Bei Patienten mit Leberzirrhose finden sich ebenfalls erniedrigte Glutaminspiegel. [71] Durch Zufuhr von Glutamin könnte eine Zunahme der Muskelmasse und damit eine Verbesserung des prognostisch wichtigen Ernährungsstatus erzielt werden. [56, 26, 75, 94]. Problematisch im Hinblick auf die Entwicklung einer HE ist die Hyperammoniämie nach Glutaminzufuhr. Plauth et al. konnten eine ausgeprägte Hyperammoniämie nach enteraler Zufuhr einer glutaminhaltigen Aminosäurelösung bei Patienten mit TIPS nachweisen. Ursache der Hyperammoniämie ist die Verstoffwechslung des Glutamins durch die Enterozyten des Dünndarms mit nachfolgender Freisetzung von Ammoniak. Die früher postulierte Bildung des Ammoniaks durch die bakterielle Flora des Kolons spielt dabei keine Rolle. [71]

Nahrungsprotein enthält 20 unterschiedliche Aminosäuren. Mit der Frage, ob sie eine vergleichbare Hyperammoniämie bewirken, untersuchten Rudman et al. den Effekt von 18 Aminosäuren auf den Blutammoniakspiegel. Bei den gesunden Probanden bewirkte keine Aminosäure eine Hyperammoniämie. Bei Patienten mit Leberzirrhose lösten 10 Aminosäuren bei enteraler Zufuhr eine Hyperammoniämie aus. Dabei gehörte Glutamin zu den am stärksten ammoniogenen Aminosäuren. Die Ursache für das unterschiedliche ammoniogene Potential sehen Rudman et al. in der ungleichen Verstoffwechslung. Bei der Gruppe mit hohem Potential entsteht bei der initialen Reaktion durch Deamidation Ammoniak, bei der Gruppe mit niedrigem Potential entsteht durch Transamination bevorzugt Aspartatsäure. [78]

Die Entgiftung des Ammoniaks erfolgt hauptsächlich in der Leber durch Harnstoff- und Glutaminsynthese. Diese Systeme arbeiten bei einer Leberzirrhose nur noch mit einer reduzierten Kapazität, so dass die Leberfunktion quantitativ zur Entgiftung nicht mehr ausreicht. Außerdem führen portosystemische Kollateralkreisläufe ammoniakreiches portalvenöses Blut an der Leber vorbei, was erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Körperkreislauf zur Folge hat. Beide Mechanismen sind bei dem Zirrhosepatienten an der systemischen Hyperammoniämie beteiligt. Bei akutem Leberversagen steht das Erliegen der Entgiftungsfunktion im Vordergrund. Der gestörte hepatische Abbau kann zwar durch eine gesteigerte Ammoniakaufnahme in die Muskulatur teilweise kompensiert werden. Dieser Mechanismus hängt jedoch von der Muskelmasse und damit entscheidend vom Ernährungszustand des Patienten ab. [31, 28]

Im gesunden Organismus herrscht zwischen Produktion und Entgiftung von Ammoniak ein Gleichgewicht, so dass eine nichttoxische Ammoniakkonzentration von ca. 30  $\mu\text{mol/l}$  im peripheren Blut gewährleistet ist. [31] Bei Patienten mit Leberzirrhose finden sich regelmäßig erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Blut, was bei Fehlen von Komplikationen jedoch oft ohne klinische Bedeutung bleibt. Eine schwere Hyperammoniämie und episodische HE kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Dazu gehören bakterielle Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Traumata, Katabolie, Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes und Niereninsuffizienz. [38] Eine schwere Hyperammoniämie als Folge einer exzessiven Eiweißzufuhr ist eine Seltenheit [71].

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Höhe der Ammoniakkonzentration im Blut nicht streng mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert ist. Zwar kann bei einigen Patienten eine gute Übereinstimmung gefunden werden. Bei anderen fanden sich aber trotz stark erhöhter Ammoniakspiegel keine Zeichen einer klinischen oder minimalen HE [93] oder die Patienten wiesen bei nur gering erhöhten Ammoniakspiegeln eine deutliche Enzephalopathie auf. [28] Ursache für diese unvollständige Korrelation kann die Veränderung der Blut-Hirn-Schranke im Sinne einer Permeabilitätssteigerung für Ammoniak im Rahmen eines chronischen Leberversagens sein. [7, 35]

Ammoniak in hohen Konzentrationen beeinflusst die Funktion des ZNS. Das Ammoniak-Ion hat direkte Effekte auf die inhibitorische und exzitatorische Neurotransmission [31, 62]. Es hemmt das Zitratzyklus-regulierende Enzym  $\alpha$ -Ketoglutarat und führt damit zu einer Beeinträchtigung des zerebralen Energiehaushaltes [7, 8, 35]. Über Stimulation der L-Arginin-Aufnahme in Gehirnzellen in vitro erfolgt eine verstärkte Produktion von Stickoxid (NO). Das hat oxidativen Stress und möglicherweise Veränderungen der zerebralen Perfusion zur Folge. Der Glutamat-Transporter GLT-1 der Astrozyten wird vermindert exprimiert. Dadurch wird die Aufnahme von Glutamat in die Astrozyten und damit seine Inaktivierung im synaptischen Spalt vermindert. [35] Glutamat kommt als exzitatorischem Neurotransmitter große Bedeutung zu. Störungen seiner neuronal-astrozytären Übertragung könnten damit ein plausibler pathogenetischer Aspekt der HE sein. [62, 35] Die Expression von Benzodiazepinrezeptoren vom peripheren Typ auf Astrozyten nimmt unter Ammoniak zu [35].

### 1.1.3.2 Astrozytenschwellungshypothese

Die Metabolisierung des Ammoniaks im Gehirn findet in den Astrozyten statt. Diese Zellen verfügen als einzige im menschlichen Gehirn über die zur Ammoniakentgiftung benötigte Glutaminsynthetase. Die typischen morphologischen Veränderungen bei der HE finden sich daher an den Astrozyten, jedoch nicht an den Neuronen.

Beim Entgiftungsprozess wird der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat durch aktiven Transport in die Zellen aufgenommen. Die Glutaminsynthetase katalysiert die Reaktion von Glutamat und Ammoniak zu Glutamin. Die intrazelluläre Ansammlung von Glutamin in den Astrozyten führt zum Einstrom von Wasser und zu einer Gliaschwellung. Unter physiologischen Bedingungen kann dieser Schwellung durch eine kompensatorische Abgabe von Osmolyten wie myo-Inositol entgegengewirkt werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose reichen diese Kompensationsmechanismen aufgrund der Hyperammoniämie nicht aus. Es kommt zu einer deutlichen Akkumulation von Glutamin in den Astrozyten und damit zu einer Schwellung der Zellen. Als Ausdruck der versuchten Kompensation tritt eine Depletion von myo-Inositol auf. Der gestörte Hydratationszustand der Astrozyten führt zu komplexen Funktionsstörungen. Es treten Veränderungen bei Metabolismus, Transport und Genexpression der Zelle auf. Außerdem kommt es zu einer Massenwirkung mit steigendem intrakraniellen Druck und den damit verbundenen Komplikationen. [32]

Akutes Leberversagen führt zu einer generalisierten Astrozytenschwellung und dadurch zu einem Hirnödem mit gesteigertem intrakraniellen Druck und potentieller Lebensgefahr. Bei chronischer Lebererkrankung als Ursache der HE manifestiert sich die sogenannte Alzheimer-Typ-II-Degeneration. Diese Zellen zeichnen sich durch ihre charakteristische geschwollene Form mit großem hellen Zellkern mit vakuolär verändertem Chromatin und prominentem Nukleolus aus und werden sonst bei der Alzheimer-Krankheit gefunden. Das Auftreten dieser Zellen ist mit dem Schweregrad der HE positiv korreliert. [62, 35, 9]

Die Astrozytenschwellungshypothese ist die Hypothese, die durch die meisten experimentellen Befunde unterstützt wird. Sie räumt ein, dass nicht nur die Hyperammoniämie, sondern auch andere Aspekte bei der Entwicklung der HE eine Rolle spielen. So finden Hypothesen, die sich früher widersprachen, in der Zellschwellung einen gemeinsamen Konsens und die gemeinsame Endstrecke. Dazu gehören die Hyperammoniämie, Imbalanz von verzweigtkettigen Aminosäuren [21, 69],

Elektrolytimbalancen [7, 9], Einflüsse über Benzodiazepinrezeptoren und das Opioidsystem [7, 35, 9], sowie resultierende Störungen der Neurotransmission von Dopamin, Serotonin und GABA. [8, 35, 31, 28].

## 1.2 Magnetresonanztomographie

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) können Schnittbilder des menschlichen Körpers erstellt werden, indem man die intensiven Signale der Wasserstoffatomkerne (Protonen,  $^1\text{H}$ ) in Gewebswasser und Fettsäuren verwendet.

Durch die Magnetresonanztomographie (MRS) erhält man darüber hinaus Aussagen über die biochemischen Prozesse im Gewebe. Durch Änderung der spektralen Auflösung und Anregung in anderen Frequenzbereichen können außer  $^1\text{H}$  weitere Kerne ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) und neben Wasser und Fettsäuren andere im Körper vorkommende Substanzen erfasst werden. Rückschlüsse auf die entsprechenden Substanzen sind möglich, da die Resonanzfrequenz eines Kerns von der chemischen Struktur des Moleküls, in das er eingebaut ist, abhängt. [4]

Ziel der Anwendung der Magnetresonanztomographie am Patienten ist es, auf nicht invasivem Wege Informationen über den Metabolismus der Zellen zu erhalten. Klinische Anwendung findet die Methode z.B. in der Onkologie zur Detektion von Veränderungen im Stoffwechsel beim Tumorwachstum, bei Verlaufskontrollen in der Radio- und Chemotherapie oder zur Differenzierung maligner Raumforderungen von degenerativen oder angeborenen Veränderungen des Parenchyms. Weiterhin kann man die Dispositionskinetik von Pharmaka, die Vitalität eines transplantierten Organs oder das Ausmaß der Hirnschädigung nach Asphyxie erfassen. In der Neurologie dient die Methode außerdem zur Lokalisierung eines möglichen epileptogenen Fokus. Im Bereich von Studien findet die Methode noch breitere Anwendung. Sie wird hier z.B. zur Differenzierung der Demenzerkrankungen eingesetzt, bei der Diagnostik der Parkinsonerkrankung, der multiplen Sklerose, der amyotrophen Lateralsklerose, ethyltoxischer Hirnparenchymschädigungen, der hepatischen Enzephalopathie, der Schizophrenie oder anderer Psychosen. Außerhalb des Gehirns kann die Methode zur Untersuchung bei Myopathien, angeborenen Stoffwechselerkrankungen, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Herzmuskelerkrankungen hinzugezogen werden. Bei der Anwendung außerhalb des Gehirns können Probleme durch Atem- und Pulsationsbewegungen des zu untersuchenden Materials auftreten, die zu einer

Verbreiterung der Spektrallinien führen. Durch die Entwicklung spezieller Spulen (Mammaspule, Endorektalspule, Knieresonator, Extremitätenspule) werden diese Effekte jedoch minimiert.

Die oben beschriebene Schwellung der Astrozyten als entscheidender pathogenetischer Faktor der HE ist in vivo morphologisch nicht zu erfassen. Jedoch kann mit der Magnetresonanztomographie ein Korrelat zur Astrozytenschwellung gemessen werden. Sowohl bei manifester als auch bei minimaler HE finden sich charakteristische Muster von Konzentrationsveränderungen zerebraler Metabolite [43, 76, 27, 89, 49, 61]. Es kommt zur Akkumulation von Glutamin und Glutamat und zur Depletion von myo-Inositol als wesentlichem Osmolyten. Diese Veränderungen können selbst in geringer Ausprägung erfasst werden und sind offenbar spezifisch. Bisher wurden sie noch bei keiner anderen Enzephalopathie beschrieben [61]. Milde Veränderungen der MR-spektroskopischen Befunde wurden bereits vor Entwicklung einer HE bei noch normalen psychometrischen Testergebnissen beschrieben [76, 27]. Mit dieser Methode kann sowohl die manifeste als auch die minimale HE über die beschriebenen zerebralen metabolischen Veränderungen mit großer Sicherheit diagnostiziert werden [43, 76]. Eine Unterscheidung zwischen minimaler HE und Grad I ist dagegen nicht möglich [76].

In bisher durchgeführten Studien zur hepatischen Enzephalopathie wurden mit der MR-Spektroskopie statische Messungen durchgeführt, die einen Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Leberzirrhose ermöglichten. Ob es mit der Methode gelingt, auch kurzfristige Änderungen zerebraler Metabolite bei der HE zu erfassen, wurde bislang noch nicht untersucht.

## **1.3 Fragestellungen**

### **1.3.1 Hauptfragestellung**

Als Hauptfragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob es durch eine enterale Aminosäurebelastung und die damit verbundene Hyperammoniämie zu Veränderungen der zerebralen Metabolite kommt, wie sie bei der hepatischen Enzephalopathie gefunden werden und mit der Magnetresonanztomographie erfasst werden können.

### **1.3.2 Nebenfragestellungen**

Weiterhin war zu klären, ob die erfassbaren Veränderungen der MRS mit den Ergebnissen der übrigen Untersuchungsmethoden korrelieren.

Als Nebenfragestellung sollte untersucht werden, ob durch die Aminosäurebelastung eine Verschlechterung der mentalen Situation im Sinne einer klinisch-neurologisch erfassbaren Veränderung aufgetreten ist und ob Veränderungen in den psychometrischen Testergebnissen zu verzeichnen sind.

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden sieben Patienten mit einer klinisch oder histologisch gesicherten Leberzirrhose untersucht.

Bei der Mehrzahl der Patienten lag der Zirrhose ein Alkoholabusus zugrunde, in einem Fall entwickelte sie sich auf dem Boden einer Hämochromatose. Wegen Komplikationen der portalen Hypertension war bei sechs Patienten eine TIPS-Implantation durchgeführt worden. Indikationen waren rezidivierende Ösophagusvarizenblutungen (n = 3) oder therapieresistenter Aszites (n = 3). Der Altersmedian der Patienten betrug 54,8 Jahre mit einer Spannweite von 39,3 bis 72,1 Jahre. Bei drei Patienten waren rezidivierende enzephalopathische Episoden aus der Anamnese bekannt.

Alle Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in einer stabilen Krankheitsphase, d.h. sie wiesen innerhalb der letzten 14 Tage keine gastrointestinale Blutung auf und die Körpergewichtsschwankung innerhalb der letzten 7 Tage betrug weniger als 1,5 kg bei normaler Krankenhauskost (ausgenommen Gewichtsabnahme nach Aszitespunktion). Die Transaminasenaktivitäten lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung unterhalb des Dreifachen der Norm. Weitere Ausschlusskriterien waren maligne Erkrankungen, akute Infektionskrankheiten, pathologische Schilddrüsenfunktion, fehlende Einverständniserklärung, Schwangerschaft sowie Lebensalter unter 18 und über 75 Jahre.

Die Patienten wurden über Ablauf und Risiken der Studie ausführlich aufgeklärt und gaben vor Teilnahme an der Studie ihr schriftliches Einverständnis. Das Studienprotokoll entsprach den Vorschriften der Deklaration von 1975 in Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

## 2.2 Kontrollpersonen

Die Untersuchungen zum Ernährungsstatus und die Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie mit Bestimmung des arteriellen Ammoniakspiegels, Psychometrie, klinisch-neurologischer Untersuchung und Magnetresonanztomographie wurden an freiwilligen gesunden Kontrollen durchgeführt.

Der Altersmedian der Kontrollen betrug 52,1 Jahre mit einer Spannweite von 41,2 bis 73,9 Jahre und war demzufolge mit dem der Patientengruppe vergleichbar.

## 2.3 Untersuchungsplan

Bei allen Patienten wurde vor der Untersuchung ein Routinelabor abgenommen, bestehend aus Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Chlorid, Quick, PTT, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Thrombozyten, Leukozyten, ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, alkalischer Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin, Elektrophorese, Gesamteiweiß, Albumin, Cholinesterase, Gesamtbilirubin, Triglyceriden und Cholesterin.

Am Vortag der Studie wurden der Ernährungszustand der Patienten durch Ermitteln des Körpergewichts, bioelektrische Impedanzanalyse und Anthropometrie erfasst, sowie Energieumsatz und Substratutilisation mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt.

Am Untersuchungstag bestand eine Nahrungskarenz von zwölf Stunden. Bis zum Abschluss der Messungen durften die Patienten neben der Sondennahrung keine weitere Kost zu sich nehmen. Unter sterilen Kautelen wurde eine arterielle Kanüle in die Arteria radialis platziert. Weiterhin erhielten die Patienten eine nasoduodenale Sonde (Nutrisoft® 9F, Pfrimmer Nutricia), deren korrekte Lage radiologisch verifiziert wurde.

Zur Bestimmung des Basalwertes erfolgte zunächst die klinisch-neurologische Evaluierung des Enzephalopathiegrades nach den West Haven Kriterien [10]. Außerdem wurde zum Erfassen einer möglichen minimalen HE der PSE-Syndrom-Test nach Schomerus et al. durchgeführt [81]. Zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration wurde der Mittelwert aus drei arteriellen Blutentnahmen zu den Zeitpunkten minus 10, minus 5 und 0 Minuten vor Beginn der enteralen Ernährung erhoben. Das Blut wurde nach der Abnahme sofort bei 4 °C gelagert und durch das Citolabor des Universitätsklinikums Charité Standort Mitte bearbeitet.

Anschließend erfolgte eine Basalwertmessung mittels MR-Spektroskopie.

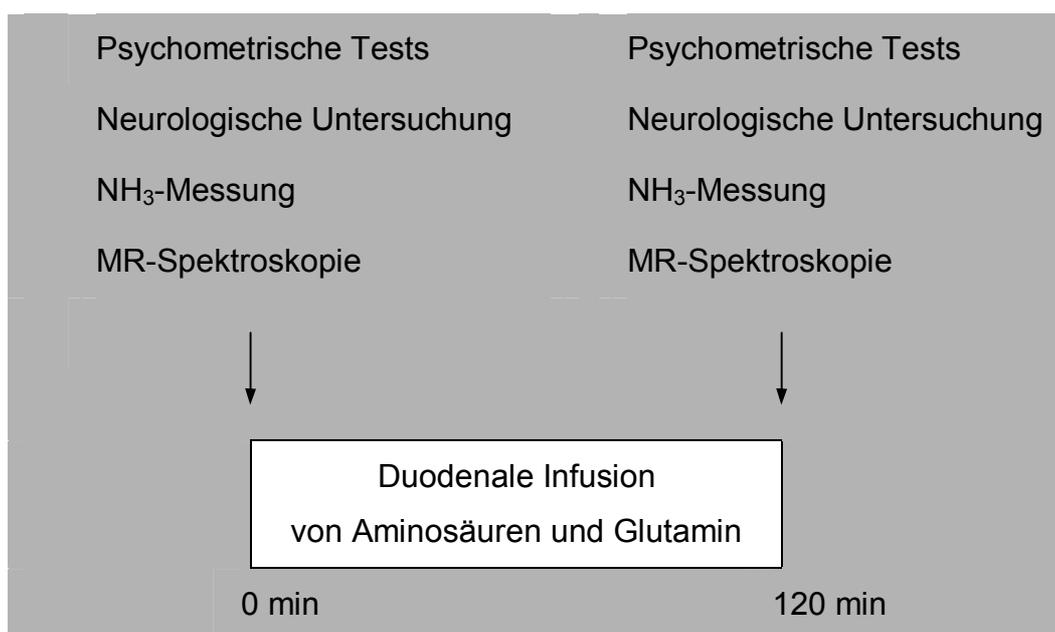
Unmittelbar nach den Basalwertuntersuchungen wurde eine flüssige Testmahlzeit pumpengesteuert (Sondomat Fresenius) über die duodenal platzierte Ernährungssonde mit einer Rate von 2 ml / kg pro Stunde verabreicht. Die Kohlenhydrat- und Fettkomponente wurde in Form von Super Soluble Duocal™ (Scientific Hospitals Supply, Gesellschaft für klinische Ernährung mbH, 74074 Heilbronn) mit einer Rate von 2,5 kcal / kg OKG pro Stunde (bezogen auf optimales Körpergewicht OKG als Broca-Gewicht – 10% (m) bzw. 15% (w)) in der Dosis 5 kcal / kg OKG verabreicht. Die Aminosäuren wurden als dipeptidhaltige Lösung (Glamin® , Pharmacia, 91051 Erlangen) mit einer Rate von 0,268 g / kg OKG pro Stunde in der Dosis 0,54 g / kg OKG appliziert. Eine Belastung in dieser Höhe führt bei Leberzirrhose reproduzierbar zu einer Hyperammoniämie. Die Zusammensetzung der Nährlösung zeigt Tabelle 2.1.

Aminosäuren (Glamin®)	40,2 g
Kohlenhydrate und Fett (Super Soluble Duocal™)	75,0 g
Kohlenhydrate	54,53 g
Fett	16,73 g
NaCl	3,0 g
Volumen	315,0 ml

**Tab. 2.1 Zusammensetzung der Nährlösung**

Nach Ablauf der zwei Stunden wurden die Patienten unter noch laufender enteraler Aminosäureinfusion erneut MR-spektroskopisch untersucht. In gleicher Weise wie vor der Aminosäurebelastung wurden weiterhin die klinisch-neurologische Evaluierung, die psychometrischen Tests und die Entnahme von arteriellem Blut zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration durchgeführt.

Die schematische Darstellung des Untersuchungsplans findet sich in Abbildung 2.1.

**Abb. 2.1: Untersuchungsplan**

## 2.4 Körperzusammensetzung und Energieumsatz

### 2.4.1 Body Mass Index

Am Vortag der Untersuchung wurden im Anschluss an die bioelektrische Impedanzanalyse das Körpergewicht der Patienten gemessen sowie die Körpergröße anamnestisch erhoben. Anhand dieser Daten wurde der BMI (body mass index) nach folgender Formel berechnet [6]:

$$\text{BMI} = \frac{\text{KG [kg]}}{\text{Größe}^2 [\text{m}^2]}$$

und mit dem Ergebnis die Einteilung in normal-, über- oder untergewichtig vorgenommen. Ein BMI zwischen 19 und 25 kg / m<sup>2</sup> entspricht Normalgewicht.

### 2.4.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein nichtinvasives Verfahren, das mit geringem Zeitaufwand eine differenzierte Analyse der Körperzusammensetzung erlaubt. Die Methode basiert auf elektrischen Widerstandsmessungen im Körper. Die verschiedenen Gewebe weisen eine unterschiedliche elektrische Leitfähigkeit und einen unterschiedlichen Widerstand gegen einen applizierten Strom auf. Dabei hat Magermasse durch den hohen Anteil an Wasser und Elektrolyten eine gute Leitfähigkeit, während Fettgewebe durch den sehr geringen Wasseranteil einen sehr hohen Widerstand besitzt.

Über zwei stromführende Elektroden wird ein Wechselstrom konstanter Stromstärke in den Körper geschickt und ein homogenes elektrisches Feld in der zu messenden Person erzeugt. Zwei Messelektroden erfassen die Potentialdifferenz. Der Widerstand eines biologischen Leiters wird als Impedanz Z bezeichnet, die sich aus den zwei Komponenten Resistance R und Reactance X<sub>c</sub> zusammensetzt. Die Resistance R ist der Widerstand, der durch die Viskosität der Körperflüssigkeiten hervorgerufen wird. Sie ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser und eignet sich damit zur Berechnung desselben. Die Reactance X<sub>c</sub> ist der kapazitive Widerstand, der auf Grund der Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen entsteht und ist dadurch gut mit der Körperzellmasse korreliert. Mathematisch wird der Zusammenhang zwischen der Impedanz und den Teilwiderständen durch die folgende Formel ausgedrückt:

$$Z^2 = R^2 + X_C^2$$

Durch phasenselektive Elektronik ist es möglich, Resistance und Reactance voneinander zu unterscheiden. Durch Kondensatoren im Wechselstromkreis kommt es zu einer Phasenverschiebung, so dass das Strommaximum dem Spannungsmaximum voraus eilt. Da Wechselstrom eine Sinusform hat, lässt sich diese Verschiebung als Winkel berechnen und wird als Phasenwinkel  $\varphi$  (phi) bezeichnet. Eine reine Zellmembranmasse hätte einen Phasenwinkel von  $90^\circ$ , Elektrolytwasser einen von  $0^\circ$ . Somit ist der Phasenwinkel direkt proportional zur Körperzellmasse und wird zur Berechnung derselben herangezogen.

