

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Die Serumkonzentrationen von S100B bei Leberzirrhose und
transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt in
Abhängigkeit von der minimalen hepatischen Enzephalopathie,
der Leber- und der Nierenfunktion**

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Silke Helga Lieselotte Schumann-Binarsch,
geborene Binarsch
aus
Bielefeld

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Nolte

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Oellerich

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Die Ätiologie der Leberzirrhose	1
1.2 Die portosystemische Enzephalopathie (PSE).....	2
1.2.1 Die Pathophysiologie der PSE.....	5
<i>Die Neurotoxinhypothese</i>	5
<i>Die These der Freisetzung der falschen Neurotransmitter</i>	7
<i>Die Gammaaminobuttersäure (GABA)-Hypothese und Benzodiazepine (BZD)</i>	8
1.3 Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS).....	9
1.4 Das astrogliale Protein S100B	10
1.5 Aufgabenstellung	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Patienten.....	13
2.2 Technik der TIPSS-Anlage	13
2.3 Untersuchungen.....	14
2.4 Diagnostik der portosystemischen Enzephalopathie.....	15
2.4.1 Neuropsychiatrisches Konsil	15
2.4.2 Definition der minimalen hepatischen Enzephalopathie.....	16
2.4.3 Psychometrische Testergebnisse.....	18
<i>Fragebogen zur Selbstbeobachtung</i>	18
<i>Number-Connecting-Test (NCT)</i>	18
<i>HAWIE-Mosaik-Test</i>	19
<i>Zeitpunkte (Bonus)</i>	21
2.4.4 Elektroenzephalographie (EEG)	21
2.5 Messung der Serumkonzentration von S100B	22
2.6 Child-Pugh-Kriterien	23
2.7 Statistische Methoden	23
3 Ergebnisse	25
3.1 S100B-Serumwerte und minimale hepatische Enzephalopathie prae und post TIPSS ...	25
3.2 S100B-Serumwerte und Leberfunktion prae und post TIPSS	33
3.3 S100B-Serumwerte und Nierenfunktion prae und post TIPSS.....	44
3.4 Multiple Lineare Regression.....	49
3.5 S100B und Elektroenzephalogramm (EEG) prae und post TIPSS.....	52
4 Diskussion	55
4.1 Die S100B-Serumkonzentration in Beziehung zur minimalen hepatischen Enzephalopathie	55
4.2 Die S100B-Serumkonzentration in Beziehung zur Leberfunktion	57
4.3 Die S100B-Konzentration in Beziehung zur Nierenfunktion	58
5 Zusammenfassung	59
6 Verzeichnis der Abkürzungen	61
7 Literaturverzeichnis	62

1 Einleitung

1.1 Die Ätiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung dar. Eine Zunahme des Bindegewebes, die Verminderung und Umstrukturierung des funktionsfähigen Leberparenchyms sind typische morphologische Veränderungen, die bei der Zirrhose auftreten (McIntyre et al. 1991). Als klinische Folgen einer Leberzirrhose sind Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, Ikterus, portosystemische Enzephalopathie und die portale Hypertension mit möglicher Komplikation in Form von Ösophagusvarizenblutungen beschrieben. Bei der Leberzirrhose handelt es sich um eine häufig auftretende Erkrankung, deren Ätiologie sich in sieben Gruppen einteilen lässt. In Nordeuropa und Nordamerika ist die überwiegende Mehrzahl der Fälle auf einen chronischen Alkoholabusus (für Männer mehr als 60 g/Tag, für Frauen mehr als 20-30 g/Tag) zurückzuführen. An zweiter Stelle sind die Hepatitisviren B, C und D als Ursache zu nennen (Grünhage et. al 2007). Hierzu ist zu erwähnen, dass die Zirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B in vielen Teilen Asiens und Afrikas die Haupttodesursache darstellt (MSD-Manual 1998). An dritter Stelle des Ursachenkomplexes stehen die Autoimmunerkrankungen, worunter sowohl die autoimmune chronische Hepatitis als auch die primär biliäre Zirrhose fallen. Die vierte Gruppe wird von den Gallenwegserkrankungen gebildet. Dazu zählen Stenosingen, Choledocholithiasis und die primär sklerosierende Cholangitis. Einen weiteren Punkt bilden die Stoffwechselerkrankungen mit Morbus Wilson, Hämochromatose, α_1 -Antitrypsinmangel, Glykogenose Typ IV, Galaktosämie, Tyrosinose, hereditäre Fruktose-Intoleranz, Mukoviszidose, intestinale Bypass-Operation und Porphyrien. Hinzukommen vaskuläre Lebererkrankungen, wie zum Beispiel das Budd-Chiari-Syndrom und die chronische Leberstauung bei Perikarditis und Rechtsherzinsuffizienz.