Anhand der gemessenen Resistance lässt sich nach der Formel von Kushner [46] das Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW) berechnen. Neben der Resistance R gehen Körpergröße und -gewicht mit in die Formel ein:

$$\text{♂: TBW [kg]} = 0,369 \times \left( \frac{\text{Größe [cm}^2\text{]}}{R} \right) + 0,143 \times \text{KG [kg]} + 8,399$$

$$\text{♀: TBW [kg]} = 0,382 \times \left( \frac{\text{Größe [cm}^2\text{]}}{R} \right) + 0,105 \times \text{KG [kg]} + 8,315$$

Die Magermasse (Lean Body Mass, LBM bzw. Fat Free Mass FFM) wird aus dem berechneten Körperwasser abgeleitet. Beim gesunden euhydrierten Menschen weist die Magermasse einen konstanten Wassergehalt von 73,2 % auf. Die Berechnung erfolgt deshalb nach der Formel:

$$\text{LBM} = \frac{\text{TBW}}{0,732}$$

Die Körperzellmasse (Body Cell Mass, BCM) wird aus Magermasse und Phasenwinkel nach der Formel nach Lautz et al. [48] berechnet.

$$\text{BCMLautz [kg]} = \text{FFM [kg]} \times 0,29 \times \ln(\text{Phasenwinkel } \varphi \text{ bei } 50 \text{ kHz})$$

Zur Messung wurde ein Multifrequenzanalysator (BIA 2000 M, Data Input GmbH, Hofheim, Deutschland) verwendet. Die Messung erfolgte unter standardisierten Bedingungen direkt nach Durchführung der indirekten Kalorimetrie. Die Patienten befanden sich in flach liegender Position mit leicht abgespreizten Armen und Beinen, so dass diese weder einander noch den Rumpf berührten. Nach Entfetten der Haut mit Alkohol wurden an Hand und Fuß der rechten Körperseite je zwei selbstklebende Einmalelektroden befestigt. An der Hand wurde die stromführende Elektrode am

dorsalen Handrücken proximal der Metakarpalgelenke zwischen 2. und 3. Strahl platziert, die Messelektrode in Höhe des Ulnarköpfchens. Am dorsalen Fußrücken wurden die Elektroden in entsprechenden Positionen befestigt: die stromgebende Elektrode proximal der Metatarsalgelenke zwischen 1. und 2. Strahl, die Messelektrode zwischen dem medialen und lateralen Malleolus.

Dann erfolgten die Messungen bei 1, 5, 50 und 100 kHz. Die Messergebnisse wurden mit Hilfe eines von der Herstellerfirma mitgelieferten Computerprogramms ausgewertet. Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht werden vom Programm berücksichtigt.

Eine Übersicht zu theoretischen Grundlagen, Standardisierung, Fehlerquellen und Validität der Methode ist bei Pirlich et al. [66, 67] zu finden. Zur Berechnung der Kompartimente und Auswertung der Ergebnisse dienten die vom Hersteller mitgelieferte Software sowie das Benutzerhandbuch [15].

### 2.4.3 Anthropometrie

Neben der Messung mittels BIA erlaubt die Anthropometrie eine Abschätzung des Ernährungsstatus eines Patienten. Durch Messen der Trizepshautfaltendicke (TSF, triceps skinfold thickness) und des Armumfangs in der Mitte des Oberarms (MAC, mid arm circumference) können Körpermuskelmasse und Körperfett abgeschätzt werden.

Aus den ermittelten Werten kann die Armmuskelfläche (AMA, arm muscle area) berechnet werden. Dazu beschrieben Frisancho und Heymsfield eine identische Formel [24, 37].

$$\text{AMA [cm}^2\text{]} = \frac{(\text{MAC [cm]} - \pi \times \text{TSF [cm]})^2}{4\pi}$$

Heymsfield et al. [37] stellten bei paralleler Anwendung von anthropometrischen Messungen und computertomographischer Ermittlung der AMA, TSF und Armknochenfläche (ABA, arm bone area) bei mangelernährten Patienten eine Differenz der Ergebnisse fest. Die aus anthropometrischen Daten berechnete AMA war 10 bis 15 % größer als das computertomographisch ermittelte Muskelkompartiment. Ursache ist dessen nicht zirkuläre Form sowie das in der Gleichung nicht berücksichtigte neurovaskuläre Bündel. Weiterhin wurde festgestellt, dass bei Malnutrition der Knochen im Verhältnis zum Muskel kaum atrophiert, so dass bei gleichem Armumfang die AMA deutlich mehr reduziert ist als die ABA und damit zu groß berechnet wird. Um diese

Faktoren zu berücksichtigen, wurde ein geschlechtsabhängiger Korrekturfaktor entwickelt, der in die Formel zur Berechnung der korrigierten AMA (cAMA) eingeht.

$$\text{♂: } cAMA [\text{cm}^2] = AMA - 10$$

$$\text{♀: } cAMA [\text{cm}^2] = AMA - 6,5$$

Die Armmuskelfläche ist ein Maß für die Muskelmasse des Körpers (TBM, total body muscle mass) und geht in die Formel zur Berechnung [37] ein.

$$TBM [\text{kg}] = KG [\text{cm}] \times (0,0264 + 0,0029 \times cAMA)$$

Nach einer Formel von Frisancho kann anhand der Armmuskelfläche auch die Armfettfläche (AFA, arm fat area) bestimmt werden, die als Maß für die Abschätzung der Fettmasse gilt [24]. Dazu wird von der gesamten Fläche des Arms (MAA, midarm area) die AMA abgezogen.

$$AFA [\text{cm}^2] = MAA - AMA$$

Die MAA errechnet sich nach mathematischen Regeln aus der MAC (midarm circumference) wie folgt:

$$MAA [\text{cm}^2] = \frac{MAC^2}{4\pi}$$

Durch Einsetzen ergibt sich die Formel zur Berechnung der Armfettfläche:

$$AFA [\text{cm}^2] = \frac{MAC [\text{cm}] \times TSF [\text{cm}]}{2} - \frac{\pi \times TSF^2 [\text{cm}^2]}{4}$$

Um das Gesamtkörperfett (TBF, total body fat) abschätzen zu können, haben Durnin und Womersley bereits 1974 eine Methode entwickelt, bei der die Hautfaltendicke an vier Lokalisationen (Triceps, Biceps, subscapular und suprailiacal) einbezogen wurde. Aus den dekadischen Logarithmen der Summe der vier Hautfalten ist anhand von altersgruppenabhängigen Formeln die Berechnung der Körperdichte (D) möglich. [18] Aus ihr lässt sich das Gesamtkörperfett ableiten:

$$TBF [\text{kg}] = KG [\text{kg}] \times \frac{4,95}{D} - 4,5$$

Der prozentuale Anteil des Fettgewebes lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:

$$\% \text{ fat} = (4,95/D - 4,5) \times 100.$$

Die Untersuchung erfolgte am Vortag der Studie unter standardisierten Bedingungen. Um einen eventuellen Trainingseffekt gering zu halten, wurde die Messung am nicht dominanten, entspannten Arm durchgeführt. In der Mitte zwischen Olecranon und Acromion wurde der Armumfang mit einem Bandmaß bestimmt. Zur Messung der Hautfaltendicke wurde eine parallel der Längsachse des Arms verlaufende Hautfalte so zwischen Daumen und Zeigefinger genommen, dass kein Muskelgewebe mitgefasst wurde und mittels Präzisionskaliper (Holtain LTD, Crymych, U.K., Messgenauigkeit 0,2 mm) ausgemessen. In die nachfolgenden Berechnungen ging der Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden Messungen ein.

#### 2.4.4 Kreatininmethode

Die Kreatininmethode erlaubt anhand der Kreatininausscheidung eine Abschätzung der Magermasse und lässt Rückschlüsse auf die Muskelmasse und eine mögliche Proteinverarmung zu. Kreatinin entsteht in der Muskulatur beim Abbau von Kreatin und Kreatinphosphat. Die Menge der Kreatininausscheidung ist dabei proportional zur Muskelmasse. Da die Muskelmasse vorwiegend aus Protein besteht, kann anhand der Kreatininausscheidung eine mögliche Proteinverarmung erkannt werden. Zur Beurteilung wird der Kreatininindex bestimmt. Er ist definiert als das Verhältnis aus der tatsächlich über 24 Stunden ausgeschiedenen Kreatininmenge und der zu erwartenden ausgeschiedenen Kreatininmenge einer Normalperson gleichen Gewichts.

$$\text{Kreatininindex [\%]} = \frac{\text{Kreatinin [mg]} \times 100}{\text{KG [kg]} \times \text{Kreatininkoeffizient [mg / kg KG]}}$$

Der Kreatininkoeffizient ist die durchschnittlich zu erwartende Kreatininausscheidung und beträgt bei Frauen 19 und bei Männern 23 mg Kreatinin / kg Körpergewicht.

Ein Kreatininindex zwischen 60 und 80 % spricht für einen mäßigen, ein Index unter 60% für einen schweren Proteinmangel [50].

Weiterhin kann anhand der Kreatininausscheidung mit der Formel nach Forbes [22] die Magermasse (LBM, lean body mass) bestimmt werden.

$$\text{LBM [kg]} = 7,38 + 0,02908 \times \text{Kreatinin im Urin [mg/24 h]}$$

Bei Patienten mit Leberzirrhose weist diese Methode jedoch Grenzen auf. Hier kann die Kreatininausscheidung trotz unveränderter LBM vermindert sein. Mögliche Ursachen sind einerseits eine eventuell verminderte Kreatinproduktion durch die geschädigte Leber und damit verminderte Substratlieferung für die Kreatininbildung. Häufiger ist die Kreatininausscheidung jedoch aufgrund einer oft mit der Leberzirrhose assoziierten Nierenfunktionsstörung vermindert. [79, 12, 65].

Zur Ermittlung der Kreatininausscheidung wurde während des gleichen Krankenhausaufenthaltes bei normaler Kost Urin über 24 Stunden gesammelt und die Kreatininausscheidung bestimmt.

#### 2.4.5 Indirekte Kalorimetrie

Eine Abschätzung des Ruheenergieumsatzes (REE, resting energy expenditure) erlaubt die Formel nach Harris und Benedict [33]. Sie ist geschlechtsspezifisch und berücksichtigt Größe, Gewicht und Alter des Patienten.

♂:  $REE = 66,5 + (5,003 \times \text{Körpergröße [cm]}) + (13,75 \times \text{KG [kg]}) - (6,775 \times \text{Alter [a]})$

♀:  $REE = 655,1 + (1,850 \times \text{Körpergröße [cm]}) + (9,563 \times \text{KG [kg]}) - (4,676 \times \text{Alter [a]})$

Bei Patienten mit Leberzirrhose weichen die berechneten Werte jedoch oft vom tatsächlichen REE ab, da der Energieumsatz bei vielen Patienten verändert ist. In der Literatur sind sowohl Hypermetabolismus, Hypometabolismus als auch normaler Energieumsatz beschrieben [63, 79, 58, 54].

Der Ruheenergieumsatz kann mittels der indirekten Kalorimetrie gemessen werden. Nach Messung von Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) und Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ) über einen definierten Zeitraum kann der respiratorische Quotient RQ berechnet werden:

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

Zur Berechnung der umgesetzten Energiemenge existieren in der Literatur zahlreiche Formeln. In der vorliegenden Studie wurde die Formel nach Consolazio angewandt [11]:

$$REE = (3,796 \times VO_2 + 1,214 \times VCO_2) \times 1,44$$

Da für die Oxidation von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen unterschiedliche Mengen an Sauerstoff benötigt werden, kann anhand des respiratorischen Quotienten auf die Art der vorwiegend utilisierten Nährstoffe geschlossen werden. Der respiratorische Quotient beträgt bei der Verbrennung von Kohlenhydraten 1,0, bei

Fetten 0,7, bei Proteinen 0,8 und bei gemischter Kost 0,82. Hohe RQ-Werte finden sich bei überwiegender Kohlenhydratoxidation, niedrige bei vorwiegender Utilisierung von Fetten. [90] Eine genauere Bestimmung des Kohlenhydrat-Fett-Oxidationsverhältnisses ist mit Hilfe des non-protein-RQ (npRQ) möglich, wobei die Proteinoxidation nicht berücksichtigt wird. Er ist wie folgt definiert: [40]

$$\text{npRQ} = \frac{\text{npVCO}_2}{\text{npVO}_2} = \frac{1,44 \times \text{VCO}_2 - 4,89 \times \text{UN}}{1,44 \times \text{VO}_2 - 6,04 \times \text{UN}}$$

Zur Berechnung der absoluten Oxidationsraten von Kohlenhydraten (KH) und Fetten wurden die Formeln nach Takala und Meriläinen [85] herangezogen. Die Proteinoxidationsrate wird aus der Stickstoffmenge im 24-Stunden-Urin errechnet.

$$\text{OR}_{\text{KH}} [\text{g}/\text{min}] = 5,926 \times \text{VCO}_2 [\text{ml}/\text{min}] - 4,189 \times \text{VO}_2 [\text{ml}/\text{min}] - 2,539 \times \text{UN} [\text{g}/24\text{h}]$$

$$\text{OR}_{\text{Fett}} [\text{g}/\text{min}] = 2,432 \times \text{VO}_2 [\text{ml}/\text{min}] - 2,432 \times \text{VCO}_2 [\text{ml}/\text{min}] - 1,943 \times \text{UN} [\text{g}/24\text{h}]$$

$$\text{OR}_{\text{Protein}} [\text{g}/\text{min}] = 6,25 \times \text{UN} [\text{g}/24\text{h}]$$

Anhand des Brennwertes der einzelnen Nährstoffe lassen sich durch einfache Prozentrechnung die prozentualen Substratoxidationsraten bestimmen. Bei der oxidativen Verbrennung ergeben 1g Kohlenhydrat 4,18 kcal, 1g Fett 9,46 kcal und 1g Protein 4,32 kcal.

$$\text{OR}_{\text{KH}} [\%] = \text{OR}_{\text{KH}} \times 4,18 \times 100 / \text{GU}$$

$$\text{OR}_{\text{Fett}} [\%] = \text{OR}_{\text{Fett}} \times 9,46 \times 100 / \text{GU}$$

$$\text{OR}_{\text{Protein}} [\%] = \text{OR}_{\text{Protein}} \times 4,32 \times 100 / \text{GU}$$

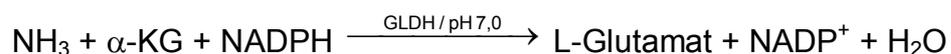
Weiterhin wurde die Energiedifferenz zwischen den nach Harris-Benedict berechneten Werten und den mittels Kalorimetrie gemessenen Werten bestimmt.

Die Messung erfolgte am Vortag der Studie nach mindestens zwölfstündiger Nahrungskarenz unter standardisierten Bedingungen mit einem Deltatrac II<sup>TM</sup>, Firma Datex Instruments, Helsinki, Finnland. Die Patienten wurden morgens nach dem Aufwachen noch im Bett liegend untersucht. Dazu wurden sie flach auf den Rücken gelagert und mit einer Decke bedeckt, um die für die Messung notwendige Indifferenztemperatur zu erreichen. In den folgenden dreißig Minuten bis zur Messung waren keine umfangreichen Bewegungen mehr erlaubt. Vor der Messung erfolgte eine Kalibrierung mit der Raumluft, dazu verfügt das Gerät über eine interne Eichvorrichtung (Kalibriergas mit 95% O<sub>2</sub> und 5% CO<sub>2</sub>). Dann wurde die Messhaube mit Leitungen für O<sub>2</sub>-Zufuhr und CO<sub>2</sub>-Abtransport so angebracht, dass der Kopf des Patienten vollständig darunter lag und keine Atemluft unter der Haube entweichen konnte. Für ausreichende

Luftzufuhr sorgt das Gerät (Luftstrom von 40 l/min). Der Patient wurde aufgefordert, normal in ruhigen Zügen zu atmen. Damit während der Untersuchung keine Schlafphasen auftraten, wurde der Patient überwacht. Ebenso waren keine Gespräche und keine deutlichen Bewegungen gestattet. Das Kalorimeter registriert während der Messung die Konzentrationen der Atemgase der zugeführten Raumluft (dabei wird die O<sub>2</sub>-Konzentration ständig, die CO<sub>2</sub>-Konzentration alle vier Minuten bestimmt) und die Konzentrationen der aus der Haube abgeführten Luft. Dabei wird die O<sub>2</sub>-Konzentration mittels paramagnetischem Differenzsensor und die CO<sub>2</sub>-Konzentration mittels Infrarotsensor analysiert. Jede Minute gibt das Gerät für O<sub>2</sub>-Aufnahme, CO<sub>2</sub>-Abgabe, Respiratorischen Quotienten und Kalorienverbrauch Mittelwerte an. Die Messdauer beträgt zwanzig Minuten, wobei die ersten fünf Minuten der Gewöhnung des Patienten an die ungewohnte Atemsituation dienen. Genauere Beschreibungen des Geräts sind bei Adolph und Eckart [1] zu finden, einen detaillierten Überblick über die theoretischen Grundlagen der Methode gibt Ferranini [20].

## 2.5 Ammoniakbestimmung

Am Tag der Untersuchung wurde unter sterilen Kautelen eine arterielle Kanüle (LeaderCath<sup>®</sup>, Vygon, 115 / 09, 20 G, 8 cm, 0,6 – 0,9 mm) in die Arteria radialis platziert. Um die Patienten bei der Durchführung der psychometrischen Tests nicht zu behindern, wurde vorzugsweise die nicht dominante Seite gewählt. Die Entnahme von arteriellem Blut zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration erfolgte zu den Zeitpunkten 1 und 2, wobei jeweils der Mittelwert aus drei Abnahmen gebildet wurde. Dazu wurden spezielle Entnahmeröhrchen für die Ammoniakbestimmung verwendet (1,2 ml EDTA-Monovette KE, Sarstedt, 51588 Nümbrecht). Sofort nach der Blutentnahme wurden die Proben bei 4 °C gelagert und in das Citolabor des Universitätsklinikums Charité Standort Mitte transportiert, wo sie innerhalb von zehn Minuten zentrifugiert und weiterverarbeitet wurden. Die Bestimmung erfolgte durch eine photometrische Messung mit der AMON-Methode durch das Dimension<sup>®</sup> clinical chemistry system der Dade Behring Marburg GmbH. Die Ammoniakmethode beruht auf der enzymatischen Methode von van Anken und Schiphorst [2] mit Glutamat-Dehydrogenase (GLDH). GLDH katalysiert die Kondensation von Ammoniak mit alpha-Ketoglutarat ( $\alpha$ -KG) unter gleichzeitiger Oxidation von reduziertem Nicotin-amid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADPH). Die Abnahme der Extinktion bei 340 nm, die durch den Verbrauch von NADPH hervorgerufen wird, ist der Ammoniak-Konzentration in der Probe direkt proportional und wird kinetisch in zwei Küvetten mit Reagenzienleerwert bei 340 und 383 nm gemessen.



Probennahme, Reagenzzugabe, Mischung und Bearbeitung sowie Ergebnisausdruck werden vom System Dimension<sup>®</sup> automatisch durchgeführt. Vor der Messung muss eine Kalibrierung vorgenommen werden. Das Gerät errechnet und druckt automatisch die Aktivität der Ammoniakkonzentration in  $\mu\text{mol/l}$  aus. Der Normbereich beträgt 11 – 32  $\mu\text{mol/l}$  für venöses Plasma. Weitere Informationen sind in der Bedienungsanleitung sowie im Gerätehandbuch des Systems Dimension<sup>®</sup> zu finden. [14].

Beeinflussbare Fehler der Methode sind eine unsachgemäße Blutentnahme und Lagerung bis zur Probenverarbeitung. Um diese Fehler zu vermeiden, erfolgten Blutentnahme und Transport immer auf dieselbe Art und Weise.

## 2.6 Psychometrie

Bei der minimalen hepatischen Enzephalopathie fehlen definitionsgemäß klinische Symptome. Sie kann nur mit psychometrischen Testverfahren erfasst werden. Mit diesen Tests werden die Teildimensionen psychomotorische Geschwindigkeit, visuell-räumliche Orientierung, visuelle Wahrnehmung, visuell konstruktive Fähigkeiten, Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnis erfasst. Dabei werden immer mehrere Einzeltests kombiniert, da eine Kombination einen einzelnen Test an Sensitivität und Spezifität deutlich übertrifft. [44, 93]

In der vorliegenden Studie wurde der PSE Syndrom Test (Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der minimalen portosystemischen Enzephalopathie) nach Schomerus et al. verwendet [81]. Dieser Test enthält die fünf Untertests Zahlenverbinden A (ZVA) und B (ZVB), Zahlensymboltest (ZS), Kreise punktieren (KP) und Linien nachfahren (LN). Um bei einer zweiten Untersuchung eine Leistungssteigerung auf Grund der wiederholten Bearbeitung zu vermeiden, verwendet man vier Parallelformen mit etwas variierenden Aufgaben. Die Untersuchung erfolgte vor und am Ende der enteralen Aminosäurebelastung unter standardisierten Bedingungen.

Bei dem Untertest Zahlenverbinden A sollen die ungeordnet auf einem Blatt abgebildeten Zahlen von 1 bis 25 so schnell wie möglich in arithmetischer Reihenfolge verbunden werden. Der ZVA erfasst die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (psychomotorische Geschwindigkeit und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung). In gleicher Weise wird der Zahlenbindungstest B durchgeführt, jedoch sollen hier die Zahlen von 1 bis 13 alternierend mit den Buchstaben A bis L verbunden werden. Der ZVB erfasst gegenüber dem ZVA zusätzlich die Leistungen geteilte Aufmerksamkeit (die Fähigkeit, mehreren Objekten gleichzeitig mit unterschiedlicher Priorität Aufmerksamkeit zuzuwenden) und kognitive Flexibilität. Bei beiden Tests ist die benötigte Zeit in Sekunden der Testwert. Beim Zahlensymboltest sollen bestimmte Symbole so schnell wie möglich nach einem angegebenen Schema einer Zahl zugeordnet werden. Testwert ist die Anzahl der in 90 Sekunden richtig bearbeiteten Zahlen-Symbol-Paare. Schlechte Ergebnisse in diesem Test sprechen für eine gestörte Aufmerksamkeitsteilung. Beim Test Kreise punktieren sollen in Zeilen angeordnete Kreise möglichst in der Mitte mit einem Punkt versehen werden. Die dafür benötigte Zeit in Sekunden wird gewertet. Dieser Test ist ein gutes

Maß für die psychomotorische Geschwindigkeit und die Koordination. Im Liniennachfahrtstest soll mit einem Stift auf einem 5 mm breiten „Straßensystem“ entlanggefahren werden, wobei die begrenzenden Linien weder berührt noch überschrieben werden dürfen. Der Patient wird hier vor allem zu sorgfältigem Arbeiten aufgefordert. Dieser Test liefert zwei Testwerte, neben der Bearbeitungszeit in Sekunden geht die mit einer Schablone ermittelte Fehleranzahl ein. Mit dem Liniennachfahrtstest wird ebenfalls die Psychomotorik geprüft.

Die Auswertung der Tests erfolgte an Hand altersabhängiger Normwerte [81]. Das erzielte Ergebnis des Patienten ( $p$ ) wurde auf den Mittelwert  $x$  der Kontrollgruppe [81] und die ein-, zwei- und dreifache Standardabweichung (SD) bezogen. Als pathologisch gelten Ergebnisse, die im Bereich der zwei- und dreifachen Standardabweichung unter dem Mittelwert liegen. Eine minimale HE wird somit ab einer Punktzahl von 4,5 bzw. bei einem Gesamtergebnis von 27 Punkten diagnostiziert. Tabelle 2.2 zeigt die zu dem betreffenden Intervall gehörenden Punktwerte.

Intervall	Punkte
$p > +1 \text{ SD}$	1,0
$p = +1 \text{ SD}$	1,5
$+1 \text{ SD} > p > x$	2,0
$p = x$	2,5
$x > p > -1 \text{ SD}$	3,0
$p = -1 \text{ SD}$	3,5
$-1 \text{ SD} > p > -2 \text{ SD}$	4,0
$p = -2 \text{ SD}$	4,5
$-2 \text{ SD} > p > -3 \text{ SD}$	5,0
$p = -3 \text{ SD}$	5,5
$-3 \text{ SD} < p$	6,0

**Tab. 2.2: Auswertung der psychometrischen Tests**

## 2.7 Klinisch-neurologische Untersuchung

Der Grad der hepatischen Enzephalopathie wurde anhand einer klinisch-neurologischen Untersuchung ermittelt. Nach den West Haven Kriterien von Conn [10] wird die manifeste HE in Grad I bis IV eingeteilt. Die Kriterien berücksichtigen Bewusstseinslage, Verhalten, Intellekt und neuromuskuläre Störungen des Patienten.

Grad	Befunde	Neuromuskuläre Funktionen
I	Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Verstimmtheit, Ruhelosigkeit, Erregbarkeit, Angst, Apathie	Fingertremor, Beeinträchtigung des Schreibvermögens
II	Persönlichkeitsveränderungen, zeitliche Desorientiertheit, Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, Nesteln, Grimassieren, Gähnen	Asterixis, Ataxie
III	Somnolenz, Stupor, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, deutliche Verwirrtheit, unartikulierte Sprache	Muskelrigidität, Hyperreflexie
IV	Bewusstlosigkeit, Koma	weite Pupillen, ev. Opisthotonus
IV a	◦ erhalten	
IV b	◦ nicht erhalten	

Tab. 2.3: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien

Die Untersuchung fand jeweils vor und nach enteraler Aminosäurebelastung direkt vor der Durchführung der psychometrischen Tests statt. Zur Untersuchung wurde ein Gespräch mit dem Patienten geführt, in dem er nach Schlafstörungen, zeitlicher, situativer, örtlicher und personeller Orientierung befragt wurde. Weiterhin wurden einfache Rechenaufgaben (3 x 7, 315 - 28 u.ä.) gestellt und eine Schriftprobe durchgeführt. Zur Prüfung der Aufmerksamkeit und Konzentration sollte von 100 in Siebener-Schritten rückwärts gerechnet werden, ebenso wurden drei Begriffe genannt,

die der Patient nach einiger Zeit repetieren sollte. Anhand der im Gespräch gewonnenen Eindrücke erfolgte die Beurteilung von Bewusstseinslage, Verhalten und möglichen Sprechstörungen. Außerdem wurde der Armvorhalteversuch (Augen des Patienten geschlossen) mit der Frage nach Tremor oder Ataxie durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine orientierende Untersuchung von Muskeltonus und Reflexstatus. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde Zutreffendes in einer Befundliste angekreuzt. Die detaillierte Auflistung ist in Tabelle 2.4 wiedergegeben.

Bewusstseinslage	unauffällig / Schlafstörungen / Verlangsamung / Lethargie / Desorientiertheit / Somnolenz / Verwirrtheit / Stupor / Koma
Verhalten	unauffällig / Persönlichkeitsakzentuierung / Neurasthenie / Euphorie / Depression / Geschwätzigkeit / Reizbarkeit / Hemmungslosigkeit / auffällige Persönlichkeitsveränderung / Angst / inadäquates Verhalten / bizarres Verhalten / Paranoia / Rage / erloschen
Intellekt	unauffällig / Konzentration, Aufmerksamkeit, Reaktionsvermögen vermindert / Konzentrations- und Aufmerksamkeitsdauer vermindert / kein Zeitgefühl / grobe Beeinträchtigung des Rechnens
neuromuskuläre Störungen	Feinschlägiger Tremor / Schriftveränderungen / Asterixis / verwaschene Sprache / Hyporeflexie / Rigor / Ataxie / Hyperreflexie / Nystagmus / Babinski / Klonus / Spastizität

**Tab. 2.4: Klinische Evaluierung des Schweregrades der hepatischen Enzephalopathie**

## 2.8 Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie liefert Informationen über die Zusammensetzung des untersuchten Gewebes und erlaubt eine in-vivo-Analyse von Stoffwechselfvorgängen einzelner Organe. Sie beruht auf der magnetischen Eigenschaft von Atomkernen mit ungepaarten Protonen und Neutronen, dem Spinmagnetismus. Nachdem in der Grundlagenforschung auch seltenere Kerne wie  $^{13}\text{C}$  und  $^{19}\text{F}$  eingesetzt werden, spielen im medizinischen Bereich die Kerne  $^1\text{H}$  und  $^{31}\text{P}$  eine wichtige Rolle, da sie in MR-messbarer Konzentration in körpereigenen Metaboliten vorkommen.

Die genannten Atome besitzen einen Drehimpuls (Spin), das heißt sie rotieren um eine Achse. Da ein Kern Ladung trägt, erzeugt sein Spin ein magnetisches Feld. In Anwesenheit eines äußeren Magnetfeldes  $B_0$  ist diese Bewegung, auch Präzession genannt, kegelförmig (s. Abb. 2.2). Die Geschwindigkeit der Spinpräzession bezeichnet man als Larmorfrequenz.

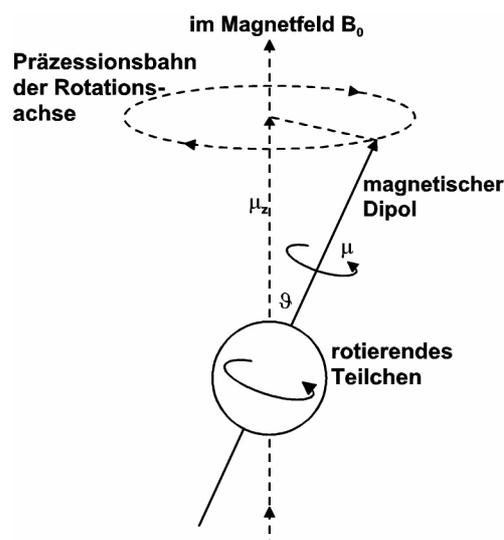


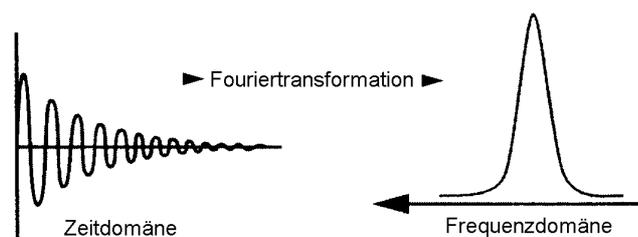
Abb. 2.2: Präzession eines rotierenden Teilchens im Magnetfeld [84]

Der Drehimpuls ist gequantelt, er beträgt ein Vielfaches (halb- oder ganzzahlig) von  $\hbar/2\pi$  ( $\hbar$ = Plancksches Wirkungsquantum, atomare Einheit des Drehimpulses). Die diskreten Werte der Kernspin-Quantenzahl  $I$  des betreffenden Atomkerns betragen damit  $1/2, 1, 3/2, 2, 5/2$  usw.

Wirkt ein äußeres Magnetfeld, so können die Teilchen durch die magnetische Wechselwirkung mehrere diskrete Zustände (Kern-Zeeman-Niveaus) einnehmen. Kerne mit Spinquantenzahl  $I=1/2$  nehmen zwei unterschiedliche Zustände ein:  $+1/2$  und  $-1/2$ .

Dazu gehören die in der Medizin am häufigsten eingesetzten Kerne  $^{31}\text{P}$  und  $^1\text{H}$ . Im thermischen Gleichgewicht gehen die Kerne eine Boltzmann-Verteilung ein. Da die Energiedifferenz zwischen den beiden Zuständen sehr klein ist, wird der energieärmere Zustand nur geringfügig stärker besetzt. Der Überschuss an Spins im Zustand  $+1/2$  summiert sich zum Vektor der makroskopischen Magnetisierung.

Seine Richtung lässt sich ändern, indem über eine Magnetspule kurzzeitig ein hochfrequenter Magnetimpuls eingestrahlt wird. Dieses gerichtete Magnetfeld  $B_1$  wirkt senkrecht zum statischen Feld  $B_0$  mit der Larmorfrequenz der betrachteten Kerne kurzzeitig ein. Dabei nimmt das Kernspinsystem Energie auf, wodurch es um einen bestimmten Winkel aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt wird. Nach Abschalten des Magnetimpulses kehrt das Spinsystem in seinen Gleichgewichtszustand zurück. Diesen Vorgang bezeichnet man als Relaxation. Charakteristisch für den Relaxationsprozess ist seine Zeitkonstante  $T_1$ , auch longitudinale Relaxationszeit genannt. Die zuvor aufgenommene Energie wird dabei als elektromagnetische Energie wieder abgegeben und größtenteils innerhalb der Probe absorbiert. Ein geringer Teil wird jedoch auch nach außen abgestrahlt. Diese Energie ist die eigentliche Informationsquelle der Methoden MRT und MRS. Sie wird in der Empfangsspule als induzierter Spannungspuls registriert und auch freier Induktionsabfall (FID, free induction decay) genannt. Formal handelt es sich um eine Schwingung mit kontinuierlicher Amplitudenabnahme. Das Signal klingt ebenfalls mit einer charakteristischen Zeitkonstante  $T_2$  ab (transversale Relaxationszeit). Der freie Induktionsabfall wird digitalisiert und in einem Rechner zur Datenverarbeitung gespeichert. Nachfolgend wird das Zeitdomänensignal des freien Induktionsabfalls mittels Fourier-Transformation in ein Frequenzdomänensignal umgewandelt und so als Spektrum sichtbar und auswertbar gemacht. Dabei korreliert das Integral unter den Peaks mit dem relativen Gehalt des Moleküls im untersuchten Gebiet.

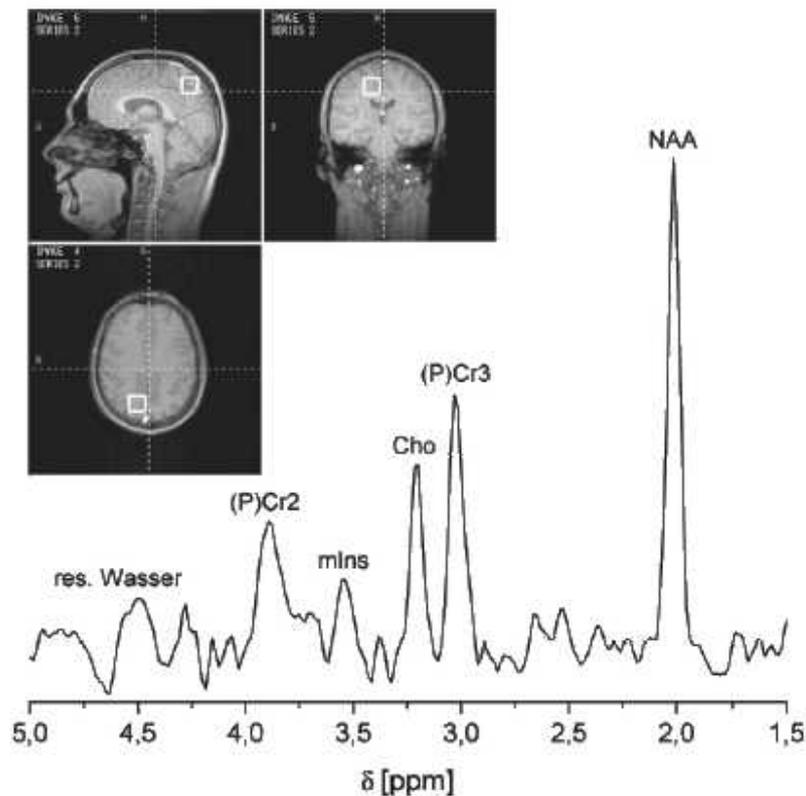


**Abb. 2.3: Fouriertransformation [4]**

Die resultierenden Frequenzen werden in ppm (parts per million) relativ zur Frequenz einer Referenzsubstanz mit ppm=0 angegeben. Die Differenz des Metaboliten zu der Referenzsubstanz wird als chemische Verschiebung (chemical shift) bezeichnet. Ursache der charakteristischen Frequenzverschiebung ist die molekulare Umgebung (Elektronenhülle) des Kerns, die das lokale Magnetfeld  $B_0$  abschirmt. Sie beeinflusst die von einem Kern im Magnetfeld verursachte Absorption und lässt somit Rückschlüsse auf die Molekülstruktur zu. Dadurch ist anhand der chemischen Verschiebung die Identifizierung von Substanzen in einer Probe oder im Gewebe (Metaboliten) möglich. [84, 4, 36, 3]

Für die Beobachtung von Veränderungen im menschlichen Gehirn eignet sich besonders die  $^1\text{H}$ -MRS. Ziel der Untersuchung ist die Erfassung der Neurometabolite. Die in diesen Molekülen eingebauten  $^1\text{H}$ -Kerne werden bei der  $^1\text{H}$ -MRS detektiert. Problematisch ist hierbei die simultane Erfassung des Gewebswassers, da Wasser ein riesiges Signal liefert. Dadurch können Signale mit schwacher Intensität verdeckt werden. Um die Signale der interessierenden Metabolite zu erhalten, muss das Signal der Wasserprotonen unterdrückt werden.

Die wichtigsten Resonanzen in hochauflösenden  $^1\text{H}$ -MR-Spektren des menschlichen Gehirns sind Methylprotonen ( $-\text{CH}_3$ ) in Glutamat (Glu), Glutamin (Gln) und N-Acetylaspartat (NAA), N-Methyl- und N-Methylenprotonen in Creatin (Cr), N-Trimethyl-Protonen [ $-\text{N}+(\text{CH}_3)_3$ ] in Cholin (Cho) sowie  $\text{C}_4$ - und  $\text{C}_6$ -Protonen in myo-Inositol (ml). Die Signale von Glutamin und Glutamat sind so eng miteinander gekoppelt, dass eine getrennte Darstellung nicht möglich ist. Deshalb wird die gemeinsame Glutamin/Glutamat-Fraktion bestimmt (Glx). In das Creatinsignal gehen Creatin und Phosphocreatin ein, Cholin setzt sich aus freiem Cholin, Cholinphosphaten und Cholinphosphatiden zusammen [76]. Zur Auswertung wird je das Verhältnis von N-Acetylaspartat, Glutamin+Glutamat, Cholin und myo-Inositol zu Creatin bestimmt. Creatin dient als interner Standard, da seine Konzentration bei Leberkranken und Lebergesunden unabhängig von der Entwicklung einer HE konstant bleibt. Das konnten Ross et al. in einer Untersuchung von 26 Patienten mit Lebererkrankung, (davon 11 mit und 15 ohne klinische Zeichen einer HE) und 32 Personen ohne Lebererkrankung (17 lebergesunde Patienten mit anderen Erkrankungen, 15 gesunde Kontrollen) zeigen [77]. Abbildung 2.4 zeigt das  $^1\text{H}$ -MR-Spektrum des Gehirns eines gesunden Probanden.



**Abb. 2.4: Lokalisiertes In-vivo-<sup>1</sup>H-MR-Spektrum des Gehirns eines Probanden, das Messvolumen (Voxel) ist parietal positioniert (res. Wasser = residuales Signal der Gewebewasserprotonen) [4]**

Die Messung wurde jeweils zu den Zeitpunkten 1 und 2 am wachen, nichtsedierten Patienten an einem MR-Messplatz (Siemens Magnetom SP 63, 1.5 Tesla, Kopfspule, <sup>1</sup>H-Spektroskopie) nativ durchgeführt. Der Patient wurde im Magnetfeld des Tomographen gelagert und die HF-Spule positioniert und abgestimmt. Dann schloss sich eine diagnostische Bildgebung (MRT) an. Nach Definition des Messvolumens (Voxel) wurden die Homogenität des Magnetfeldes optimiert (Shim) und das Wassersignal unterdrückt. Es erfolgte die Justierung von Frequenz, Spule und Pulssequenz für den zu messenden Kern und schließlich die Aufnahme des MR-Spektrums.

Die Spektroskopie wurde in single-voxel-Technik mit einer langen Repetitionszeit von 3000 ms und einer Echozeit von 25 ms vorgenommen. Der adäquate Einsatz der in-vivo-MRS erfordert Lokalisierungstechniken, da ohne Zuordnung der Signale zu anatomischen Strukturen die Interpretation der Spektren nur schwer möglich ist. Dabei bedeutet Lokalisierung, dass die Signale aus einem definierten Messvolumen (Voxel)

innerhalb bestimmter Gewebe aufgenommen und Signale außerhalb des Voxel unterdrückt werden. Die ideale Lokalisierungstechnik liefert 0 % Signalverlust und 0 % Kontamination. Bei der Single-Voxel-Spektroskopie erreicht man durch Anwendung magnetischer Feldgradienten eine sehr präzise Lokalisierung in Gestalt quaderförmiger Voxel. Als volume-of-interest wurde primär der rechte Globus pallidus untersucht. Falls dort keine ausreichende Feldhomogenität und damit Spektrendifferenzierbarkeit erreicht werden konnte, wurde das okzipitale Marklager untersucht. Die Spektrenauswertung erfolgte mit der vom Hersteller mitgelieferten Software (LUISE).

Die Untersuchungen wurden in Kooperation mit der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt.

## 2.9 Statistik

Für die statistische Auswertung der erhobenen Messwerte und Testergebnisse wurde jeweils der Median einer Messreihe bestimmt. Außerdem wurde das 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Dieses kennzeichnet den Wertebereich, in dem der Bezugswert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.

Weiterhin war die Frage zu klären, ob sich die Werte zweier Messreihen signifikant voneinander unterscheiden. Dazu wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Test angewandt. Beide sind nicht-parametrische Verfahren, das heißt nicht die Messwerte selbst, sondern ihre Rangplätze gehen in die Auswertung ein. Damit muss keine Normalverteilung der Messwerte vorliegen, sondern die Tests lassen sich unabhängig von der Verteilungsart einsetzen. Bei beiden Tests werden die Werte von beiden Stichproben aufsteigend sortiert bzw. ihre Ränge durchnummeriert. Anschließend wird geprüft, wie oft ein Wert der zweiten Stichprobe vor den Werten der ersten steht.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde eingesetzt, wenn unabhängige Stichproben verglichen wurden, der Wilcoxon-Test kam bei verbundenen Stichproben zur Anwendung.

Zur Berechnung des Median und des 95 %-Konfidenzintervalls wurde das Programm Microsoft Excel verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Test wurden mit der Excel-Erweiterung WinStat berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Stadium der Leberzirrhose

Vor Einschluss in die Studie wurde bei den Patienten das Stadium der Leberzirrhose bestimmt. Die Beurteilung des Schweregrades erfolgte anhand der Child-Pugh-Klassifikation.

Nach dieser Klassifikation wiesen vier der untersuchten Patienten eine Zirrhose im Stadium Child-Pugh B auf, drei Patienten wurden als Stadium Child-Pugh C eingestuft.

Tabelle 3.1 zeigt den Child-Pugh-Score der einzelnen Patienten mit Auflistung der Punktwerte, die sich aus Laborparametern und klinischen Untersuchungsbefunden ergaben. Der Punktwert-Median aller Patienten betrug 8 [6,4 – 9,6].

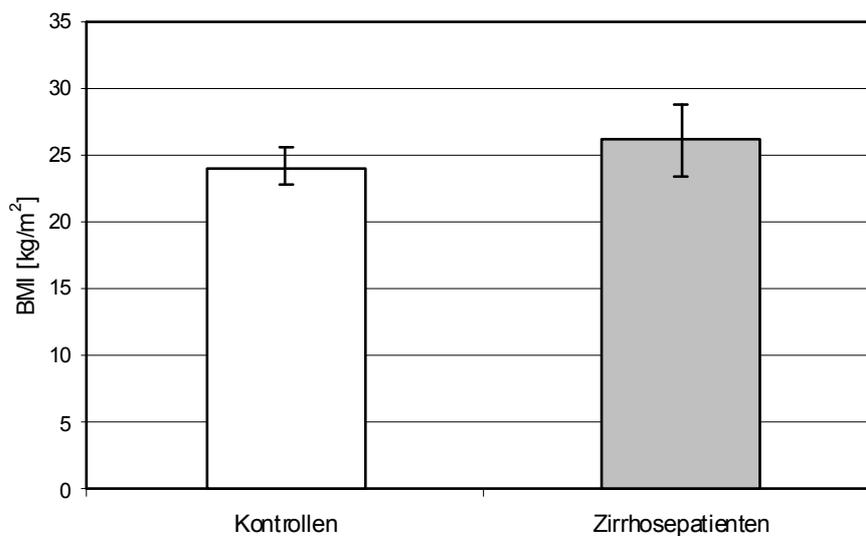
<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Albumin	1	2	1	3	2	1	2
Bilirubin	3	2	1	2	3	1	3
Quick	2	1	2	1	2	2	2
Aszites	1	2	2	3	3	2	2
HE	1	1	1	2	1	1	1
Summe	8	8	7	11	11	7	10
<b>Stadium</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>C</b>

**Tab. 3.1: Child-Pugh-Score der untersuchten Patienten, angegeben sind die entsprechenden Punktwerte, die Summe der Punkte sowie das Stadium der Leberzirrhose**

## 3.2 Körperzusammensetzung

### 3.2.1 Body Mass Index

Der Median des BMI in der Patientengruppe betrug  $26,1 \text{ kg/m}^2$  [ $23,4 - 28,7 \text{ kg/m}^2$ ]. In der Gruppe der Kontrollpersonen lag der Median des BMI bei  $24,1 \text{ kg/m}^2$  [ $22,6 - 25,5 \text{ kg/m}^2$ ] und unterschied sich damit nicht signifikant ( $p = 0,13$ ) von der Patientengruppe (Abb. 3.1).



**Abb. 3.1: Body Mass Index der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten**

Untergewicht konnte bei keinem der Patienten oder Probanden festgestellt werden. In der Patientengruppe waren drei von sieben Patienten übergewichtig, in der Probandengruppe zwei von fünf Personen.

### 3.2.2 Körperzellmasse

Der Median der Reactance  $X_c$  als Maß der Körperzellmasse lag in der Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Medianwert 46  $\Omega$  [39 - 53  $\Omega$ ] in der Patientengruppe, 57  $\Omega$  [52 – 63  $\Omega$ ] in der Kontrollgruppe,  $p = 0,04$ ).

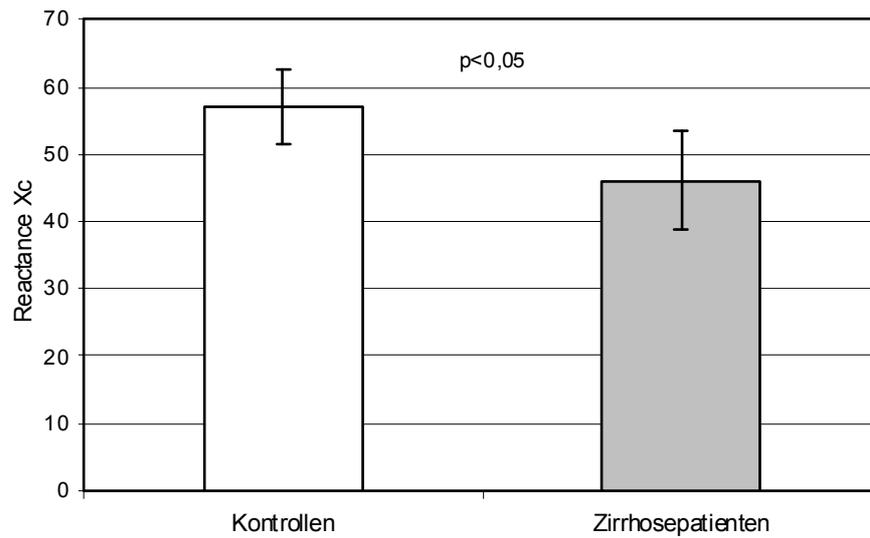
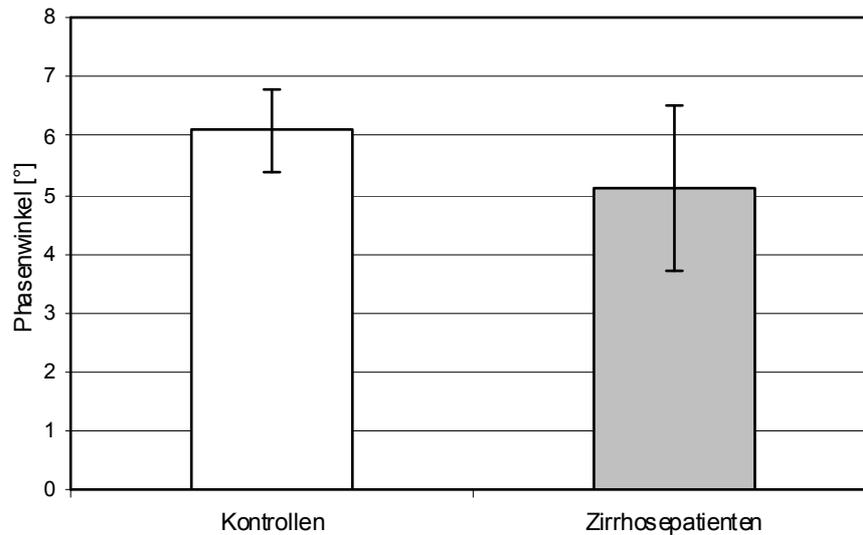


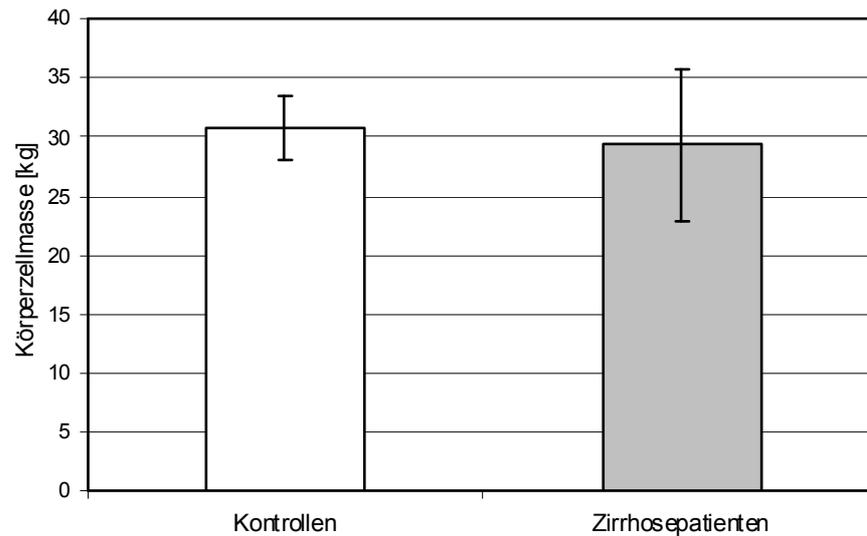
Abb. 3.2: Reactance  $X_c$  der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten

Der Phasenwinkel  $\varphi$  als weiteres Maß für die Körperzellmasse betrug bei den Zirrhosepatienten im Median  $5,1^\circ$  [ $3,7 - 6,5^\circ$ ] und lag damit an der Untergrenze zum pathologischen Bereich (Normbereich von  $5 - 9^\circ$ ). In der Kontrollgruppe lag der Phasenwinkel im Median bei  $6,1^\circ$  [ $5,4 - 6,8^\circ$ ] und war damit deutlich höher als in der Patientengruppe angesiedelt, jedoch war der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,13$ ).