1.2 Die portosystemische Enzephalopathie (PSE)

Schellinger et al. (2003) beschrieben die hepatische Enzephalopathie als eine neuropsychiatrische Komplikation, die sich im Verlauf von chronischen Lebererkrankungen (z. B. Leberzirrhose, portokavaler Shunt) und auch vereinzelt bei akuten Lebererkrankungen entwickeln kann (Homann et al. 1993). Als Ursache wurde eine komplexe, metabolisch induzierte und damit potenziell reversible Funktionsstörung des Gehirns angesehen (Schellinger et al. 2003). Unter dem Begriff der hepatischen Enzephalopathie fanden sich viele Formen (Homann et al. 1993). Die weitaus häufigste Form war dabei die portosystemische Enzephalopathie, die als hepatische Enzephalopathie im engeren Sinne, quasi als Prototyp der hepatischen Enzephalopathie, bezeichnet wurde (Homann et al. 1993, Wiltfang et al. 1999). Meistens trat die portosystemische Enzephalopathie im Zusammenhang mit Leberzirrhose und portaler Hypertension auf (Butterworth 1994, Butterworth 1996, Jones D.B. 1993, Weissenborn 1994). Unter anderem erwähnte Butterworth (1996) ein gleichzeitiges Vorkommen von nitrogenen Substanzen, worunter vor allem das Ammoniak fällt. Die genaue Pathogenese der portosystemischen Enzephalopathie konnte bis jetzt noch nicht in allen Details geklärt werden (Gerber und Schomerus 2000, Jones D.B. 1993, Schenker und Brady 1994). Dazu wurden vier verschiedene Hypothesen erörtert, die zu einer kombinierten Sichtweise zusammengezogen werden konnten (Butterworth 1996, Homann et al. 1993, Jones D.B. 1993, Plauth und Egberts 1993, Norenberg 1996). Homann et al. (1993) diskutierten die Neurotoxinhypothese. Diese beschrieb, dass bei chronisch schlechter Leberfunktion eine Ausschüttung von neurotoxischen Substanzen, vor allem von Ammoniak, zunahm. Eine weitere These ging von einer metabolisch bedingten Störung der Neurotransmission aus (Butterworth 1996, Homann et al. 1993, Jones D.B. 1993, Plauth und Egberts 1993). In der Variante der „falschen Neurotransmitterhypothese“ wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten ZNS-Konzentrationen schwach wirksamer „falscher“ dopaminerger Neurotransmitter und dem Auftreten der portosystemischen Enzephalopathie hergestellt (Plauth und Egberts 1993). Meier und Blansky (1990) diskutierten eine vermehrte intrazerebrale Bildung der falschen Neurotransmitter durch eine Akkumulation von aromatischen Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan) bei gleichzeitiger Verminderung der verzweigten Aminosäuren (Valin, Leucin und Isoleucin). Eine weitere These beschrieb das Ungleichgewicht der physiologischen inhibitorischen oder exzitatorischen Neurotransmitter beziehungsweise Veränderungen der normalen Neurotransmitter und ihrer Rezeptoren (Homann et al. 1993, Schenker und Brady 1994, Norenberg 1996). Als vierte Hypothese nannte Jones D.B. (1993) die GABA-Benzodiazepin-These, bei der ein erhöhter GABA-Tonus zur Pathogenese der PSE beitragen sollte.