**Abb. 3.3:** Phasenwinkel  $\varphi$  der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten, Normbereich  $5 - 9^\circ$

Die nach Lautz berechnete Körperzellmasse BCM Lautz betrug bei den Patienten mit Leberzirrhose im Median 29,3 kg [22,9 – 35,6 kg]. In der Kontrollgruppe war der Medianwert der Körperzellmasse mit 30,8 kg [28,0 - 33,6 kg] zwar höher als in der Patientengruppe, jedoch war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,61$ ).

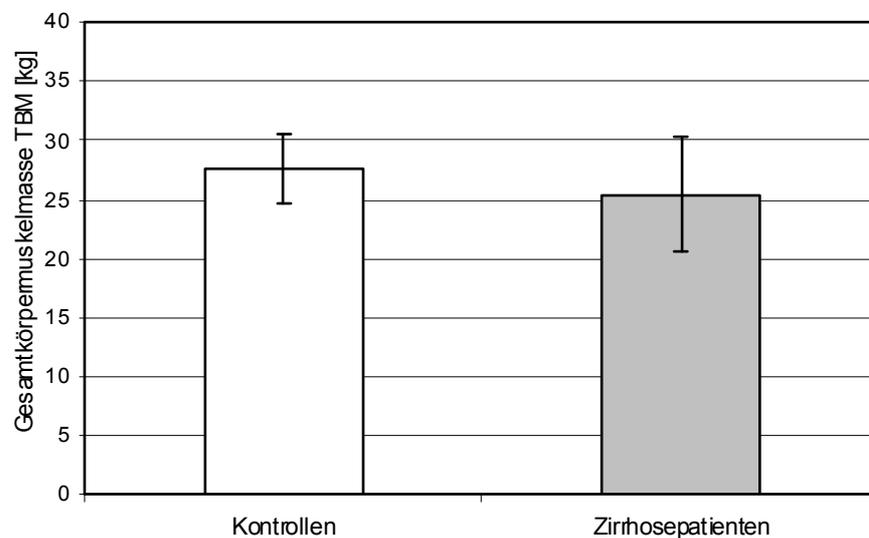


**Abb. 3.4: Körperzellmasse BCM der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten**

### 3.2.3 Muskelmasse

Die Armmuskelfläche AMA betrug in der Patientengruppe im Median 51,31 cm<sup>2</sup> [42,49 – 60,13 cm<sup>2</sup>] und in der Kontrollgruppe 55,92 cm<sup>2</sup> [50,05 - 61,79 cm<sup>2</sup>]. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,50$ ).

Die nach Heymsfield [37] berechnete Gesamtkörpermuskelmasse TBM ergab in der Patientengruppe einen Medianwert von 25,4 kg [20,5 - 30,4 kg]. Die Kontrollgruppe wies mit einem Median von 27,6 kg [24,7 - 30,5 kg] einen höheren Wert auf, jedoch war der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,50$ ).

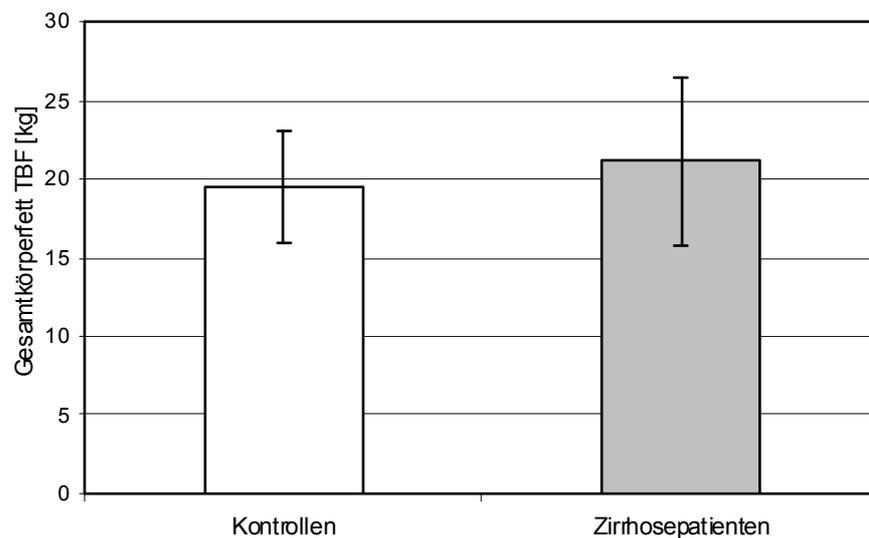


**Abb. 3.5: Gesamtkörpermuskelmasse TBM der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten**

### 3.2.4 Fettmasse

Der Medianwert der Armfettfläche AFA betrug bei den Patienten 12,56 cm<sup>2</sup> [1,98 - 23,13 cm<sup>2</sup>]. In der Kontrollgruppe wurde im Median eine AFA von 17,53 cm<sup>2</sup> [14,55 - 20,51 cm<sup>2</sup>] ermittelt. Beide Gruppe unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,86$ ).

Für das Gesamtkörperfett TBF nach Durnin et al. [18] wurde aus der AFA in der Patientengruppe ein Medianwert von 21,16 kg [15,84 – 26,47 kg] berechnet. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe mit einem Medianwert von 19,55 kg [15,99 - 23,12 kg] ( $p = 0,86$ ).



**Abb. 3.6: Gesamtkörperfett TBF der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten**

### 3.2.5 Magermasse

Die nach Forbes anhand der Kreatininausscheidung berechnete Magermasse LBM betrug im Median 38,6 kg [31,4 – 45,8 kg]. In der Kontrollgruppe war die Magermasse mit 59,3 kg [52,4 – 66,2 kg] im Median signifikant höher ( $p = 0,01$ ).

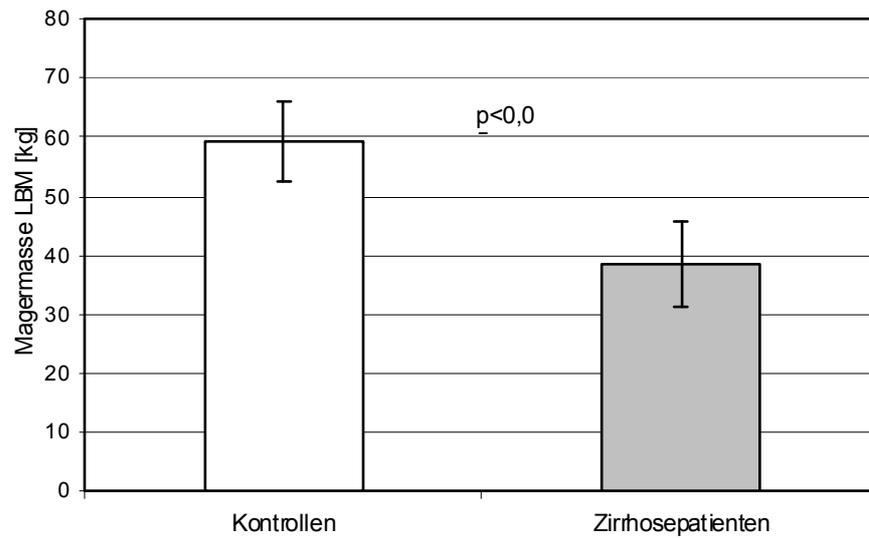
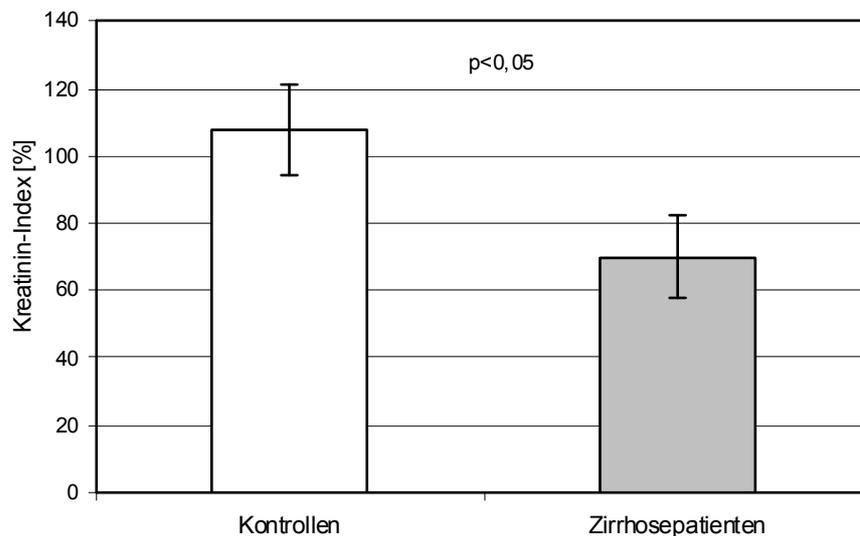


Abb. 3.7: Magermasse LBM der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten

### 3.2.6 Kreatinin-Index

In der Patientengruppe wurde für den Kreatinin-Index ein Medianwert von 69,8 % [57,5 – 82,0 %] berechnet. In der Kontrollgruppe lag der Medianwert mit 111,6 % [97,4 – 125,7 %] signifikant über dem der Patientengruppe ( $p = 0,01$ ).

Der Normalbereich des Kreatinin-Index liegt im Bereich über 80 %, zwischen 60 und 80 % spricht man von mäßiger, unter 60 % von schwerer Proteinverarmung. Im Normalbereich lag lediglich der Wert eines Patienten. Vier Patienten wiesen eine mäßige Proteinverarmung auf, bei zwei Patienten lag mit einem Kreatinin-Index von 30,85 % und 56,45 % eine schwere Proteinverarmung vor. In der Kontrollgruppe wiesen alle untersuchten Personen einen normalen Kreatinin-Index auf.



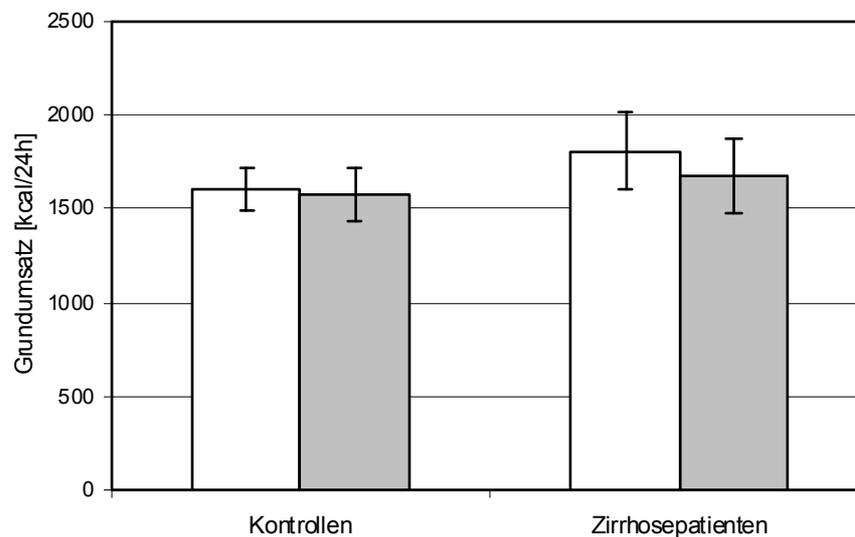
**Abb. 3.8: Kreatinin-Index der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten**

Um die Ergebnisse der Kreatinin-Methode einschätzen zu können, muss die Nierenfunktion der untersuchten Personen bekannt sein. In der vorliegenden Studie hatten drei Patienten eine verminderte Kreatinin-Clearance (29,0, 42,3 und 56,1 ml / min), die übrigen vier Patienten hatten eine normale Nierenfunktion. In der Kontrollgruppe war die Nierenfunktion aller untersuchten Personen normal. Die Kreatininwerte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Medianwert der Patientengruppe 107,8 ml / min [68,7 - 147,0 ml / min], Medianwert der Kontrollgruppe 145,9 ml / min [121,7 - 170,2 ml / min],  $p = 0,19$ ).

### 3.3 Energieumsatz und Substratoxidation

Nach Harris-Benedict wurde in der Patientengruppe ein Grundumsatz  $GU_{HB}$  von 1808 kcal / Tag [1603 -2013 kcal / Tag] als Medianwert berechnet. Der gemessene Grundumsatz  $GU_{Kalo}$  nach Consolazio [11] betrug in der Patientengruppe im Median 1669 kcal / Tag [1468 – 1870 kcal / Tag].

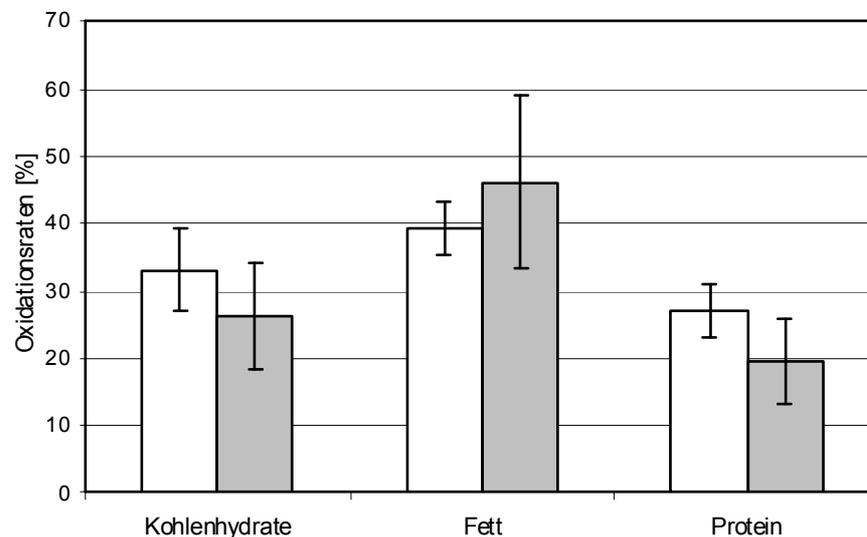
In der Kontrollgruppe betrug der Median des berechneten  $GU_{HB}$  1604 kcal / Tag [1488 - 1720 kcal / Tag], der gemessene Grundumsatz  $GU_{Kalo}$  ergab 1571 kcal / Tag [1426 - 1716 kcal / Tag]. Die Kontrollgruppe unterschied sich weder bei berechnetem noch bei gemessenem Energieumsatz signifikant von der Patientengruppe ( $p = 0,50$  bei  $GU_{HB}$ ,  $p = 0,86$  bei  $GU_{KALO}$ ).



**Abb. 3.9: Grundumsatz der Kontrollpersonen und Zirrhosepatienten, weiß: nach Harris Benedict berechnet ( $GU_{HB}$ ), hellgrau: durch Kalorimetrie gemessen ( $GU_{KALO}$ )**

Zwischen berechnetem und gemessenem Energieumsatz zeigten sich bei Patienten und Kontrollen zum Teil größere Unterschiede. Die maximalen Abweichungen des gemessenen Grundumsatzes im Vergleich zu dem berechneten Grundumsatz bei den einzelnen Patienten betragen -336 bzw. +73 kcal / Tag. In der Kontrollgruppe betragen die maximalen Abweichungen -100 bzw. +227 kcal / Tag. Die Medianwerte der Ergebnisse beider Methoden unterschieden sich jedoch nicht signifikant ( $p = 0,13$  in der Patientengruppe,  $p = 0,86$  in der Kontrollgruppe).

Die Kohlenhydratoxidationsrate  $OR_{KH}$  betrug in der Patientengruppe im Median 26,3 % [18,2 – 34,3 %]. Die Kontrollgruppe wies eine Kohlenhydratoxidationsrate von 33,0 % [26,9 – 39,2 %] auf und unterschied sich damit nicht signifikant ( $p = 0,81$ ). Die Fettoxidationsrate  $OR_F$  wurde in der Patientengruppe mit 46,2 % [33,5 - 58,9 %] berechnet. Die Kontrollgruppe unterschied sich mit einem Medianwert von 39,3 % [35,3 – 43,4 %] nicht signifikant ( $p = 0,33$ ). Die Medianwerte der Proteinoxidationsrate  $OR_P$  betrugen in der Patientengruppe 19,44 % [13,1 - 25,8 %] und in der Kontrollgruppe 27,1 % [23,0 – 31,2 %]. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,46$ ).



**Abb. 3.10: Oxidationsraten der Kontrollpersonen (weiß) und der Zirrhosepatienten (grau)**

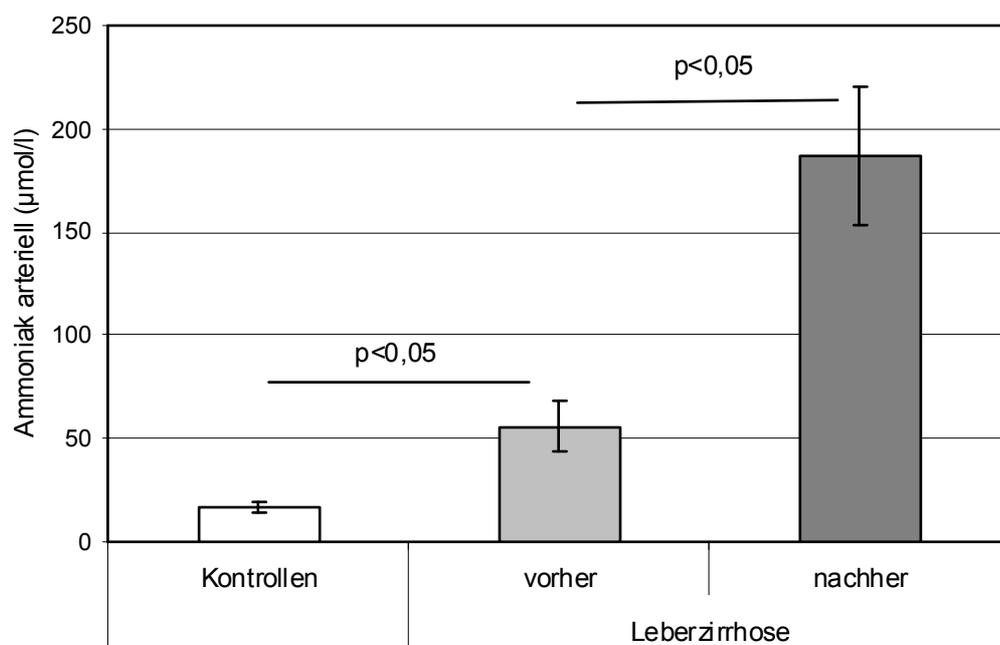
Der respiratorische Quotient RQ betrug in der Patientengruppe im Median 0,81 [0,79 – 0,84]. Der RQ der Kontrollgruppe unterschied sich mit einem Medianwert von 0,83 [0,78 – 0,84] nicht signifikant ( $p = 0,45$ ). Für den respiratorischen Quotienten ohne Berücksichtigung der Protein-Oxidation  $npRQ$  wurden Medianwerte von 0,81 [0,78 – 0,85] in der Patientengruppe und 0,84 [0,82 – 0,86] in der Kontrollgruppe berechnet. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,32$ ).

### 3.4 Ammoniakbestimmung

Der Median des arteriellen Ammoniakspiegels in der Kontrollgruppe betrug 16,5  $\mu\text{mol/l}$  [13,8 – 19,2  $\mu\text{mol/l}$ ]. Die Patienten mit Leberzirrhose wiesen demgegenüber bereits in der basalen Messung signifikant erhöhte arterielle Ammoniakspiegel auf.

Der Medianwert der basalen Ammoniakbestimmung der Patienten betrug 55,7  $\mu\text{mol/l}$  [43,3 - 68,1  $\mu\text{mol/l}$ ] ( $p = 0,008$ ). Die anschließende enterale Infusion von 6 g Glutamin und 34 g anderen Aminosäuren führte zu einem weiteren signifikanten Anstieg des arteriellen Ammoniakspiegels. Nach 120 Minuten enteraler Aminosäurezufuhr war der Medianwert auf 187  $\mu\text{mol/l}$  [153,6 – 220,4  $\mu\text{mol/l}$ ] angestiegen ( $p = 0,02$ ).

In Abbildung 3.11 sind die arteriellen Ammoniakspiegel der Kontrollgruppe und der Patientengruppe vor und nach Aminosäurebelastung gegenübergestellt.

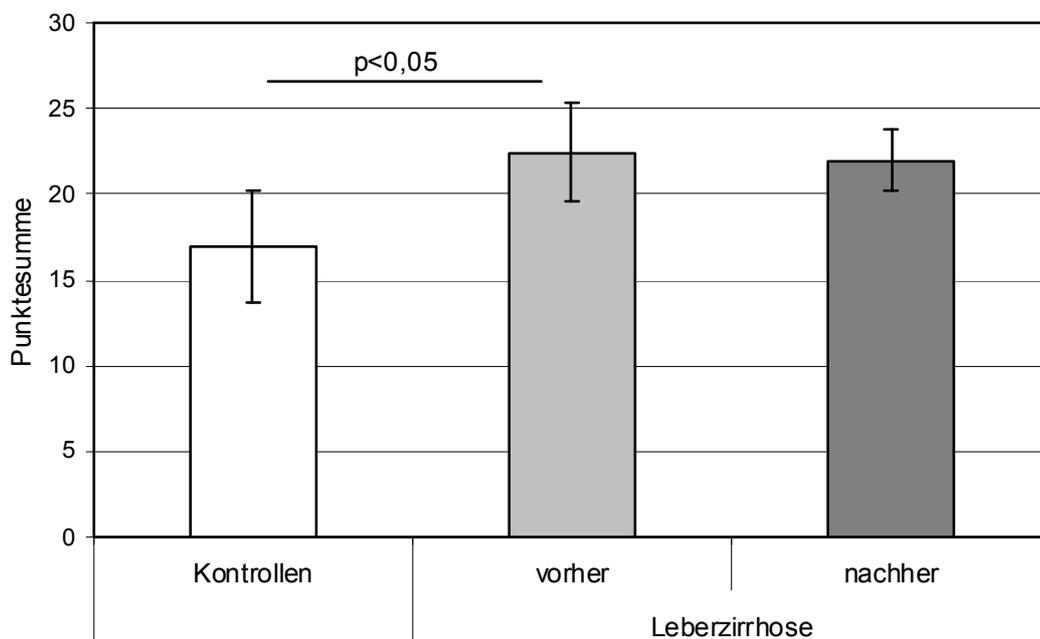


**Abb. 3.11: Arterielle Ammoniakwerte der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 Minuten**

### 3.5 Psychometrie

Das Gesamtergebnis der Psychometrie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Punktesumme der Kontrollgruppe und dem Basalwert der Zirrhosepatienten. Die Kontrollgruppe erreichte eine Gesamtpunktzahl von 17 [13,68 – 20,32], in der Patientengruppe betrug der Wert 22,5 [19,64 – 25,36] ( $p = 0,02$ ). Dabei wurde anhand des Gesamtergebnisses bei zwei Patienten eine minimale hepatische Enzephalopathie diagnostiziert. Die Gesamtergebnisse der Kontrollen lagen sämtlich im Normbereich.

Im Vergleich zu dem Basalwert konnte nach 120-minütiger enteraler Infusion von 6 g Glutamin und 34 g anderen Aminosäuren bei den Zirrhosepatienten keine signifikante Änderung festgestellt werden. Mit einem Medianwert von 22 [20,21 – 23,79] blieb das Gesamtergebnis nahezu unverändert ( $p = 1$ ). Nach der Aminosäureinfusion wurden die Kriterien einer minimalen hepatischen Enzephalopathie nur noch von einem Patienten erfüllt. Abbildung 3.12 zeigt die Ergebnisse des Gesamttests in der Kontrollgruppe und in der Patientengruppe vor und nach Aminosäurebelastung.



**Abb. 3.12: Psychometrische Gesamtergebnisse der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 Minuten, angegeben ist die Summe der Punkte aus den Einzeltests**

Tabelle 3.2 zeigt die Gesamttestergebnisse der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung. Es wurden nach Aminosäurebelastung sowohl bessere als auch schlechtere Testergebnisse erzielt. Signifikante Unterschiede der Medianwerte des Gesamttests konnten jedoch nicht festgestellt werden.

<b>Gesamttest- ergebnisse</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Patienten vor Belastung</b>	<b>Patienten nach Belastung</b>
$\Sigma$	17	23	24
$\Sigma$	22	17,5	21
$\Sigma$	17	20,5	19
$\Sigma$	11	<b>28</b>	<b>27</b>
$\Sigma$	13	<b>27</b>	23,5
$\Sigma$		17,5	22
$\Sigma$		22,5	21
Median	17	22,5	22
Konfidenz	[13,68 – 20,32]	[19,64 – 25,36]	[20,21 – 23,79]
Signifikanz	p = 0,02		p = 1

**Tab. 3.2: Psychometrische Gesamttestergebnisse der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung, pathologisches Ergebnis fett gedruckt**

Bei den Einzeltests zeigte sich im ZVB ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Patienten vor Aminosäurebelastung. Die Kontrollgruppe erreichte im Median eine Punktzahl von 2 [0,97 – 3,03], die Patientengruppe einen Medianwert von 4 [3,24 – 4,76] ( $p = 0,03$ ). Damit erzielte die Patientengruppe signifikant schlechtere Werte als die Kontrollgruppe.