Neuere Untersuchungen bzgl. der Pathogenese der PSE zeigten, dass die kognitiven Defizite durch eine globale Verlangsamung der Gammabandaktivität und durch eine gestörte Modulation verursacht wurden. Der Gallensalzrezeptor TGR5 wirkte als Neurosteroidrezeptor und unterlag im Gehirn von Patienten mit HE einer Downregulation. Außerdem spielten oxidativer und nitrosativer Stress (durch reaktive Sauerstoff- bzw. Stickstoff-Intermediate) eine große Rolle in der Pathogenese der HE (Kircheis et al. 2012).

Das Krankheitsbild der portosystemischen Enzephalopathie präsentiert eine Anzahl von unterschiedlichen möglichen Entwicklungen. Schellinger et al. (2003) beschrieben neben der bekannten akuten episodischen Form einen chronischen oder chronisch rezidivierenden Verlauf. Hinzukommend wurde von einer minimalen bzw. latenten portosystemischen Enzephalopathie gesprochen (Schellinger et al. 2003).

Das klinische Bild der portosystemischen Enzephalopathie ist initial durch eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, diskrete Persönlichkeitsveränderungen, Störungen des Antriebs und Affekts sowie durch eine leichte Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit charakterisiert (Weissenborn 1994, Wiltfang et al. 1998). Im späteren Verlauf zeigten sich zusätzlich neuromuskuläre Störungen, wie zum Beispiel der *Flapping Tremor*. Des Weiteren traten Ataxie, Dysarthrie, Hyper- oder Hyporeflexie, Pyramidenbahnzeichen und extrapyramidale Symptome wie Rigor und Hypokinese auf (Weissenborn 1994). Zusätzlich kann es bei Grad 3 zu Somnolenz und schließlich bei Grad 4 zum Koma kommen (Conn 1994, Jones D.B. 1993, Weissenborn 1994, Wiltfang et al. 1998). Des Weiteren führte Weissenborn (1994) auf, dass bei Patienten mit manifester portosystemischer Enzephalopathie eine Verlangsamung der Grundaktivität im EEG zu beobachten war. Hinzukommend war das Auftreten von triphasischen Wellen in frontotemporalen Bereichen in höheren Stadien der portosystemischen Enzephalopathie charakteristisch (Jones D.B. 1993, Weissenborn 1994, 2001)). Von der klinisch manifesten portosystemischen Enzephalopathie lässt sich eine so genannte latente bzw. minimale portosystemische Enzephalopathie abgrenzen. Diese Form zeigte klinisch weder neurologische noch psychopathologische Auffälligkeiten (Schellinger et al. 2003). Jedoch wurde sie durch reversible neuropsychologische bzw. neurophysiologische Defekte charakterisiert, die mit Hilfe von speziellen psychometrischen Testverfahren nachgewiesen werden konnten. Hierunter fiel der Number-Connection-Test (NCT), der sich durch seine besondere Sensitivität auszeichnete (Conn 1977, Gallai et al. 1995, Gitlin 1988, Weissenborn 1994, Weissenborn et al. 1998). Zusätzlich spielten elektrophysiologische Testungen, wie zum Beispiel das Verfahren der visuell oder somatosensorisch evozierten Potentiale und das EEG eine große Rolle. (Gallai et al. 1995, Homann et al. 1993, Weissenborn

et al. 1990). Weissenborn (1994) berichtete dazu über eine Verlangsamung der Grundaktivität im EEG. Eine weitere und vor allem sehr sensitive Methode zur Diagnose der subklinischen portosystemischen Enzephalopathie war die neurophysiologische Messung der P300-Welle, die allgemein als elektrophysiologisches Korrelat von Stimulationsbewertungsprozessen angegeben wurde (Weissenborn 1994). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Merkmale der minimalen hepatischen Enzephalopathie so subtil und einschleichend sind, dass sie sehr leicht übersehen werden können (Quero und Schalm 1996). Diese MHE ist das vorklinische Stadium der klinisch manifesten portosystemischen Enzephalopathie und ist bereits bei ca. 60% der Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension vorhanden (Schellinger et al. 2003, Schomerus et al. 1981).