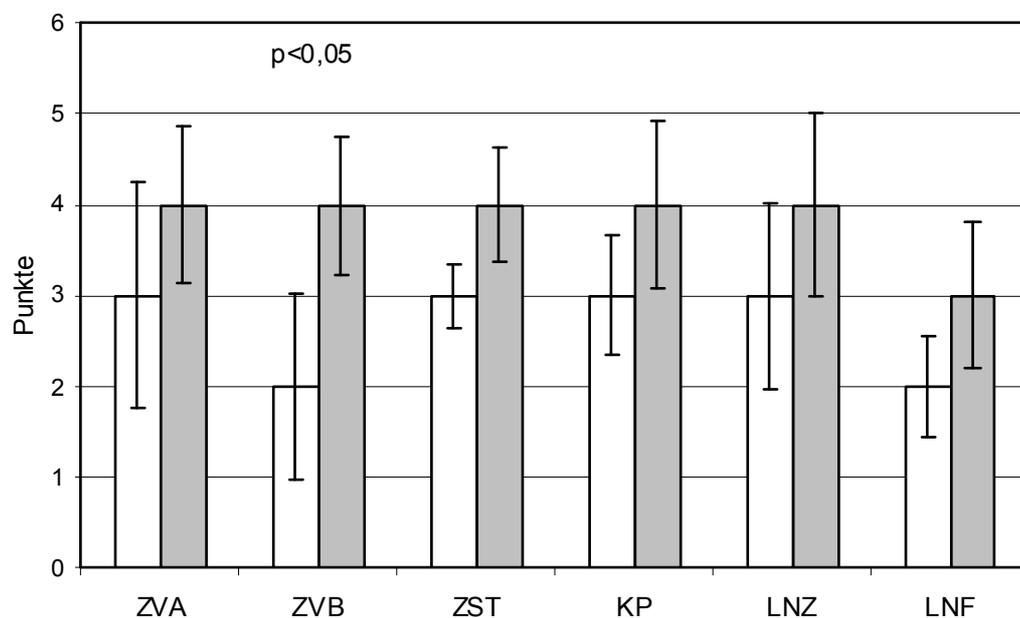
Die Ergebnisse der übrigen Einzeltests fielen in der Patientengruppe ebenfalls schlechter aus als in der Kontrollgruppe, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Im ZVA erreichten die Kontrollen im Median 3 [1,76 – 4,24] Punkte gegenüber 4 [3,14 – 4,86] Punkten bei den Patienten ( $p = 0,4$ ). Der Wert im ZST betrug bei den Kontrollen im Median 3 [2,65 – 3,35], bei den Patienten 4 [3,38 – 4,62] Punkte ( $p = 0,13$ ). Beim KP betrug der Medianwert der Kontrollen 3 [2,34 – 3,66], der Punktwert der Patienten 4 [3,07 – 4,93] ( $p = 0,11$ ). Die Ergebnisse des LN ergaben bei der Testzeit (LNZ) im Median 3 [1,97 – 4,03] Punkte in der Kontrollgruppe versus 4 [2,99 – 5,01] in der Patientengruppe ( $p = 0,28$ ) und bei der Auszählung der Fehler (LNF) im Median in der Kontrollgruppe 2 [1,45 – 2,55] versus 3 [2,19 – 3,81] in der Patientengruppe ( $p = 0,20$ ).

Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse nochmals in tabellarischer Form in Tab. 3.3 dargestellt.

Test	Kontrollen	Patienten vor Belastung	Signifikanz
ZVA	<b>3</b> [1,76 – 4,24]	<b>4</b> [3,14 – 4,86]	0,4
ZVB	<b>2</b> [0,97 – 3,03]	<b>4</b> [3,24 – 4,76]	<b>0,03</b>
ZST	<b>3</b> [2,65 – 3,35]	<b>4</b> [3,38 – 4,62]	0,13
KP	<b>3</b> [2,34 – 3,66]	<b>4</b> [3,07 – 4,93]	0,11
LNZ	<b>3</b> [1,97 – 4,03]	<b>4</b> [2,99 – 5,01]	0,28
LNF	<b>2</b> [1,45 – 2,55]	<b>3</b> [2,19 – 3,81]	0,2

**Tab. 3.3: Psychometrische Einzeltestergebnisse (Medianwerte und 95 %- Konfidenzintervall) der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung**

Die Einzeltestergebnisse der Kontrollen verglichen mit denen der Patienten vor Aminosäurebelastung sind in Abbildung 3.13 dargestellt.



**Abb. 3.13: Psychometrische Einzeltestergebnisse der Kontrollpersonen (weiß) und der Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung (hellgrau), angegeben ist die im jeweiligen Test erreichte Punktzahl**

Ebenso wie im Gesamtergebnis zeigten sich auch in den Einzeltests nach 120-minütiger Aminosäurebelastung keine signifikanten Änderungen verglichen mit den Basalwerten. Im ZVB wurden geringfügig schlechtere Resultate erzielt. Dagegen fielen die Ergebnisse im ZVA und ZST etwas besser als vorher aus. Die mittleren Punktwerte des KP und der beiden Untertests des LN blieben gewissermaßen unverändert.

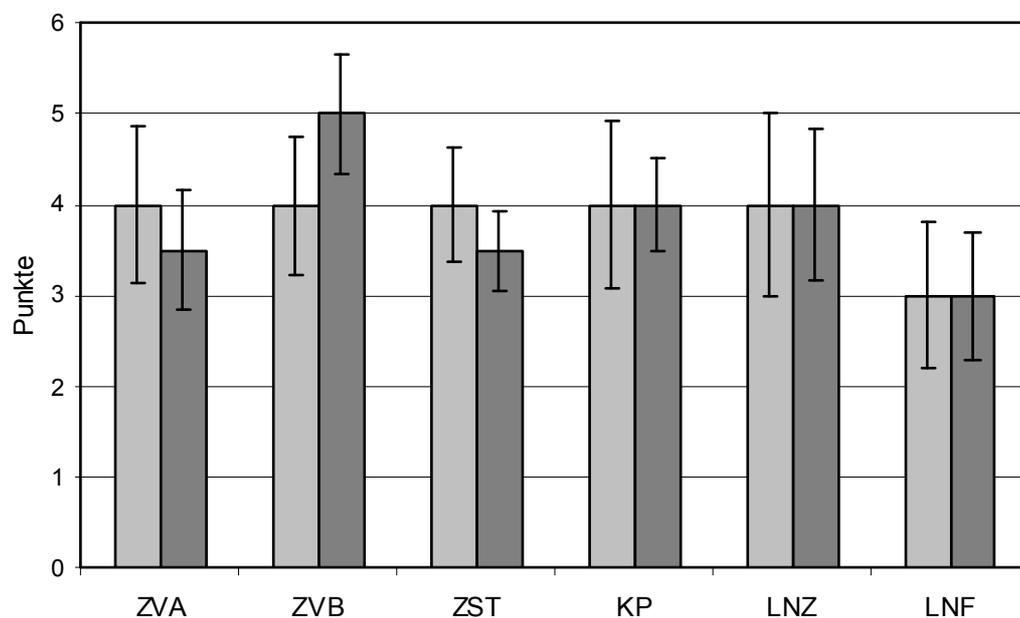
Im Median wurden im ZVA 3,5 [2,84 – 4,16] Punkte (versus 4 [3,14 – 4,86] vorher,  $p = 0,35$ ) erreicht, im ZVB 5 [4,33 – 5,67] Punkte (versus 4 [3,24 – 4,76] vorher,  $p = 0,36$ ). Der Medianwert des ZST betrug 3,5 [3,06 – 3,94] (versus 4 [3,38 – 4,62] vorher,  $p = 0,89$ ), der Median des KP war 4 [3,48 – 4,52] (versus 4 [3,07 – 4,93] vorher,  $p = 0,89$ ). Im LN wurden im Median im LNZ-Teil 4 [3,17 – 4,83] Punkte (versus 4 [2,99 – 5,01] vorher,  $p = 0,65$ ) erreicht und im LNF-Teil 3 [2,3 – 3,7] Punkte (versus 3 [2,19 – 3,81] vorher,  $p = 1$ ).

Zur besseren Übersicht sind auch diese Ergebnisse nochmals in tabellarischer Form dargestellt, s. Tabelle 3.4.

Test	Patienten vor Belastung	Patienten nach Belastung	Signifikanz
ZVA	4 [3,14 – 4,86]	3,5 [2,84 – 4,16]	0,35
ZVB	4 [3,24 – 4,76]	5 [4,33 – 5,67]	0,36
ZST	4 [3,38 – 4,62]	3,5 [3,06 – 3,94]	0,89
KP	4 [3,07 – 4,93]	4 [3,48 – 4,52]	0,89
LNZ	4 [2,99 – 5,01]	4 [3,17 – 4,83]	0,65
LNF	3 [2,19 – 3,81]	3 [2,3 – 3,7]	1

**Tab. 3.4: Psychometrische Einzeltestergebnisse (Medianwerte und 95 %- Konfidenzintervall) der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 Minuten**

Abb. 3.14 zeigt die Gegenüberstellung der Einzeltestergebnisse der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung.



**Abb. 3.14: Psychometrische Einzeltestergebnisse der Zirrhosepatienten vor (hellgrau) und nach (dunkelgrau) Aminosäurebelastung über 120 Minuten, angegeben ist die im jeweiligen Test erreichte Punktzahl**

### 3.6 Klinisch-neurologische Untersuchung

Um vergleichbare Ergebnisse bei der klinisch-neurologischen Untersuchung zu erhalten, wurden bei der Auswertung die vier Kardinalsymptome der hepatischen Enzephalopathie gegenübergestellt. Dazu gehören Tremor bis hin zur Asterixis und Schriftveränderungen als neuromuskuläre Störungen, Schlafstörungen als Zeichen einer beginnenden Bewusstseinsstörung sowie Konzentrationsstörungen als Hinweis auf Veränderungen des Intellekts. Dabei wurden Konzentrationsstörungen und Verlangsamung in der Auswertung unter einem Punkt zusammengefasst, da diese Symptome bei den untersuchten Patienten nur zusammen auftraten.

Waren Schlafstörungen oder Tremor in nicht typischer Weise (nicht im Sinne einer Asterixis) als einzige Kardinalsymptome vorhanden, wurde das aufgrund der geringen Spezifität dieser Symptome noch nicht als Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie gewertet.

Anamnestisch waren bei drei Patienten rezidivierende enzephalopathische Episoden bekannt. Bei zwei Patienten wurde in der Vorgeschichte neben Konzentrationsstörungen und Verlangsamung auch eine typische Asterixis beschrieben, so dass diese Episoden bei den Patienten als manifeste hepatische Enzephalopathie Grad II zu werten sind. Der dritte Patient wies Episoden mit Konzentrationsstörungen und Somnolenz in der Anamnese auf.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 vor enteraler Belastung mit 6 g Glutamin und 34 g anderen Aminosäuren wiesen zwei Patienten einen fein- bis mittelschlägigen Tremor auf, jedoch konnte bei keinem Patienten eine Asterixis diagnostiziert werden.

Typische Schriftveränderungen im Sinne einer Mikrographie zum Zeitpunkt 1 wies ein Patient auf.

Zwei Patienten litten bereits längere Zeit unter Schlafstörungen. In einem Fall wurden Einschlafstörungen beschrieben, bei dem anderen Patienten waren sowohl Einschlafen als auch Durchschlafen gestört. Eine für Leberzirrhose typische Tag-Nacht-Umkehr wurde von keinem Patienten geschildert.

Konzentrationsstörungen und eine merkliche Verlangsamung wurden bei einem Patienten diagnostiziert. Es handelte sich um den gleichen Patienten, der die Schriftveränderungen aufwies.

Somit konnte bei der klinisch-neurologischen Evaluierung vor enteraler Aminosäureinfusion lediglich bei einem der untersuchten Patienten eine klinisch

manifeste hepatische Enzephalopathie diagnostiziert werden, wobei der Schweregrad einem Grad I entsprach. Übereinstimmend wies dieser Patient einen pathologischen Befund in der psychometrischen Untersuchung auf.

Bei noch laufender Aminosäureinfusion mit 6 g Glutamin und 34 g anderen Aminosäuren erfolgte nach zwei Stunden eine erneute klinisch-neurologische Evaluierung.

Dabei konnte keine Änderung des klinisch-neurologischen Befundes verzeichnet werden. Zusätzliche Symptome im Sinne einer Änderung des vorbeschriebenen fein- bis mittelschlägigen Tremors der Hände oder neu aufgetretener Kardinalsymptome bei den zuvor nicht enzephalopathischen Patienten waren nicht zu verzeichnen.

Ebenso trat unter der Aminosäurebelastung bei dem Patienten mit der vorbestehenden hepatischen Enzephalopathie Grad I keine Verschlechterung der enzephalopathischen Symptome und dadurch bedingte Höherstufung des Enzephalopathiegrades auf.

Zusammenfassend konnte nach Aminosäureinfusion bei keinem Patienten eine neu aufgetretene hepatische Enzephalopathie, eine Steigerung vorbestehender Symptome oder auch eine Verbesserung des Befundes festgestellt werden. Bei dem genannten Patienten fanden sich weiterhin eine hepatische Enzephalopathie Grad I und ein pathologisches Ergebnis in der Psychometrie, während bei den übrigen Patienten ein unveränderter klinisch-neurologischer Status erhoben werden konnte.

In Tabelle 3.5 sind die vier Kardinalsymptome der hepatischen Enzephalopathie Tremor (Asterixis), Schriftveränderungen, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen/Verlangsamung bei den Patienten vor und nach enteraler Aminosäurebelastung dargestellt.

P.	Asterixis		Schrift		Schlaf		Konzentr.		HE-Grad	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	+	+	-	-	+	+	I	I
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
7	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-

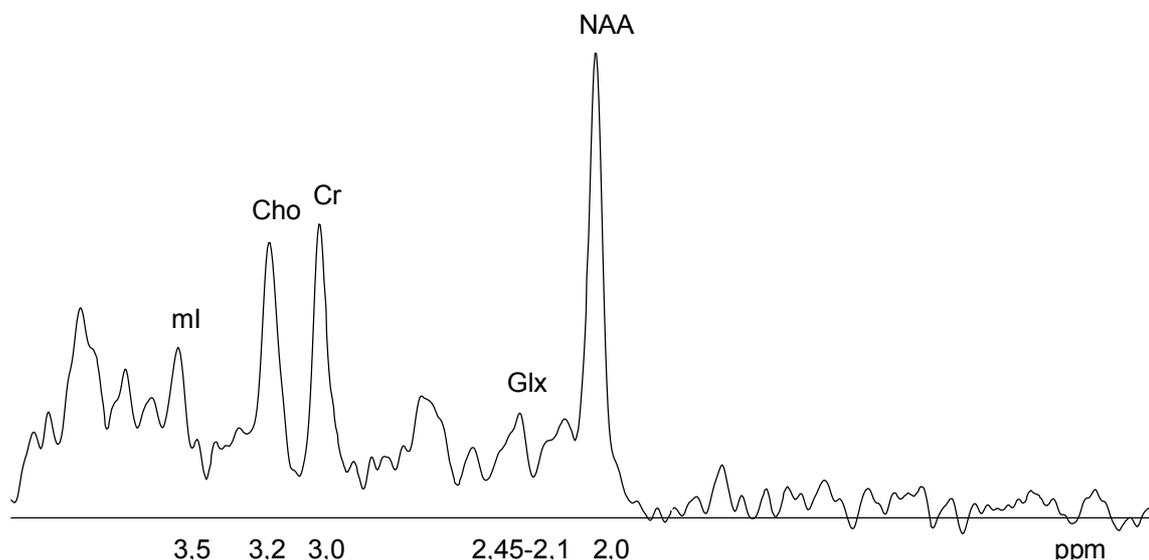
**Tab. 3.5: Klinisch-neurologische Untersuchung der Zirrhosepatienten**

- +** Vorhandensein des Kardinalsymptoms
- Fehlen des Kardinalsymptoms
- I** Hepatische Enzephalopathie Grad I

### 3.7 Magnetresonanzspektroskopie

Um die Diagnose einer möglichen hepatischen Enzephalopathie stellen zu können, benötigt man die Verhältnisse (Ratios) der einzelnen Metaboliten zueinander. Dabei werden die Relationen von N-Acetylaspartat, Cholin, myo-Inositol und Glutamat+Glutamin zu Creatin bestimmt. Da Creatin sich bei hepatischer Enzephalopathie nicht ändert, wird es üblicherweise als interner Standard eingesetzt. [43]

Abbildung 3.15 zeigt ein typisches Spektrum der enzephalopathierelevanten Metabolite N-Acetylaspartat, Cholin, Creatin, myo-Inositol und Glutamat+Glutamin.



**Abb. 3.15: Spektrum der enzephalopathierelevanten zerebralen Metabolite**  
ml: myo-Inositol, Cho: Cholin, Cr: Creatin, Glx: Glutamat+Glutamin, NAA: N-Acetylaspartat,  
ppm: parts per million

Verglichen mit den Ergebnissen der Kontrollen, zeigten die in dieser Studie untersuchten Patienten mit Leberzirrhose bei der basalen MR-spektroskopischen Messung signifikant niedrigere Werte bei der Cholin/Creatin-Ratio und der myo-Inositol/Creatin-Ratio.

Der Medianwert der Cholin/Creatin-Ratio in der Patientengruppe fiel mit 0,44 [0,37 – 0,51] hochsignifikant niedriger aus als dieser Wert in der Kontrollgruppe mit 0,85 [0,76 – 0,94] ( $p = 0,004$ ). Die myo-Inositol/Creatin-Ratio der Zirrhosepatienten betrug im Median 0,15 [0,07 – 0,23] und war damit ebenfalls signifikant niedriger als der Medianwert der Kontrollen mit 0,52 [0,37 – 0,67] ( $p = 0,03$ ).

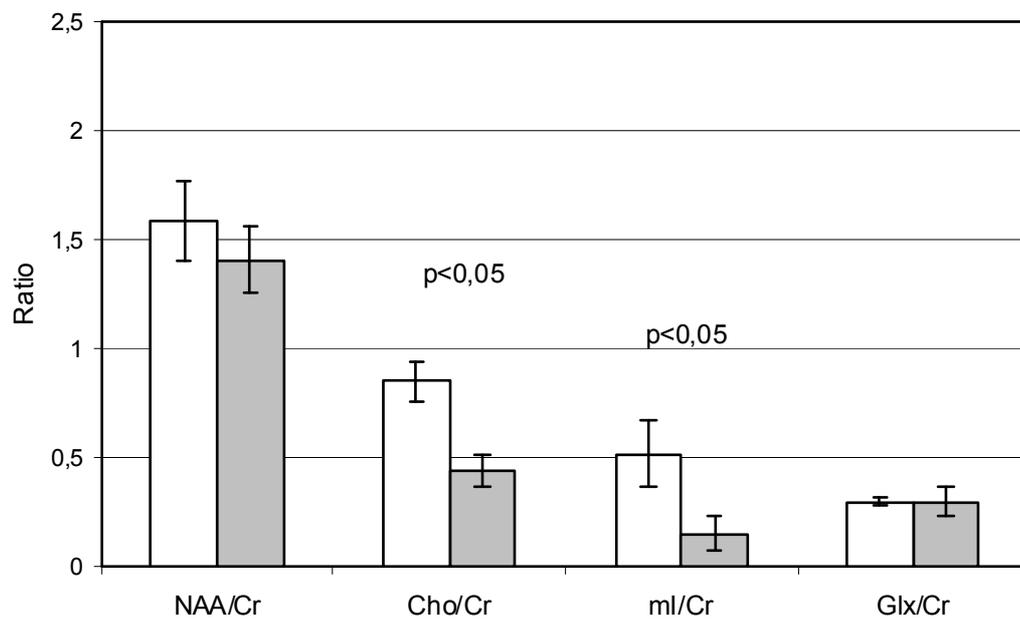
Bei der N-Acetylaspartat/Creatin-Ratio zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In der Patientengruppe betrug der Medianwert 1,41 [1,26 – 1,56], in der Kontrollgruppe lag er mit 1,59 [1,41 – 1,77] zwar darüber, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,14$ ). Ebenfalls keinen nennenswerten Unterschied ergab die Messung der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio mit 0,3 [0,23 – 0,37] bei den Patienten und 0,3 [0,28 – 0,32] bei den Kontrollen ( $p = 0,81$ ).

Die Ergebnisse sind zur besseren Übersicht nochmals in Tabelle 3.6 dargestellt. In der Spalte Signifikanz sind die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests angegeben.

Verhältnis	Kontrollen	Patienten vor Belastung	Signifikanz
<b>NAA/Cr</b>	<b>1,59</b> [1,41 – 1,77]	<b>1,41</b> [1,26 – 1,56]	0,14
<b>Cho/Cr</b>	<b>0,85</b> [0,76 – 0,94]	<b>0,44</b> [0,37 – 0,51]	<b>&lt; 0,01</b>
<b>ml/Cr</b>	<b>0,52</b> [0,37 – 0,67]	<b>0,15</b> [0,07 – 0,23]	<b>0,03</b>
<b>Glx/Cr</b>	<b>0,30</b> [0,28 – 0,32]	<b>0,30</b> [0,23 – 0,37]	0,81

**Tab. 3.6: Verhältnisse der zerebralen Metabolite bei Kontrollpersonen und Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung**

Abbildung 3.16 zeigt die graphische Darstellung der Ratios von Kontrollen und Patienten vor Aminosäurebelastung.



**Abb. 3.16: MR-spektroskopische Befunde der Kontrollpersonen (weiß) und Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung (hellgrau)**

Nach anschließender 120-minütiger enteraler Aminosäureinfusion mit 6 g Glutamin und 34 g anderen Aminosäuren kam es zu einem weiteren signifikanten Absinken der myo-Inositol/Creatin-Ratio. Der Medianwert verminderte sich von 0,15 [0,07 - 0,23] auf 0,11 [0,08 – 0,14] ( $p = 0,05$ ).

Bei der Cholin/Creatin-Ratio war unter der Belastung keine weitere signifikante Veränderung festzustellen. Der Medianwert nach 120 Minuten enteraler Aminosäureinfusion blieb mit 0,46 [0,41 – 0,51] gegenüber dem Basalwert mit 0,44 [0,37 – 0,51] nahezu unverändert ( $p = 0,75$ ).

Bei der N-Acetylaspartat/Creatin-Ratio zeigte sich mit 1,22 [0,85 – 1,59] ein niedrigerer Medianwert als in der basalen Messung mit 1,41 [1,26 – 1,56], der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 31$ ).

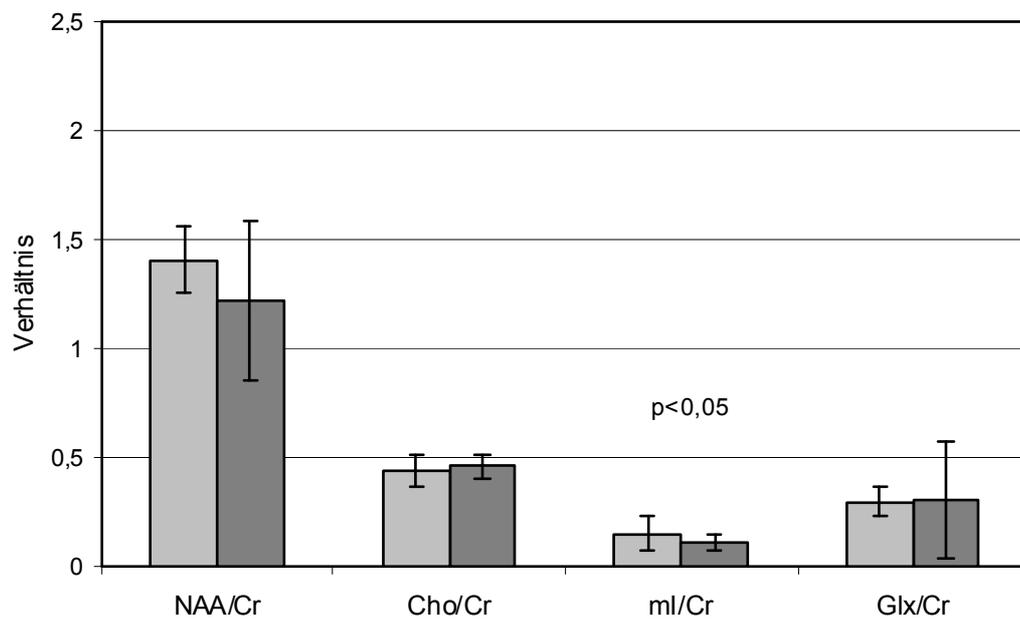
Bei der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio war unter der Aminosäurebelastung ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Der Medianwert vor Aminosäurebelastung betrug 0,3 [0,23 – 0,37], der Medianwert nach Belastung war mit 0,31 [0,05 – 0,59] nicht signifikant verändert ( $p = 0,87$ ).

In Tabelle 3.7 sind die Ergebnisse der Patienten vor und nach Aminosäurebelastung gegenübergestellt, die Spalte Signifikanz gibt die Resultate des Wilcoxon-Tests wieder.

Verhältnis	Patienten vor Belastung	Patienten nach Belastung	Signifikanz
<b>NAA/Cr</b>	<b>1,41</b> [1,26 – 1,56]	<b>1,22</b> [0,85 – 1,59]	0,31
<b>Cho/Cr</b>	<b>0,44</b> [0,37 – 0,51]	<b>0,46</b> [0,41 – 0,51]	0,75
<b>ml/Cr</b>	<b>0,15</b> [0,07 – 0,23]	<b>0,11</b> [0,08 – 0,14]	<b>0,05</b>
<b>Glx/Cr</b>	<b>0,3</b> [0,23 – 0,37]	<b>0,31</b> [0,05 – 0,59]	0,87

**Tab. 3.7: Verhältnisse der zerebralen Metabolite bei Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung**

Die graphische Darstellung der Verhältnisse der zerebralen Metabolite vor und nach 120-minütiger enteraler Aminosäureinfusion zeigt Abbildung 3.17.



**Abb. 3.17: MR-spektroskopische Befunde der Zirrhosepatienten vor (hellgrau) und nach (dunkelgrau) Aminosäurebelastung über 120 Minuten**

In Tabelle 3.8 sind die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen bei den einzelnen Patienten gegenübergestellt. Neben der Schwere der Lebererkrankung, ausgedrückt als Child-Pugh-Score, sind die Untersuchungsergebnisse der Ammoniakbestimmung, der klinisch-neurologischen Untersuchung, der psychometrischen Tests und der Magnetresonanztomographie jeweils vor und nach der Aminosäureinfusion dargestellt.

Bei einem Patienten (Patient 4) wurde eine manifeste hepatische Enzephalopathie Grad I diagnostiziert. Diese bestand bereits vor der Aminosäurebelastung und zeigte keine weitere Verschlechterung unter der Infusion.

Pathologische psychometrische Befunde konnten bei zwei Patienten erhoben werden. Dabei hatte ein Patient laut Psychometrie vor Aminosäureinfusion eine minimale hepatische Enzephalopathie, die nach Aminosäureinfusion aufgrund einer Verbesserung um 3,5 Punkte nicht mehr diagnostiziert werden konnte.

Die Messung der zerebralen Metabolite in der Magnetresonanztomographie zeigte bei jedem Patienten HE-typische Veränderungen. Vor Aminosäurebelastung wies jeder Patient eine Verminderung der myo-Inositol/Creatin- und der Cholin/Creatin-Ratio um mehr als die zweifache Standardabweichung von der Norm auf. Nach Aminosäurebelastung waren diese Veränderungen gleichermaßen zu finden. Zusätzlich zeigte nach der Belastung ein Patient eine Erhöhung der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio auf Werte oberhalb der einfachen Standardabweichung der Norm.

P.	Child-Pugh-Score	NH <sub>3</sub> [μmol/l]		Klinisch-neurologisch*		Psychometrie**		MRS***	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	8	55,7	179,0	0	0	-	-	+	+
2	8	73,0	187,0	0	0	-	-	+	++
3	7	27,5	210,0	0	0	-	-	+	+
4	11	55,0	233,3	I	I	+	+	+	+
5	11	83,3	178,3	0	0	+	-	+	+
6	7	63,0	243,5	0	0	-	-	+	+
7	10	46,8	96,1	0	0	-	-	+	+

Tab. 3.8: Zusammenfassung der Untersuchungsbefunde

- \* 0 unauffälliger klinisch-neurologischer Befund  
I HE Grad I
- \*\* - unauffällige Psychometrie  
+ minimale HE
- \*\*\* + diagnostisch relevante Verminderung der ml/Cr-Ratio und der Cho/Cr-Ratio  
++ diagnostisch relevante Verminderung der ml/Cr-Ratio und der Cho/Cr-Ratio  
und diagnostisch relevante Erhöhung der Glx/Cr-Ratio

## **4 Diskussion**

Mit der Magnetresonanzspektroskopie ist es möglich, auf nicht invasivem Weg zerebrale Metabolite zu bestimmen und damit Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel der Patienten durchzuführen.

Unter Anwendung dieser Methode konnten wir, wie schon andere Autoren vor uns [76, 43, 30, 27, 49], für die hepatische Enzephalopathie typische Veränderungen zerebraler Metabolite bei 7 Zirrhosepatienten im Vergleich zu 5 gesunden Probanden feststellen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass bei den Zirrhosepatienten unter enteraler Belastung mit einer definierten Aminosäuremenge eine weitere Verschlechterung der MR-spektroskopischen Befunde eintrat.

### **4.1 Charakterisierung der Patienten**

#### **4.1.1 Stadium der Leberzirrhose**

Die untersuchten Patienten wiesen eine Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C auf. Damit stellten sie eine repräsentative Stichprobe für Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose dar, was den Vergleich der Ergebnisse der hier untersuchten Patienten mit denen anderer Untersucher erlaubte.

#### **4.1.2 Körperzusammensetzung, Energieumsatz und Substratutilisation**

Anhand der Untersuchungen zum Ernährungsstatus der Patienten sollte festgestellt werden, ob die untersuchten Patienten auch bezüglich der Körperzusammensetzung eine repräsentative Gruppe von Zirrhosepatienten darstellte.

Zeichen der Mangelernährung werden bei der Mehrzahl der Patienten mit Leberzirrhose beobachtet [48, 12, 42]. Ihr klinisches Bild ist weniger spektakulär als das anderer Komplikationen der Erkrankung, jedoch hat sie prognostische Bedeutung hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit und Manifestation anderer Komplikationen. Malnutrition wurde als Risikofaktor für die erste Blutungsepisode und das Überleben bei Ösophagusvarizen beschrieben. Sie ist assoziiert mit dem Auftreten von therapieresistentem Aszites und sie geht mit erhöhter postoperativer Morbidität und

Mortalität einher. Prävalenz und Schweregrad sind unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose, jedoch positiv mit dem Stadium der Erkrankung korreliert. [70] Eine 1994 durchgeführte italienische Multicenterstudie zur Ernährung bei Leberzirrhose zeigte eine stadienabhängige Prävalenz der Malnutrition von 20 % im Stadium Child-Pugh A bis über 60 % im Stadium C [39], andere Untersucher fanden sogar eine noch höhere Prävalenz [53, 48, 65].

Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose sind durch einen progredienten Verlust der Körperzellmasse und der Muskelmasse sowie eine chronische Katabolie gekennzeichnet [48, 12, 42]. Eine Verminderung der Fettreserven setzt oft erst in späteren Stadien der Erkrankung ein. [12, 13, 72, 59] Das Körpergewicht und der BMI erscheinen jedoch oft normal, da sie nur ein Körperkompartiment widerspiegeln. Übereinstimmend konnten in der Patientengruppe keine deutlich pathologischen Werte für den Body Mass Index dargestellt werden, ebenso keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Der BMI der Patienten lag etwas über Normalgewicht, der der Kontrollgruppe an der Obergrenze des Normalbereichs.

Um eine Malnutrition bei Zirrhosepatienten erfassen zu können, ist jedoch die Körperzusammensetzung wichtig. Der Verlust an Körperzellmasse und Fettreserven kann durch Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit maskiert werden [12, 13, 72]. Das Dreikompartimentmodell unterteilt das Körpergewicht in Gesamtkörperfett und Magermasse und letztere noch in die prognostisch wichtige Körperzellmasse (BCM) und das Extrazellulärvolumen (ECM). Damit berücksichtigt diese Unterteilung auch Änderungen im Verhältnis von BCM zu ECM, wie sie bei Zirrhosepatienten häufig durch Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt auftreten [50].

Die Magermasse wurde anhand der Kreatininmethode bestimmt. Sie war in der Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis entspricht den zu erwartenden Unterschieden zwischen Zirrhosepatienten und Gesunden. In der Patientengruppe wiesen jedoch drei Patienten eine verminderte Nierenfunktion auf, was das Ergebnis beeinflussen kann. In der Kontrollgruppe hatten alle Personen eine normale Nierenfunktion.

Als Bestandteil der Magermasse ist die Körperzellmasse (BIA) die zentrale Größe bei der Beurteilung des Ernährungszustandes eines Patienten. Sämtliche Stoffwechsellarbeiten des Organismus werden innerhalb der Zellen der Körperzellmasse geleistet. Die Körperzellmasse war in der Patientengruppe zwar niedriger als in der Kontrollgruppe, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Die mit der BIA

gemessene Reactance  $X_C$ , die der Berechnung der Körperzellmasse zugrunde liegt, war bei den Patienten jedoch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Der Phasenwinkel  $\varphi$  (BIA) hat prognostische Bedeutung. Er lag in der Patientengruppe mit einem Medianwert von  $5,1^\circ$  an der Untergrenze zum pathologischen Bereich. Bei Patienten mit einem Phasenwinkel von kleiner oder gleich  $5,4^\circ$  fanden Selberg et al. kürzere Überlebenszeiten. [82] In diesem Bereich lagen fünf der sieben untersuchten Patienten. Noch ausgeprägter war der Einfluss des Phasenwinkels auf die Überlebenszeit bei Werten unter  $4,4^\circ$ , die immerhin noch drei der untersuchten Patienten hatten.

Signifikante Unterschiede bei der Muskelmasse und der Fettmasse ergaben sich bei der Berechnung aus AMA und AFA der Anthropometrie zwischen Patienten und Probanden nicht. Die Muskelmasse der Patienten war zwar niedriger als die der untersuchten Probanden, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Bei der Bestimmung des Gesamtkörperfetts lagen die Werte der Patienten sogar etwas über denen der Kontrollen.

Eine weitere Aussage zum Ernährungszustand liefert der Kreatinin-Index, der Rückschlüsse auf den Proteinhaushalt des Patienten zulässt. Anhand der Kreatininausscheidung kann eine mögliche Proteinverarmung erkannt werden. Bei Gesunden beträgt der Kreatinin-Index mindestens 80 %, ein Kreatinin-Index zwischen 60 und 80 % spricht für einen mäßigen, Werte unter 60 % für einen schweren Proteinmangel. [50] Der Kreatinin-Index in der Patientengruppe war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Mit einem Medianwert von 69 % war eine deutliche Proteinverarmung in der Patientengruppe nachzuweisen. Auch hier muss jedoch der Einfluss der eingeschränkten Nierenfunktion bei drei Patienten bedacht werden. Da in diesem Fall eine verminderte Kreatininausscheidung vorliegt, ist die Methode bei diesen Patienten nicht zuverlässig anzuwenden. [65] Außerdem dürfen in beiden Gruppen die Einflüsse einer inkompletten Urinsammlung nicht unterschätzt werden.

Eine weitere Fehlerquelle bei der Bestimmung des Ernährungsstatus sind periphere Ödeme, die die Ergebnisse der Anthropometrie deutlich beeinflussen. Die bioelektrische Impedanzanalyse stellt bei exakter Durchführung eine präzise Methode zur Erfassung der Körperzusammensetzung dar. Jedoch wurde die Validität bei Patienten mit Leberzirrhose auch bezweifelt, insbesondere bei bestehendem Aszites. Es kann zu fehlerhaften Bestimmungen des Gesamtkörperwassers und der Magermasse kommen. Pirlich et al. beschrieben eine schlechte Übereinstimmung des prozentualen Fettanteils,

der anhand der BIA und der Anthropometrie bestimmt wurde. [66]. Eine strenge und signifikante Korrelation fand sich jedoch bei der Körperzellmasse, die anhand der BIA und der Ganzkörperkaliummessung ermittelt wurde, und zwar unabhängig von dem Vorhandensein von Aszites. [68] Die Ganzkörperkaliummessung gilt als Goldstandard der Körperzellmassenbestimmung und beruht auf der Messung eines natürlich vorkommenden Kalium-Isotops, das die gleichen physiologischen Funktionen wie das nicht-radioaktive Kalium wahrnimmt und aufgrund der hohen intrazellulären Kaliumkonzentration von 99% des Gesamtkaliums im Körper eine relativ genaue Erfassung der Körperzellmasse erlaubt. Diese komplizierte kostenintensive Untersuchung wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt, jedoch zeigen die Beobachtungen von Pirlich et al., dass die BIA vergleichbare Ergebnisse liefert.

Bei den Untersuchungen zum Ernährungszustand muss in der Patienten- und Kontrollgruppe die kleine Stichprobenzahl der vorliegenden Studie bedacht werden. Damit ist eine fehlerhafte Charakterisierung des Ernährungszustandes in beiden Gruppen nicht ausgeschlossen.

Veränderungen des Energiestoffwechsels und der Substratutilisation sind bei Zirrhosepatienten häufig zu finden, da die Leber im Intermediärstoffwechsel eine zentrale Rolle einnimmt. [42] Dabei kann der Energieumsatz in dieser Patientengruppe sowohl normal als auch hyper- oder hypometabol sein. [52] Das metabolische Profil gleicht einerseits dem chronischer Fastenzustände mit verminderten Glykogenspeichern und niedrigem respiratorischen Quotienten, andererseits dem in Stressphasen mit Glukoseintoleranz, gesteigerter Lipolyse, negativer Stickstoffbilanz, gesteigertem Proteinkatabolismus und Energieumsatz. [63, 79, 54, 57, 91, 53] Der Energieumsatz der hier untersuchten Patienten war normal, signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe bestanden nicht.

Die Substratoxidation von Patienten mit Leberzirrhose ist typischerweise durch eine gesteigerte Fett- und Proteinoxidation zu Ungunsten der Kohlenhydratoxidation gekennzeichnet. [63] Im Nüchternzustand werden sogar bis zu zwei Drittel der Kalorien aus endogenem Fett gewonnen. Deshalb ist der respiratorische Quotient niedriger als bei gesunden Personen unter europäischer Mischkost ( $RQ_{\text{Mischkost}} 0,82$ ). Die untersuchten Patienten hatten zwar eine geringere Kohlenhydratoxidationsrate und höhere Fettoxidationsrate als die Kontrollen, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Der respiratorische Quotient RQ in der Patientengruppe entsprach mit 0,81 nahezu dem bei europäischer Mischkost. Die Kontrollgruppe wies einen RQ von 0,83

auf. Durch Bestimmung des proteinfreien respiratorischen Quotienten (npRQ, nonprotein RQ) kann das Verhältnis von Kohlenhydrat- zu Fettoxidation noch genauer berechnet werden. Die Berechnung ist möglich, da die Proteinoxidation bei europäischer Mischkost relativ konstant 15 % beträgt. Der RQ unter reiner Fettoxidation ist 0,7, der unter reiner Kohlenhydratoxidation 1,0. Ein npRQ unter 0,82 spricht deshalb für vermehrte Fettoxidation, höhere Werte für eine gesteigerte Kohlenhydratoxidation. [63] Anhand des npRQ von 0,81 in der Patientengruppe zeigte sich die bei Leberzirrhose typische Vermehrung der Fettoxidationsrate, wenn auch nur in geringer Ausprägung. In der Kontrollgruppe zeigte sich dagegen eine gesteigerte Kohlenhydratoxidationsrate (npRQ 0,84).

### **Schlussfolgerungen**

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten stellen eine repräsentative Gruppe von Leberzirrhosepatienten dar. Alle Patienten hatten eine nachgewiesene Zirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C. Die Untersuchungen zum Ernährungsstatus zeigten bei normalem Körpergewicht eine Proteinverarmung. Der Energieumsatz war normal, die Substratutilisation gering zugunsten der Fette verschoben.

## 4.2 Hepatische Enzephalopathie

### 4.2.1 Magnetresonanztomographie

Die für die hepatische Enzephalopathie typischen Veränderungen der zerebralen Metabolite konnten in der Magnetresonanztomographie bei allen untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Die Diagnose hepatische Enzephalopathie wird in der MRS anhand typischer Veränderungen der Verhältnisse (Ratios) der zerebralen Metabolite Cholin, myo-Inositol, N-Azetylaspartat, Glutamat+Glutamin und Creatin gestellt. Methoden zur absoluten Konzentrationsbestimmung sind weniger aussagekräftig, deshalb verwenden immer mehr Arbeitsgruppen die Verhältnisse der Konzentrationen von Metaboliten. [5] Die Diagnose wird bei signifikantem Absinken der Ratios von myo-Inositol/Creatin und Cholin/Creatin gestellt. Dabei müssen beide Ratios auf Werte unterhalb der zweifachen Standardabweichung der Normalwerte absinken. Eine nicht zwingende Voraussetzung zur Diagnosestellung ist die Veränderung der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio. Diese ist bei hepatischer Enzephalopathie häufig höher als bei Gesunden, jedoch nicht so konstant zu finden wie die Veränderungen der anderen beiden genannten Ratios. Hier ist ein Anstieg auf Werte über der einfachen Standardabweichung von der Norm ausreichend. [76, 27] Bei der N-Azetylaspartat/Creatin-Ratio tritt bei der hepatischen Enzephalopathie keine Veränderung im Vergleich zu Normalwerten ein [43, 77]. Diese beschriebenen Veränderungen konnten Ross et al. und Lee et al. sowohl bei Patienten mit manifester hepatischer Enzephalopathie als auch bei Patienten mit minimaler hepatischer Enzephalopathie nachweisen. [76, 49]

In der vorliegenden Studie hatte die Patientengruppe ebenfalls signifikant niedrigere Werte bei der myo-Inositol/Creatin- und Cholin/Creatin-Ratio als die Kontrollgruppe. Die zur Diagnosestellung erforderliche Verminderung auf Werte unterhalb der zweifachen Standardabweichung der Normwerte nach Kreis und Ross [43] war sowohl bei der myo-Inositol/Creatin-Ratio als auch bei der Cholin/Creatin-Ratio für die Medianwerte der Patientengruppe erfüllt. Außerdem fand sich die Verminderung der myo-Inositol/Creatin-Ratio und der Cholin/Creatin-Ratio auf Werte unterhalb der zweifachen Standardabweichung der Normwerte auch bei jedem einzelnen Patienten. Die Werte der myo-Inositol/Creatin-Ratio waren bei der Mehrzahl der Patienten sogar deutlich unterhalb der zweifachen Standardabweichung der Norm angesiedelt. Damit musste

anhand der MRS-Kriterien bei jedem untersuchten Patienten die Diagnose hepatische Enzephalopathie gestellt werden. Eine Erhöhung der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio, die ebenfalls bei der HE beobachtet wird, jedoch zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich ist, konnte weder beim Medianwert noch bei einem der einzelnen Patienten festgestellt werden.

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse mit der Ammoniakmessung, der Psychometrie und der klinisch-neurologischen Untersuchung fällt auf, dass die genannten HE-typischen Veränderungen unabhängig von den übrigen Ergebnissen bei jedem Patienten bestanden. Sie waren unabhängig von der Höhe des Ammoniakspiegels, sie fanden sich unabhängig von der klinisch-neurologisch gestellten Diagnose manifeste HE und sie waren sowohl bei pathologischem als auch normalem psychometrischen Testergebnis zu finden.

In der Kontrollgruppe konnten weder für die myo-Inositol/Creatin-Ratio und die Cholin/Creatin-Ratio noch für die Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio signifikante Veränderungen der Medianwerte dargestellt werden. Bei Betrachtung der einzelnen Probanden zeigte sich zwar bei zwei Personen eine isolierte Verminderung der myo-Inositol/Creatin-Ratio auf Werte unterhalb der zweifachen Standardabweichung von der Norm, jedoch fanden sich keine Verminderung der Cholin/Creatin-Ratio oder eine Erhöhung der Glutamat+Glutamin/Creatinin-Ratio. Damit waren die diagnostischen Kriterien der hepatischen Enzephalopathien weder in der Gesamtgruppe der Kontrollen noch bei den einzelnen Probanden erfüllt. Die MRS erlaubte damit eine Abgrenzung der Zirrhosepatienten von den Kontrollpersonen anhand der gemessenen Metabolitkonzentrationen bzw. ihrer Verhältnisse.

In der zweiten Untersuchung der Patientengruppe am Ende der zweistündigen enteralen Aminosäureinfusion zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung eine weitere signifikante Abnahme des Medianwertes der myo-Inositol/Creatin-Ratio als Ausdruck einer weiteren Verschlechterung des Hirnstoffwechsels. Myo-Inositol stellt den sensitivsten Indikator für Veränderungen des mentalen Status dar. [49, 27] Auch Geissler et al. fanden eine gute Übereinstimmung v.a. zwischen Erniedrigung des myo-Inositols mit dem Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie. Außerdem war die Glutamat+Glutamin-Fraktion gesteigert [27]. In der vorliegenden Studie zeigten die Medianwerte der übrigen Ratios keine signifikanten Veränderungen. Insbesondere waren die Cholin/Creatin-Ratio und die Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio nicht signifikant verändert.

Bei der Auswertung der Messwerte für jeden einzelnen Patienten konnte die nochmalige Verminderung der myo-Inositol/Creatin-Ratio unter Aminosäureinfusion bei vier Patienten festgestellt werden. Eine Zunahme der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio konnte in der vorliegenden Studie lediglich bei einem Patienten nachgewiesen werden. Der Anstieg der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratio auf Werte oberhalb der einfachen Standardabweichung der Norm ist vor allem in höheren Stadien der HE beschrieben und soll mit der Schwere der Erkrankung assoziiert sein. [76, 27] Der entsprechende Patient zeigte jedoch weder in der klinisch-neurologischen Untersuchung noch in der Psychometrie Befundverschlechterungen, die die Diagnose manifeste oder minimale HE erlaubten. Anhand der Diagnosekriterien der MRS muss jedoch von einer weiteren Verschlechterung der zerebralen Situation ausgegangen werden, auch wenn sie mit den übrigen Methoden nicht erfasst werden konnte.

Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen unter laufender Aminosäureinfusion, findet sich eine gute Übereinstimmung zwischen stark angestiegenem arteriellen Ammoniakspiegel und der weiteren Verschlechterung der zerebralen Metabolite. Eine Verschlechterung des klinisch-neurologischen Befundes oder des psychometrischen Testergebnisses konnte jedoch nicht gefunden werden.

Ross et al. fanden bei Patienten mit Leberzirrhose ebenfalls HE-typische Veränderungen der MRS, obwohl weder klinisch noch psychometrisch eine hepatische Enzephalopathie diagnostiziert werden konnte. Dieser Aspekt weist auf eine gegenüber der klinisch-neurologischen Untersuchung und der Psychometrie höhere Sensitivität der Magnetresonanztomographie zur Erfassung von frühen Stadien der hepatischen Enzephalopathie hin. [76] Auch Geissler et al. konnten die HE-typischen Veränderungen der MRS bei Patienten ohne manifeste oder minimale HE nachweisen. [27] Lee et al. fanden bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh C) ebenfalls HE-typische Veränderungen der zerebralen Metabolite, ohne dass eine minimale oder manifeste hepatische Enzephalopathie bestanden hat. [49] Sie sahen die Veränderung der zerebralen Metabolite jedoch nicht als Ausdruck der akuten Veränderung unter einer enzephalopathischen Episode an, sondern vielmehr als Zeichen der chronisch-metabolischen Störung des Gehirns, die mit der Schwere der Leberfunktionsstörung verbunden ist.

Grundsätzlich sind die beobachteten Veränderungen mit Erniedrigung des myo-Inositols und des Cholins für eine hepatische Enzephalopathie spezifisch und hoch sensitiv. Sie werden bei keiner anderen Enzephalopathie beobachtet und Ross et al. konnten eine

Sensitivität von etwa 90 % nachweisen [76]. Diese Veränderungen werden jedoch auch bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet, ohne dass eine minimale oder manifeste hepatische Enzephalopathie besteht [76, 49, 27]. Auch in der vorliegenden Studie zeigten alle Patienten nach Aminosäureinfusion eine Verschlechterung der zerebralen Metabolite, ohne dass ein klinisches Korrelat bestand. Damit wird deutlich, dass anhand der Magnetresonanztomographie schon frühe Veränderungen bei hepatischer Enzephalopathie sehr sensitiv ermittelt werden können. Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob die MR-Spektroskopie überhaupt in der Lage ist, akute Veränderungen der hepatischen Enzephalopathie zu erfassen. Bislang existieren in der Literatur nur wenige dynamische Studien. Haseler et al. untersuchten die Veränderungen der zerebralen Metabolite unter medikamentöser Therapie der hepatischen Enzephalopathie mit Lactulose. Dabei konnten sie einen signifikanten Anstieg der myo-Inositol/Creatin-Ratio und der Cholin/Creatin-Ratio unter der Therapie feststellen. [34] Studien nach Lebertransplantation haben ebenfalls signifikante Veränderungen der zerebralen Metabolite gezeigt. Nach Transplantation konnte gegenüber den Ausgangsspektren eine signifikante Steigerung der myo-Inositol/Creatin-Ratios und ein Absinken der Glutamat+Glutamin/Creatin-Ratios festgestellt werden. [89, 61] Konform dazu konnten Naegle et al. nach TIPS-Anlage eine Verschlechterung der Ergebnisse der Magnetresonanztomographie im Sinne der hepatischen Enzephalopathie feststellen. Glutamat+Glutamin/Creatin stieg an, während myo-Inositol/Creatin abfiel. Diese gemessenen Veränderungen stimmten mit einer klinischen Verschlechterung überein. [60] Andere Studien ließen vermuten, dass die Magnetresonanztomographie nicht geeignet ist, um akute Veränderungen der hepatischen Enzephalopathie zu erfassen. [49] So konnten Untersuchungen zu Erfolgen medikamentöser Therapie bei hepatischer Enzephalopathie zwar eine Abnahme der klinischen Symptome sowie eine Verbesserung der Hirnleistung feststellen, Veränderungen in der Magnetresonanztomographie wurden jedoch nicht gefunden. [30, 49] In der vorliegenden Studie konnte neben den pathologischen Veränderungen der Metabolite in der Basismessung eine weitere Verschlechterung der Metabolite nach Aminosäurebelastung festgestellt werden. Dieses Ergebnis unterstützt die Beobachtungen, dass mit der Magnetresonanztomographie sowohl chronische als auch kurzfristige Veränderungen des Metabolitmusters bei hepatischer Enzephalopathie erfasst werden können.

Vorteilhaft ist weiterhin die Objektivität der Magnetresonanztomographie. Klinische Untersuchungen und psychometrische Verfahren sind subjektive Untersuchungen, die erheblichen Einflüssen durch Faktoren wie Alter, Compliance und Bildung unterliegen und dadurch oft nicht reliabel sind. Mit den drei MR-Spektroskopie-Markern der HE (myo-Inositol, Cholin und Glutamat+Glutamin) erhält man quantifizierbare Ergebnisse. Anhand des typischen Spektrums kann die HE weiterhin von anderen Enzephalopathien unterschieden werden. Der Nutzen einer solchen objektiven und sensitiven Methode liegt in der Möglichkeit, Patienten mit HE frühzeitig zu erfassen und präventive Maßnahmen zur Erhaltung der Gehirnfunktion, wie rechtzeitige Lebertransplantation oder medikamentöse Intervention, zu ergreifen. [27] Vor TIPS-Implantation können außerdem Risikopatienten ermittelt werden, bei denen von vornherein ein kleinerer Shunt Durchmesser zu wählen ist, um das Shuntvolumen möglichst gering zu halten [60].

### **Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend zeigte die Magnetresonanztomographie bei den untersuchten Zirrhosepatienten HE-typische Veränderungen der zerebralen Metabolite in einer Ausprägung, dass bei allen Patienten nach MRS-Kriterien die Diagnose hepatische Enzephalopathie gestellt werden musste. Dies kontrastiert mit den Ergebnissen der klinisch-neurologischen und der psychometrischen Untersuchung, nach denen eine minimale HE bei einem und eine manifeste HE bei einem weiteren Patienten vorlag. Offenbar erfasst die Magnetresonanztomographie hyperammoniämieabhängige zerebrale Metabolitveränderungen sehr frühzeitig, bevor klinisch oder psychometrisch detektierbare Enzephalopathiezeichen auftreten. Unter Infusion der definierten Aminosäurelösung kam es gegenüber der Basismessung zu einer weiteren signifikanten Verschlechterung der in der MRS erfassbaren Metabolite. Jedoch wirkte sich auch diese Veränderung nicht auf die Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchung und der Psychometrie aus.

Damit scheint die Magnetresonanztomographie sowohl bei der Erfassung der chronischen Veränderungen als auch bei akuten Ereignissen die sensitivste Methode zur Diagnose der hepatischen Enzephalopathie zu sein.

### 4.2.2 Ammoniakbestimmung

In der vorliegenden Studie hatte die Patientengruppe bereits bei der Messung vor Aminosäurebelastung einen signifikant höheren basalen arteriellen Ammoniakspiegel als die Kontrollgruppe. Der Medianwert war in der Patientengruppe sogar mehr als dreimal so hoch wie in der Kontrollgruppe.

Eine derartige Hyperammonämie wird bei Patienten mit akutem oder chronischem Leberversagen regelmäßig gefunden [93, 28, 71]. Ammoniak wird hauptsächlich in den Mukosazellen des Dünndarms gebildet. Die Entgiftung erfolgt überwiegend in der Leber durch Harnstoff- und Glutaminsynthese. Diese Systeme arbeiten bei Leberzirrhose nur noch mit einer Kapazität von etwa 20 %. Die dadurch gestörte hepatische Entgiftung des Ammoniaks ist in erster Linie für die Hyperammonämie bei Leberzirrhose verantwortlich [31, 28]. Außerdem entstehen infolge des zirrhotischen Umbaus der Leber portosystemische Kollateralkreisläufe, die ammoniakreiches portalvenöses Blut an der Leber vorbeiführen und im großen Kreislauf erhöhte Ammoniakkonzentrationen bewirken. Durch gesteigerte Ammoniakaufnahme in die Muskulatur kann eine Störung der hepatischen Entgiftung teilweise kompensiert werden. Die Kapazität dieses Mechanismus hängt jedoch von der verfügbaren Muskelmasse und damit entscheidend vom Ernährungszustand der Patienten ab. [31, 28]

Unter enteraler Aminosäureinfusion kam es zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Ammoniakspiegels im Serum. Der Wert stieg durchschnittlich auf mehr als das Dreifache des Basalwertes an, bei einem Patienten sogar auf mehr als das Vierfache. Ursache dieser postprandialen Hyperammonämie ist die Metabolisierung von Glutamin zu dessen Stoffwechselprodukt Ammoniak durch die Dünndarmenterozyten. Dies konnten Plauth et al. anhand des zeitlichen Verlaufs des Ammoniakanstiegs nach enteraler oder parenteraler Infusion einer glutaminhaltigen Proteinlösung zeigen. Dazu wurden die mesenterischen arteriell-venösen Konzentrationsunterschiede von Ammoniak und Glutamin jeweils vor, während und nach der Infusion gemessen. [71] Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Aminosäurezufuhr auf enteralem Weg zu signifikant höheren Ammoniakspiegeln führt als eine isonitrogene Zufuhr auf parenteralem Weg. Da bei enteraler Zufuhr Glutamin zunächst ausschließlich den Enterozyten der Dünndarmmukosa zur Metabolisierung zur Verfügung steht, kommt es zu einer beträchtlichen Ammoniakfreisetzung. Bei parenteraler Zufuhr können primär alle Gewebe Glutamin aufnehmen und

metabolisieren. Aus diesem Grund sinkt die intestinale Metabolisierungsrate und die systemische Ammoniakbelastung fällt deutlich geringer aus.

Vergleicht man die Ausprägung der Hyperammoniämie mit den Ergebnissen der Psychometrie und der klinisch-neurologischen Untersuchung, fällt eine Inkongruenz der Ergebnisse auf. Zwischen der Höhe des basal gemessenen Ammoniakspiegels und der im psychometrischen Test erfassten Hirnleistung ließ sich keine Korrelation nachweisen. Insbesondere fand sich kein Zusammenhang zwischen besonders hohem Ammoniakspiegel und schlechtem Testergebnis. Ebenso hatten Patienten mit annähernd normalem Ammoniakspiegel deutlich pathologische Testergebnisse. Andere Untersucher beschrieben ebenfalls, dass die Höhe der Ammoniakkonzentration nicht zuverlässig mit der Schwere der HE assoziiert ist. [93, 28, 71]. Während bei einigen Patienten eine gute Korrelation gefunden werden kann, zeigen andere auch bei stark erhöhten Ammoniakspiegeln keine Zeichen einer minimalen oder manifesten HE [93]. Wieder andere sind bereits bei nur gering erhöhten Ammoniakspiegeln enzephalopathisch. [28] Diese Diskrepanz kann einerseits auf die systematischen Fehler der Psychometrie zurückzuführen sein. Bedeutender ist jedoch die Tatsache, dass die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie nicht allein durch die Ammoniakhypothese erklärt werden kann. Letztlich führt die Hyperammoniämie über eine intrazelluläre Glutaminansammlung und Wassereinstrom zu einer Gliaschwellung und damit zu einer Dysfunktion der betroffenen Zellen. Andere Aspekte wie Effekte auf die inhibitorische und exzitatorische Neurotransmission [31, 62], Beeinträchtigung des zerebralen Energiehaushaltes [7, 8, 35], verstärkte Stickoxid-Produktion und Veränderungen der zerebralen Perfusion [35] sind vermutlich mit für die inkongruenten Zusammenhänge zwischen Ammoniakspiegel und Ausmaß der Enzephalopathie verantwortlich.

Eine weitere mögliche Ursache des inkonstanten Zusammenhangs ist die Verwendung venösen Blutes zur routinemäßigen Ammoniakbestimmung. Im Fall einer Hyperammoniämie wird Ammoniak in veränderlicher Menge vom Muskelgewebe aufgenommen, abhängig von Ernährungszustand und Muskelmasse, weshalb venöse Ammoniakspiegel niedriger als arterielle sind. Der arterielle Ammoniakspiegel repräsentiert die Ammoniakmenge, die das Gehirn erreicht, besser und korreliert deshalb besser mit dem Grad der hepatischen Enzephalopathie als der venöse. [64, 23] In der vorliegenden Studie wurden die Ammoniakspiegel deshalb aus arteriellem Blut bestimmt.

### **Schlussfolgerungen**

Die untersuchten Zirrhosepatienten wiesen signifikant höhere arterielle Ammoniakspiegel als die Kontrollpersonen auf, was als Folge der gestörten hepatischen Entgiftung anzusehen ist. Übereinstimmend hatte die Patientengruppe signifikant schlechtere Ergebnisse in der Psychometrie. Wie bereits andere Untersucher feststellten, konnte bei den einzelnen Patienten jedoch kein konstanter Zusammenhang zwischen Höhe des Ammoniakspiegels und psychometrischem Testergebnis gefunden werden.

Der weitere signifikante Anstieg der arteriellen Ammoniakspiegel unter Aminosäureinfusion trat ohne signifikante Veränderungen der psychometrischen Testergebnisse und der klinisch-neurologischen Untersuchung auf. Trotz deutlich erhöhter Ammoniakspiegel konnte kein Neuauftreten oder eine Verschlechterung einer vorhandenen HE festgestellt werden. Damit zeigte sich auch bei akuter Veränderung des Ammoniaks kein konstanter Zusammenhang zwischen Höhe des Ammoniakspiegel und klinischer Ausprägung der HE.

Der fehlende Zusammenhang zwischen Höhe der arteriellen Ammoniakspiegel und der Ausprägung enzephalopathischer Symptome weist auf das multifaktorielle pathophysiologische Geschehen der hepatischen Enzephalopathie hin.

### 4.2.3 Psychometrie

Bei der basalen Erhebung der psychometrischen Tests schnitt die Gruppe der Zirrhosepatienten in der Gesamtwertung signifikant schlechter ab als die Probandengruppe. Äquivalente Beobachtungen wurden bereits in früheren Studien gemacht. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen bzw. Morbus Crohn-Patienten zeigten Leberzirrhosepatienten ein eindeutig bis signifikant schlechteres Abschneiden in psychometrischen Tests [86, 41]. Die Diagnose minimale hepatische Enzephalopathie bei Zirrhosepatienten ist in der Literatur mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit zwischen 30 und 84 % angegeben, abhängig von den verwendeten Methoden und der Patientenpopulation [73].

Bei der Auswertung der Testergebnisse jedes einzelnen Patienten hatten in der vorliegenden Studie zwei Patienten bereits vor Aminosäurebelastung eine minimale hepatische Enzephalopathie.

Unter laufender Aminosäureinfusion wurde deren Einfluss auf die Hirnleistung der Patientengruppe geprüft. Zwischen den Testergebnissen vor und nach Aminosäureinfusion konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Medianwerte der Gesamtergebnisse in der Patientengruppe waren nahezu unverändert. Verbesserungen und Verschlechterungen des Gesamtergebnisses traten zwar gleichermaßen auf, waren jedoch nicht signifikant.

Bei Betrachtung der einzelnen Patienten hatten vier Patienten nach Aminosäureinfusion ein besseres, drei Patienten ein schlechteres Gesamtergebnis. Dabei waren als ausgeprägteste Veränderungen eine Verbesserung um 3,5 Punkte und eine Verschlechterung um 4,5 Punkte zu beobachten. Durch die Verbesserung um 3,5 Punkte konnte die Diagnose minimale hepatische Enzephalopathie nach der Aminosäureinfusion nur noch bei einem Patienten gestellt werden. Eine mögliche Ursache sind Lerneffekte durch die wiederholte Testung vor und nach Aminosäureinfusion. Dadurch könnte außerdem eine geringe Verschlechterung der Hirnleistung infolge der Aminosäureinfusion überspielt werden. Um diese Effekte zu vermeiden, werden bei wiederholter Durchführung der psychometrischen Tests stets Testvarianten mit unterschiedlicher Reihenfolge und Anordnung der Objekte, aber gleichem Schwierigkeitsgrad angewandt. [81] Die Verschlechterung eines Patienten um 4,5 Punkte wirkte sich nicht auf die Diagnosestellung einer minimalen HE aus, ist aber dennoch als Ausdruck einer verschlechterten Hirnleistung unter Aminosäureinfusion zu

werten. Die Psychometrie ist damit in der Lage, die Änderung der Hirnleistung zu erfassen, jedoch ist die Abstufung der Auswertung angesichts des großen nicht pathologischen Bereichs (Werte außerhalb der zweifachen Standardabweichung von der Norm) sehr grobmaschig. Deshalb sollten neben der erreichten Gesamtpunktzahl und der daraus zu stellenden Diagnose minimale HE auch die tatsächlichen Zahlenwertänderungen der Ergebnisse in die Beurteilung eingehen.

Die Sensitivität der einzelnen Untertests zur Erfassung der HE ist unterschiedlich. Vor allem dem Zahlenverbindungstest B (ZVT-B) wird eine sehr hohe Sensitivität zur Erfassung von neuropsychologischen Defiziten zugeschrieben [74, 44]. Die Spezifität ist durch den hohen Schwierigkeitsgrad geringer, da ein großer Teil der Normalpopulation in diesem Test ebenfalls pathologisch abschneidet. Der Test prüft vor allem die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und die geteilte Aufmerksamkeit. Letztere ist die Fähigkeit, mehreren Objekten gleichzeitig Aufmerksamkeit zuwenden zu können. [73, 92] Diese Fähigkeiten scheinen somit bei der minimalen hepatischen Enzephalopathie besonders betroffen zu sein. Auch in der vorliegenden Studie war der ZVT-B der sensitivste Test. Die Patienten erzielten bei den Einzeltests nur in diesem Test signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollen. In der Literatur wird neben den Zahlenverbindungstests vor allem dem Zahlensymboltest und dem Liniennachfahrttest eine hohe Sensitivität zugeschrieben. Diese Tests waren hier jedoch nicht geeignet, um signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufzuzeigen. Ursache dieser Abweichung von der Literatur kann einerseits die kleine Patienten- und Probandenzahl in der vorliegenden Studie sein, andererseits kann es bei den Methoden der Testdurchführung und -auswertung bei verschiedenen Untersuchern geringe Unterschiede geben. [74, 44]

Bei der Auswertung der Ergebnisse ist zu bedenken, dass die Psychometrie eine subjektive Methode ist, die sowohl Einflüssen durch den Untersucher als auch durch den Patienten unterliegt. Die Ergebnisse sind neben Alter und Bildungsstand erheblich von der Compliance und Motivation der Testpersonen abhängig [16, 74, 96, 44]. Aus diesem Grund können bei mangelnder Compliance falsch-positive Ergebnisse entstehen. Bei hoher Motivation und ausreichenden intellektuellen Fähigkeiten sind überdurchschnittlich gute Ergebnisse möglich, die unter Umständen eine minimale HE maskieren können. Um Einflüsse durch Alter und Geschlecht gering zu halten, stimmten Patienten und Probanden hinsichtlich Altersgruppen und Geschlechterverteilung weitgehend überein. Außerdem wurde die Auswertung anhand altersgenormter

Tabellen vorgenommen. Der Bildungsstand war, gemessen an schulischer und beruflicher Ausbildung, bei den Patienten im Schnitt niedriger als bei den Probanden. Dadurch wurden die Testergebnisse möglicherweise beeinflusst, jedoch waren die Mindestanforderungen Deutsch als Muttersprache, Kenntnis des deutschen Alphabets und der Zahlenfolge bei allen untersuchten Personen erfüllt.

### **Schlussfolgerungen**

Die psychometrischen Testergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Zirrhosepatienten. Eine minimale hepatische Enzephalopathie wurde bei zwei Patienten diagnostiziert. Das schlechtere Ergebnis in der Patientengruppe erlaubte somit die Abgrenzung der Zirrhosepatienten von den lebergesunden Kontrollen.

Unter enteraler Infusion der Aminosäurelösung musste angesichts der Veränderungen in der Magnetresonanztomographie und deutlich angestiegener arterieller Ammoniakwerte auch mit einer Verschlechterung der psychometrischen Testergebnisse gerechnet werden. Das Gesamtergebnis blieb jedoch unverändert. Eine weitere Verschlechterung der Hirnleistung war demzufolge anhand der psychometrischen Testergebnisse nicht nachweisbar.

#### 4.2.4 Klinisch-neurologische Untersuchung

In der klinisch-neurologischen Untersuchung vor Aminosäureinfusion wurde bei einem Patienten eine hepatische Enzephalopathie Grad I diagnostiziert. Der Patient hatte Konzentrationsstörungen und war verlangsamt, in der Schriftprobe zeigte sich eine Mikrographie. Anamnestisch waren bei diesem Patienten bereits enzephalopathische Episoden Grad II mit einer typischen Asterixis bekannt. Die übrigen Patienten zeigten zum Teil einen fein- bis mittelschlägigen Tremor und berichteten von Schlafstörungen. Diese Symptome waren jedoch sämtlich unspezifisch, so dass keine hepatische Enzephalopathie diagnostiziert wurde. Anamnestisch hatten allerdings auch zwei der jetzt asymptomatischen Patienten bereits enzephalopathische Episoden. Einer dieser Patienten hatte dabei eine hepatische Enzephalopathie Grad II mit Asterixis. Der andere Patient hatte eine HE Grad I mit Konzentrationsstörungen und Bewusstseinsminderung (Somnolenz).

Unter noch laufender Aminosäureinfusion konnte bei der erneuten Untersuchung keine Änderung der Befunde verzeichnet werden. Der Patient mit zuvor bestehender hepatischer Enzephalopathie Grad I zeigte keine Zunahme der Symptome, so dass weiterhin eine HE Grad I diagnostiziert wurde. Bei den übrigen Patienten waren keine neuen Kardinalsymptome aufgetreten. Die zuvor bestehenden unspezifischen Symptome, insbesondere der fein- bis mittelschlägige Tremor, hatten sich nicht verändert. Bemerkenswert war, dass auch die Patienten mit anamnestisch zurückliegenden enzephalopathischen Episoden unter Aminosäureinfusion keine Symptome einer manifesten hepatischen Enzephalopathie entwickelten.

Die klinisch-neurologische Untersuchung ist zwar eine kostengünstige Untersuchung, die in überschaubarer Zeit durchgeführt werden kann, sie weist jedoch Nachteile durch eine geringe Objektivierbarkeit und Spezifität auf. Bewusstseinsänderungen oder neuromuskuläre Störungen sind meistens problemlos zu erkennen. Auffälligkeiten im Verhalten und intellektuelle Veränderungen sind jedoch oft nicht ersichtlich. Die Kardinalsymptome Konzentrationsstörung und Verlangsamung können durch die individuelle Persönlichkeitsstruktur des Patienten bedingt sein. Andererseits können sie auch als Symptome anderer Erkrankungen auftreten (z. B. Stoffwechsellentgleisungen oder neurologische Erkrankungen). Schwierigkeiten beim Lösen einer Rechenaufgabe können durch mangelnde intellektuelle Fähigkeiten, aber auch durch Konzentrationsstörungen im Rahmen einer akuten oder chronischen Erkrankung

bedingt sein. Eine solche Veränderung der Persönlichkeit ist in frühen Phasen nur für Angehörige oder Freunde des Betroffenen offensichtlich. Der Untersucher kann die Diagnose oft erst in fortgeschritteneren Stadien stellen, wenn auffälliger Symptome, wie Desorientierung, Verlangsamung oder beginnende quantitative Bewusstseinsstörungen auftreten. [10, 93] Die Kardinalsymptome Tremor und Schlafstörungen sind oft unspezifisch. Die Differentialdiagnose des Tremors umfasst zahlreiche neurologische Erkrankungen, wie cerebelläre oder extrapyramidalmotorische Störungen oder den essentiellen Tremor. Typisch für die hepatische Enzephalopathie ist der grobschlägige flapping tremor beider Hände (Asterix), der in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten gefunden wurde. Bei den weit verbreiteten Schlafstörungen zählt nur die typische Tag-Nacht-Umkehr als Kardinalsymptom. [93, 44, 28] Diese war bei den Patienten nicht zu finden.

Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass frühe Phasen einer manifesten hepatischen Enzephalopathie bei den untersuchten Patienten fälschlicherweise nicht erkannt wurden. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchung mit denen der Psychometrie, zeigt sich eine gute Übereinstimmung. Auch anhand der deutlich sensitiveren Psychometrie konnte nur bei zwei Patienten ein pathologisches Ergebnis gefunden werden. Der Patient mit manifester HE in der klinisch-neurologischen Untersuchung hatte entsprechend ein pathologisches Testergebnis in der Psychometrie. Bei dem anderen Patienten mit pathologischer Psychometrie waren keine klinischen Symptome vorhanden, so dass bei diesem eine minimale HE diagnostiziert wurde.

### **Schlussfolgerungen**

Anhand der klinisch-neurologischen Untersuchung konnte nur bei einem Patienten eine manifeste hepatische Enzephalopathie diagnostiziert werden, obwohl alle Patienten die HE-typischen Veränderungen in der Magnetresonanztomografie hatten. Unter Aminosäurebelastung trat keine Verschlechterung des klinisch-neurologischen Befundes ein. Folglich lassen sich anhand der klinisch-neurologischen Untersuchung die Veränderungen des Hirnstoffwechsels, die mit der Magnetresonanztomografie nachgewiesen wurden, nicht erfassen.

#### 4.2.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse

Eine Differenzierung zwischen den Patienten vor Aminosäureinfusion und den Probanden erlaubten alle angewandten Methoden. Die Ergebnisse der arteriellen Ammoniakmessung, der Psychometrie und der Magnetresonanztomographie unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant. Der arterielle Ammoniakspiegel war in der Patientengruppe signifikant höher. Das Ergebnis der Psychometrie fiel in der Patientengruppe signifikant schlechter aus, wobei bei zwei Patienten eine minimale HE diagnostiziert wurde. In der Magnetresonanztomographie wiesen alle Patienten die HE-typischen Veränderungen der zerebralen Metabolite auf. Anhand der klinisch-neurologischen Untersuchung wurde bei einem Patienten eine manifeste hepatische Enzephalopathie festgestellt.

Unter laufender Aminosäureinfusion waren die Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchung und der Psychometrie unverändert. Der arterielle Ammoniakspiegel war zwar signifikant angestiegen, jedoch lässt er aufgrund inkongruenter Zusammenhänge mit dem klinischen Befund keine Rückschlüsse auf den Hirnstoffwechsel zu. Die Magnetresonanztomographie zeigte allerdings bei allen Patienten eine weitere Verschlechterung der HE-typischen Metabolitveränderungen, was eine Verschlechterung der Hirnleistung unter Aminosäurebelastung nachweist. Somit scheint die MRS die sensitivste Methode zu sein, um die Veränderungen des Hirnstoffwechsels bei chronischer Lebererkrankung zu erfassen.

Anders formuliert treten unter der Aminosäurebelastung zwar Veränderungen des Hirnstoffwechsels auf, die mit der Magnetresonanztomographie abgebildet werden können, andererseits führen sie aber zu keiner klinisch oder psychometrisch greifbaren Verschlechterung. Das weiter absinkende myo-Inositol ist Ausdruck des Kompensationsmechanismus. Um der zunehmenden Astrozytenschwellung als Folge der Hyperammonämie entgegen zu wirken, wird vermehrt myo-Inositol aus der Zelle ausgeschleust. Dadurch kann die akute Hyperammonämie kompensiert werden, ohne dass eine klinische Symptomatik oder eine Verschlechterung der psychometrischen Testergebnisse auftreten. Dieses System zeigte bei den Patienten, die bereits vor der Aminosäureinfusion eine minimale oder manifeste HE hatten, keine schlechtere Reserve als bei den Patienten ohne HE. Trotz erheblicher Aminosäurebelastung trat keine Verschlechterung der klinisch-neurologischen und

psychometrischen Befunde ein, was die überbewertete Furcht vor Eiweißgabe bei Zirrhosepatienten erneut in Frage stellt.

In den 50er Jahren wurden wenige Patienten mit Leberzirrhose untersucht, bei denen eine Eiweißintoleranz festgestellt wurde. Die Proteinrestriktion war deshalb viele Jahrzehnte Eckpfeiler der Behandlung der HE, um durch verminderte Proteinzufuhr die Ammoniakproduktion des Darms zu reduzieren. [83]. Die oft bestehende Malnutrition bei Zirrhosepatienten wird durch die eiweißarme Diät jedoch noch verstärkt. Der aus der negativen Stickstoffbilanz resultierende Proteinkatabolismus führt indirekt zur Stickstoffüberlastung der Leber, wodurch eine Hyperammoniämie ausgelöst wird [70]. Weiterhin wird die Aminosäureimbilanz verstärkt und die extrahepatische Ammoniakentgiftung durch Reduktion der Muskelmasse vermindert [31]. Eine strenge Proteinrestriktion (<30g) kann zwar bei akuten enzephalopathischen Episoden notwendig werden, sollte jedoch aus den angeführten Gründen nur über einen Zeitraum von maximal 3-5 Tagen durchgeführt werden. Danach sollte eine langsame Steigerung der Dosis erfolgen [31]. Die ESPEN Leitlinien für Ernährung bei Lebererkrankungen [70] empfehlen eine Proteinzufuhr von 1-1,5 g / kg Körpergewicht / Tag, bei Nichttoleranz eine Dosisreduktion auf 0,5 g / kg Körpergewicht / Tag mit ergänzender Zufuhr verzweigtkettiger Aminosäuren, um eine ausgeglichene Stickstoffbilanz zu erreichen.

Für den Proteinstoffwechsel haben die freien in der Zelle verfügbaren Aminosäuren eine zentrale Stellung. Davon ist Glutamin mit einem Anteil von über 50 % die häufigste. [26] Da der Glutaminbedarf bei hyperkatabolen oder hypermetabolen Zuständen die Synthesekapazität des Körpers übersteigt, muss es zur Aufrechterhaltung der Plasmaspiegel in diesen Situationen exogen zugeführt werden. [26, 56, 95] In Interventionsstudien konnte durch Glutamingabe eine Verbesserung des Proteinstoffwechsels, der intestinalen Barrierefunktion, der Infektionsrate und der Überlebensrate kritisch Kranker erzielt werden. [29, 56, 51].

Auch bei Patienten mit Leberzirrhose konnte gezeigt werden, dass sie erniedrigte Glutaminspiegel im Blut aufweisen. [25, 71] Von einer Intervention durch Glutaminsupplementierung im Rahmen der parenteralen und enteralen Ernährung wurde bislang abgesehen, weil die Verschlechterung oder die Auslösung einer hepatischen Enzephalopathie befürchtet wurde. Die Glutamingabe wurde vor allem deshalb als Risiko für eine Hyperammoniämie angesehen, weil beide Stickstoffatome durch Deamidierung bzw. Deaminierung als Ammoniak freigesetzt werden können. Insbesondere die Metabolisierung von Glutamin durch Dünndarmepithelien führt zu

hohen portalvenösen Ammoniakkonzentrationen, die bei Vorliegen von portosystemischen Kollateralen auch eine systemische Hyperammoniämie zur Folge haben können. Trotzdem wurde zur Diskussion gestellt, ob Glutamin nicht auch bei Patienten mit Leberzirrhose als konditionell essentielle Aminosäure zu sehen ist [47] und erhöhte Ammoniakwerte nach Glutaminsubstitution unter Umständen durch die Reduktion der Eiweißkatabolie und eine Steigerung der Proteinsynthese egalisiert werden. [88]

Angesichts der prognostischen Bedeutung der Malnutrition hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit und Manifestation von Komplikationen bei Leberzirrhosepatienten und der hier gefundenen begrenzten Auswirkungen der Aminosäurezufuhr auf die hepatische Enzephalopathie, mit zumindest klinisch und psychometrisch nicht nachweisbarer Verschlechterung der Symptomatik, sollte eine ausreichende Aminosäurezufuhr auch bei diesen Patienten gerechtfertigt sein.

Ob es unter längerfristiger und wiederholter Aminosäurezufuhr zu stärkeren Auswirkungen auf die Hirnleistung von Patienten mit Leberzirrhose kommt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Außerdem wäre zu überlegen, ob sich eine Aminosäureapplikation auf anderem Weg günstiger auf die Hirnleistung auswirken würde. Plauth et al. konnten nachweisen, dass eine Aminosäurezufuhr auf enteralem Weg zu signifikant höheren Ammoniakspiegeln führt als eine isonitrogene Zufuhr auf parenteralem Weg. [71] Ob bei Aminosäurezufuhr auf parenteralem Weg auch geringere Auswirkungen auf die Veränderung der zerebralen Metabolite beobachtet werden können als bei enteraler Zufuhr, bleibt weiterhin zu klären. Die Wirksamkeit einer langfristigen Glutaminsubstitution hinsichtlich der Verbesserung des Ernährungszustandes, der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten und des Auftretens von Komplikationen der Leberzirrhose muss in longitudinalen Studien untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde bei sieben Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose der Einfluss einer enteralen Aminosäureinfusion auf die hepatische Enzephalopathie untersucht. Als diagnostische Methoden wurden neben der Bestimmung des arteriellen Ammoniakspiegels psychometrische Testverfahren, eine klinisch-neurologische Untersuchung sowie die Magnetresonanztomographie eingesetzt. Die Ergebnisse wurden mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen.

Die Patientengruppe hatte bereits vor Aminosäureinfusion signifikant höhere Ammoniakspiegel und signifikant schlechtere Ergebnisse in der Psychometrie als die Kontrollgruppe. Außerdem zeigte sie in der Magnetresonanztomographie signifikante Veränderungen der HE-typischen zerebralen Metabolite. Unter Aminosäurebelastung mit 0,54 g / kg Körpergewicht über 2 Stunden konnte ein weiterer signifikanter Anstieg des arteriellen Ammoniakspiegels nachgewiesen werden. Dennoch ließ sich anhand der Psychometrie und der klinisch-neurologischen Untersuchung keine Verschlechterung der Hirnfunktion nachweisen. In der Magnetresonanztomographie zeigte sich jedoch eine weitere Verschlechterung der zerebralen Metabolite, wie die weitere Abnahme des myo-Inositol/Creatin-Verhältnisses.

Durch die Aminosäurebelastung wird eine Hyperammonämie ausgelöst, die zur Schwellung der Astrozyten im Gehirn führt. Aufgrund der osmotischen Druckverhältnisse wird zunächst myo-Inositol aus der Zelle ausgeschleust, später folgt ein Anstieg von Glutamat und Glutamin in den Gliazellen. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Befunde sind mit diesen zellphysiologischen Aspekten gut vereinbar. Jedoch fanden sich trotz der messbaren Veränderungen in der Magnetresonanztomographie keine funktionellen Äquivalente, die durch die Verschlechterung des klinischen Befundes oder der Psychometrie aufgefallen wären. Die akute Hyperammonämie konnte folglich ausreichend kompensiert werden.

Somit wird ersichtlich, dass nicht jede Form der Zellschwellung zu klinischen Veränderungen führt und eine große Bandbreite an Kompensationsmöglichkeiten besteht. Trotz erheblicher Eiweißbelastung trat keine Verschlechterung der klinischen Symptomatik ein, was die überbewertete Furcht vor Eiweißgabe bei Zirrhosepatienten erneut in Frage stellt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adolph M, Eckart J: Energy expenditure – indirect calorimetry, *Klin Anaesthesiol Intensivther* 1990, 40: 123-52
2. Anken HC van, Schiphorst ME: A kinetic determination of ammonia in plasma, *Clin Chim Acta*, 1974, 56: 151-157
3. Atkins PW: Magnetische Kernresonanz, in: *Physikalische Chemie*, VCH-Verlag Weinheim, 1990
4. Bachert P, Schröder L: Magnetresonanztomographie, Teil 1: Grundlagen, *Radiologe* 2003, 43: 1113-1128
5. Bachert P, Lichy MP: Magnetresonanztomographie, Teil 2: Anwendung in Diagnostik und klinischer Forschung, *Radiologe* 2004, 44: 81-97
6. Bray GA: What is the ideal body weight? *J Nutr Biochem*, 1998, 9: 489-492
7. Butterworth RF: The Neurobiology of Hepatic Encephalopathy, *Semin Liv Dis* 1996, 16 (3): 235-244
8. Butterworth RF: Pathogenesis of Acute Hepatic Encephalopathy, *Digestion* 1998, 59 (suppl 2): 16-21
9. Butterworth RF: Complications of cirrhosis, III. Hepatic encephalopathy, *J Hepatol* 2000, 32 (suppl 1): 171-180
10. Conn HO, Lieberthal MM: The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore, Williams & Wilkins 1979: 323-339
11. Consolazio CF, Johnson RE, Pecora LJ: *Physiological Measurements of metabolic functions in man*. 1963, McGraw-Hill, New York: 313-317
12. Crawford DHG, Cuneo RC, Shepherd RW: Pathogenesis and assessment of malnutrition in liver disease, *J Gastroent and Hepat*, 1993, 8: 89-94
13. Crawford DHG, Shepherd RW, Halliday JW et al.: Body Composition in Nonalcoholic Cirrhosis: The Effect of Disease Etiology and Severity on Nutritional Compartments, *Gastroenterology* 1994, 106: 1611-1617
14. Dade Behring Marburg GmbH, Beipackzettel zum Dimension<sup>®</sup> clinical chemistry system, AMON, 5/98 Rev. G PN 717019.001
15. Data Input GmbH Frankfurt, B.I.A.-Kompendium und Body 4: Software zur Interpretation von Bioimpedanzmessungen, Gebrauchsanleitung, Klinische Anwendungsbeispiele, Fallbeispiele, 1996

16. Davies DM: The influence of age on trail making test performance. *J Clin Psychology* 1968, 24: 96-98
17. Davies MG, Rowan MJ, Magmathuna P et al: The auditory P300 event-related potential: An objective marker of the encephalopathy of chronic liver disease, *Hepatology* 1990, 12: 688-694
18. Durnin JVGA, Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years, *Br J Nutr*, 1974, 32: 77-97
19. Ferency P, Lockwood A, Mullen K et al.: Hepatic Encephalopathy – Definition, Nomenclature, Diagnosis and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11<sup>th</sup> World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998, *Hepatology* 2002, 35: 716-721
20. Ferranini E: The Theoretical Bases of Indirect Calorimetry: A Review, *Metabolism*, 1988, 37: 287-301
21. Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitter in hepatic coma, *Lancet* 1971, 298: 75-80
22. Forbes GB, Bruining GJ: Urinary creatinine excretion and lean body mass, *Am J Clin Nutr*, 1976, 29: 1359-1366
23. Fraser CL, Arieff AI: Hepatic encephalopathy, *N Engl J Med* 1985, 313: 865-873
24. Frisancho AR: New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status, *Am J Clin Nutr*, 1981, 34: 2540-2545
25. Fürst P: Peptides in clinical nutrition. *Clin Nutr* 1991, 10 (suppl 1): 19-24
26. Fürst P, Stehle P: Glutaminsupplementierte Ernährung in der klinischen Praxis - Anwendung von glutaminhaltigen Dipeptiden, *Infusionsther Transfusionsmed* 1995, 22: 317-324
27. Geissler A, Lock G, Fründ R et al.: Cerebral Abnormalities in Patients With Cirrhosis Detected by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Magnetic Resonance Imaging, *Hepatology* 1997, 25: 48-54
28. Gerber T, Schomerus H: Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis, Pathogenesis, Diagnosis and Management, *Drugs* 2000, 60 : 1353-1370
29. Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA: Six-Month Outcome of Critically ill Patients Given Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition, *Nutrition* 1997, 13: 295-302

30. Gupta RK, Saraswat VA, Paptani H et al.: Magnetic resonance imaging and localized in vivo proton spectroscopy in patients with fulminant hepatic failure, *Am J Gastroenterol* 1993, 88: 670-674
31. Häussinger D, Gerok W: Rückwirkungen von Lebererkrankungen auf das Zentralnervensystem: hepatogene Enzephalopathie, in: Gerok, Blum: *Hepatology*, Urban & Schwarzenberg 1995: 845-859
32. Häussinger D: Pathogenesis and Treatment of Chronic Hepatic Encephalopathy, *Digestion* 1998, 59 (suppl 2): 25-27
33. Harris JA, Benedict FG: Standard basal metabolism constants for physiologists and clinicians, in: *A biometric study of basal metabolism in man*: Lippincott, Philadelphia, Carnegie Institute of Washington, 1919, publication no. 279: 223-250
34. Haseler LJ, Sibbitt WL Jr, Mojtahedzadeh HN et al.: Proton MR Spectroscopic Measurement of Neurometabolites in Hepatic Encephalopathy during Oral Lactulose Therapy, *Am J Neuroradiol* 1998, 19: 1681-1686
35. Hazall AS, Butterworth RF: Hepatic Encephalopathy: An Update of Pathophysiologic Mechanisms, *Proc Soc Exp Biol Med* 1999, 222: 99-112
36. Hesse M, Meier H, Zeeh B: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme-Verlag Stuttgart, 1995
37. Heymsfield SB, McManus C, Smith J et al.: Anthropometric measurements of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area, *Am J Clin Nutr*, 1982, 36: 680-690
38. Hilgard P, Gerken G: Hepatische Enzephalopathie, *Med Klin* 2004, 99: 591-602
39. Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994, 21: 317-325
40. Jéquier E, Felber JP: Indirect calorimetry, *Baillières Clin Endocrin Metab*, 1987, 1: 911-935
41. Johansson U, Andersson T, Persson A et al.: Visual evoked potential – a tool in the diagnosis of hepatic encephalopathy? *J Hepatol* 1989, 9: 227-233
42. Kondrup J, Müller MJ: Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease, *J Hepatol* 1997, 27: 239-247
43. Kreis R, Ross BD, Farrow NA et al.: Metabolic Disorders of the Brain in Chronic Hepatic Encephalopathy Detected with H-1 MR Spectroscopy, *Radiology* 1992, 182: 19-27

44. Kuhlbusch R, Enck P, Häussinger D: Hepatische Enzephalopathie: neuropsychologische und neurophysiologische Diagnostik, *Z Gastroenterol* 1998, 36: 1075-1083
45. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A et al.: Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials, *J Hepatol* 1995, 22: 101-110
46. Kushner RF, Schoeller DA: Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis, *Am J Clin Nutr* 1986, 44: 417-424
47. Lacy JM, Wilmore DW: Is Glutamine a Conditionally Essential Amino Acid? *Nutr Rev* 1990, 48: 297-309
48. Lautz HU, Selberg O, Körber J et al.: Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis, *Clin Investig* 1992, 70: 478-486
49. Lee JH, Seo DW, Lee YS et al.: Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) Findings for the Brain in Patients With Liver Cirrhosis Reflect the Hepatic Functional Reserve, *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 2206-2213
50. Leweling H: Zusammensetzung des Körpers, in: Biesalski HK (Hrsg.), *Ernährungsmedizin*, Thieme-Verlag Stuttgart, 1995: 3-18
51. Lochs H, Hübl W: Metabolic Basis for Selecting Glutamine-Containing Substrates for Parenteral Nutrition, *J Parent Ent Nutr* 1990, 14 (suppl): 114-117
52. McCullough AJ, Raguso C: Effect of cirrhosis on energy expenditure, *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 1066-1068
53. McCullough AJ, Tavill AS: Disordered Energy and Protein Metabolism in Liver Disease, *Semin Liv Dis* 1991, 11: 265-277
54. Merli M, Riggio O, Romiti A et al.: Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients, *Hepatology* 1990, 12: 106-112
55. Morgan MY: Cerebral magnetic resonance imaging in patients with chronic liver disease, *Metab Brain Dis* 1998, 13: 273-290
56. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P et al.: Total Parenteral Nutrition With Glutamine Dipeptide After Major Abdominal Surgery, *Annals of Surgery* 1998, 227: 302-308
57. Müller MJ, Böker KHW, Selberg O: Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic?, *Clin Nutr* 1994, 13: 131-144
58. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O et al.: Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis, *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 1194-1201

59. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B et al.: Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state, *Hepatology* 1992; 15: 782-794
60. Nägele T, Seeger U, Pereira P et al.: MR-Protonenspektroskopie zur Verlaufsbeurteilung von Konzentrationsänderungen zerebraler Metaboliten nach TIPS-Anlage, *Fortschr Röntgenstr* 1999, 170: 298-303
61. Naegele T, Grodd W, Viebahn R et al.: MR Imaging and <sup>1</sup>H Spectroscopy of Brain Metabolites in Hepatic Encephalopathy: Time-Course of Renormalization after Liver Transplantation, *Radiology* 2000, 216: 683-691
62. Norenberg MD: Astrocytic-Ammonia Interactions in Hepatic Encephalopathy, *Semin Liv Dis* 1996, 16: 245-253
63. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA et al.: Nature and Quantity of Fuels Consumed in Patients with Alcoholic Cirrhosis, *J Clin Invest* 1983, 72: 1821-1832
64. Pappas SC, Jones EA: Methods for Assessing Hepatic Encephalopathy, *Semin Liv Dis* 1983, 4: 298-307
65. Pirlich M, Selberg O, Böker K et al.: The Creatinine Approach to Estimate Skeletal Muscle Mass in Patients With Cirrhosis, *Hepatology* 1996, 24: 1422-1427
66. Pirlich M, Plauth M, Lochs H: Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung, *Aktuel Ernaehr Med*, 1999, 24: 81-90
67. Pirlich M, Krüger A, Lochs H: BIA-Verlaufsuntersuchungen: Grenzen und Fehlermöglichkeiten, *Aktuel Ernaehr Med* 2000, 25: 64-69
68. Pirlich M, Schütz T, Spachos T et al.: Bioelectrical Impedance Analysis Is a Useful Bedside Technique to Assess Malnutrition in Cirrhotic Patients With and Without Ascites, *Hepatology* 2000, 32: 1208-1215
69. Plauth M, Egberts E-H, Abele R et al.: Characteristic Pattern of Free Amino Acids in Plasma and Skeletal Muscle in Stable Hepatic Cirrhosis, *Hepato-Gastroenterology* 1990, 37: 135-139
70. Plauth M, Merli M, Kondrup J et al.: ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation, *Clin Nutr* 1997, 16: 43-55
71. Plauth M, Roske AE, Romaniuk P et al.: Post-feeding hyperammoniaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role

- of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration, *Gut* 2000, 46: 849-855
72. Prijatmoko D, Strauss BJG, Lambert JR et al.: Early Detection of Protein Depletion in Alcoholic Cirrhosis: Role of Body Composition Analysis, *Gastroenterol* 1993, 105: 1839-45
  73. Quero JC, Schalm SW: Subclinical Hepatic Encephalopathy, *Semin Liv Dis* 1996, 16: 321-328
  74. Quero JC, Hartmann IJC, Meulstee J et al. : The Diagnosis of Subclinical Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis Using Neuropsychological Tests and Automated Electroencephalogram Analysis, *Hepatology* 1996, 24: 556-560
  75. Rennie MJ, MacLennan PA, Hundal HS et al.: Skeletal muscle glutamine transport, intramuscular glutamine concentration and muscle-protein turnover, *Metabolism* 1989, 38 (suppl.): 47-51
  76. Ross BD, Jacobson S, Villamil F et al.: Subclinical Hepatic Encephalopathy: Proton MR Spectroscopic Abnormalities, *Radiology* 1994, 193: 457-463
  77. Ross B, Michaelis T: MR Spectroscopy of the Brain: Neurospectroscopy, in: Edelmann RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, *Clinical Magnetic Resonance Imaging*, Philadelphia 1996: 928-981
  78. Rudman D, Galambos JT, Smith RB et al.: Comparison of the effect of various amino acids upon the blood ammonia concentration of patients with liver disease, *Am J Clin Nutr*, 1973, 26: 916-925
  79. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P et al.: Energy Metabolism in Patients with Acute and Chronic Liver Disease, *Hepatology* 1990, 11: 387-93
  80. Schomerus H, Hamster W, Blunck H et al.: Latent Portasystemic Encephalopathy: I. Nature of Cerebral Functional Defects and Their Effect on Fitness to Drive. *Dig Dis Sci* 1981, 26: 622-630
  81. Schomerus H, Weissenborn K, Hecker H et al.: PSE Syndrom Test, Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen) portosystemischen Enzephalopathie (Manual), 1999 Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services, Frankfurt
  82. Selberg O, Selberg D: Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis, *Eur J Appl Physiol* 2002, 86: 509-516

83. Seymore CA, Whelan K: Dietary management of hepatic encephalopathy, *British Medical Journal* 1999, 318: 1364-1365
84. Skoog DA, Leary JJ: Kernresonanzspektroskopie, in: *Instrumentelle Analytik - Grundlagen, Geräte, Anwendungen*, Springer - Verlag 1996: 335-386
85. Takala J, Meriläinen O: *Handbook of gas exchange and indirect calorimetry*, Helsinki: Datex-Ohmeda Inc. 1987
86. Tarter RE, Hegedus AM, van Thiel DH et al.: Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy, *Gastroenterology* 1984, 86: 1421-1427
87. Teijeira-Álvarez JM, Montes C, Diaz-Calavia E et al.: Visual evoked potentials current perspectives, *Rev Neurol* 1998, 26: 451-458
88. Teran C, Mullen KD, McCullough AJ: Glutamine – a conditionally essential amino acid in cirrhosis? *Am J Clin Nutr* 1995, 62: 897-900
89. Thomas MA, Huda A, Barry G et al.: Cerebral <sup>1</sup>H MR Spectroscopy and Neuropsychologic Status of Patients with Hepatic Encephalopathy, *Am J Roentgenol* 1998, 171: 1123-1130
90. Ulmer H-V: Energiehaushalt, in: Schmidt RF, Thews G, *Physiologie des Menschen*, Springer 2000: 641-648
91. Waluga M, Zahorska-Markiewicz B, Janusz M et al.: Resting energy expenditure in patients with cirrhosis of the liver measured by indirect calorimetry, anthropometry and bioelectrical impedance analysis, *Experientia (Switzerland)*, 1996, 52: 591-596
92. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H et. al.: Neurophysiological Assessment of Early Hepatic Encephalopathy, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990, 75: 289-295
93. Weissenborn K: Diagnosis of Encephalopathy, *Digestion* 1998, 59 (suppl 2): 22-24
94. Wernerman J, Hammarkvist F, Ali MR et al.: Glutamine and ornithine- $\alpha$ -ketoglutarate, but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma, *Metabolism* 1989, 38 (suppl): 63-66
95. Wernerman J: Glutamine-containing TPN: a question of life and death for intensive care unit-patients?, *Clin Nutr* 1998, 17: 3-6
96. Zeneroli ML, Cioni G, Ventura P et. al.: Interindividual variability of the number connection test. *J Hepatol* 1992, 15: 263-264

## 7 Abbildungsverzeichnis

- 2.1 Untersuchungsplan
- 2.2 Präzession eines rotierenden Teilchens im Magnetfeld [84]
- 2.3 Fouriertransformation [4]
- 2.4 Lokalisiertes In-vivo-<sup>1</sup>H-MR-Spektrum des Gehirns eines Probanden [4]
  
- 3.1 Body Mass Index der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.2 Reactance  $X_c$  der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.3 Phasenwinkel  $\varphi$  der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.4 Körperzellmasse BCM der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.5 Gesamtkörpermuskelmasse TBM der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.6 Gesamtkörperfett TBF der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.7 Magermasse LBM der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.8 Kreatinin-Index der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.9 Grundumsatz der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.10 Oxidationsraten der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten
- 3.11 Arterielle Ammoniakwerte der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 Minuten
- 3.12 Psychometrische Gesamtergebnisse der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 min
- 3.13 Psychometrische Einzelergebnisse der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung
- 3.14 Psychometrische Einzelergebnisse der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 Minuten
- 3.15 Spektrum der enzephalopathielevanten zerebralen Metabolite
- 3.16 MR-Spektroskopische Befunde der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung
- 3.17 MR-Spektroskopische Befunde der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 Minuten

## 8 Tabellenverzeichnis

- 2.1 Zusammensetzung der Nährlösung
- 2.2 Auswertung der psychometrischen Tests
- 2.3 Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien
- 2.4 Klinische Evaluierung des Schweregrades der hepatischen Enzephalopathie
  
- 3.1 Child-Pugh-Score der untersuchten Patienten
- 3.2 Psychometrische Gesamtergebnisse der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung
- 3.3 Psychometrische Einzelergebnisse der Kontrollpersonen und der Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung
- 3.4 Psychometrische Einzelergebnisse der Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung über 120 Minuten
- 3.5 Klinisch-neurologische Untersuchung der Zirrhosepatienten
- 3.6 Verhältnisse der zerebralen Metabolite bei Kontrollpersonen und Zirrhosepatienten vor Aminosäurebelastung
- 3.7 Verhältnisse der zerebralen Metabolite bei Zirrhosepatienten vor und nach Aminosäurebelastung
- 3.8 Zusammenfassung der Untersuchungsbefunde

## Danksagung

Der erfolgreiche Abschluss einer Doktorarbeit ist ohne wohlwollende Unterstützung vieler Menschen im beruflichen und privaten Umfeld kaum möglich. Mein herzlicher Dank gilt deshalb folgenden Personen:

Prof. Dr. med. Mathias Plauth, der neben der Vergabe des Themas mit wertvollen Ratschlägen, konstruktiver Kritik und Diskussionsbereitschaft immer wieder motiviert und Mut gemacht hat,

Prof. Dr. med. H. Lochs für die Protektion der Arbeit als Direktor der IV. Medizinischen Klinik der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin (jetzt Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin),

Dr. med. Jens-Uwe Jetschmann für seine wertvolle Hilfe bei der Betreuung und Untersuchung der Patienten, die wissenschaftliche Beratung und das Korrekturlesen der Arbeit,

Dr. rer. nat. Elke-Tatjana Schütz für ihren unschätzbaren Rat bei allen Fragen im Bereich Ernährungsmedizin und Organisation und die stets prompte und mehr als hilfreiche Beantwortung zahlreicher E-Mails nach dem Umzug aus Berlin,

Prof. Dr. med. Thomas Vogl für die Unterstützung als Schirmherr des Projekts Magnetresonanztomographie,

Oliver Söllner und Minette von Wickede sowie der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum, für die Durchführung der MR-spektroskopischen Untersuchungen und die methodische Beratung,

Manuela Smolinski für ihre große Hilfe bei der Patientenuntersuchung und ihren freundschaftlichen Rat,

Meinem Mann Christoph für seinen unentwegten Beistand bei computertechnischen Problemen und Ermutigung in allen Höhen und Tiefen der Arbeit,

Meinen Eltern für ihre unermüdliche liebevolle Unterstützung in jeder Hinsicht und den ständigen Ansporn, der für die Fertigstellung der Arbeit wie das Glutamin für den Zirrhosepatienten war

- essentiell.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Erklärung

Ich, Henrike Sundermann, geb. Schulze, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkung einer enteralen Aminosäurebelastung auf die hepatische Enzephalopathie“ selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Marburg, den 22.03.2009

Henrike Sundermann