In der Behandlung der portosystemischen Enzephalopathie ist die Gabe von Lactulose, oralen Antibiotika wie Neomycin sowie diätetische Maßnahmen und eine Eiweißrestriktion die Therapie der Wahl (Homann et al. 1993, Plauth und Egberts 1993, Grünhage et al. 2007). Eine Eiweißreduktion auf etwa 1 g/kg Körpergewicht/Tag ist bei chronischer hepatischer Enzephalopathie zu empfehlen. Jedoch sollte die Eiweißrestriktion nicht unter 1 g/kgKG liegen, da dieses bei Leberzirrhotikern rasch zu Katabolie führt und die prognostisch ungünstige Malnutrition verstärkt (Kircheis et. al 2012). Durch orale Applikation verzweigkettiger Aminosäuren kann insbesondere bei proteintoleranten Patienten mit chronischer hepatischer Enzephalopathie eine positive Stickstoffbilanz erreicht werden. L-Ornithin-L-Aspartat verbessert die Ammoniumentgiftung (Wettstein et al. 2003). Weitere wirksame Substanzen sind Paromomycin, Rifaximin und Vancomycin (Wettstein et al. 2003). Allen diesen therapeutischen Maßnahmen ist gemeinsam, dass sie den Ammoniakspiegel im Blut senken (Grünhage et al. 2007, Homann et al. 1993).

1.2.1 Die Pathophysiologie der PSE

Die Neurotoxinhypothese

Ammoniak:

Bei chronisch schlechter Leberfunktion und portosystemischen Shunts nimmt eine Ausschüttung von neurotoxischen Substanzen, insbesondere von Ammoniak, zu (Homann et al. 1993). Schenker und Brady (1994) bezeichneten das Ammoniak auch als „Schlüsseltoxin“ in der Pathogenese der PSE. Das zu 40% von Darmbakterien gebildete Ammoniak gelangt bei schlechter Leberfunktion mit portosystemischen Shunts in die systemische Zirkulation, wo es vom Gehirn und anderen Organen aufgenommen wird (Schafer und Jones EA 1990). Die weiteren 60% des entstehenden Ammoniaks kamen laut Jones D.B. (1993) zum größten Teil aus der Nahrung und dem verstoffwechseltem Glutamin. Einen weiteren wichtigen Punkt beschrieb Record (1991), der besagte, dass in Situationen, in denen sich der Ammoniakserumspiegel akut erhöhte, z.B. nach Ösophagusvarizenblutungen oder erhöhter Eiweißzufuhr, die Patienten sehr empfindlich reagierten, indem sie neurologische Symptome entwickelten. Diese Tatsache ist dadurch zu erklären, dass beim Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie das Gehirn am Anfang vermehrt Ammoniak aufnimmt und metabolisiert. Des Weiteren verdeutlichten Lockwood et al. (1991), dass es durch die vermehrte Ammoniakaufnahme zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke kam. Diese Funktionsstörung wurde durch eine erhöhte Permeabilität für Ammoniak bei chronischer portosystemischer Enzephalopathie beschrieben. In der Entgiftung des Ammoniaks spielen in der Peripherie der Skelettmuskel und das Gehirn eine große Rolle (Lockwood et al. 1979, Schafer et Jones EA 1990). Laut Norenberg (1996) waren im zentralen Nervensystem die Astrozyten bei der Detoxifikation des Ammoniaks von besonderer Bedeutung. Durch das in ihnen enthaltene Enzym Glutaminsynthetase (GS) wurde die Substanz Glutamat unter Verbrauch von Ammoniak in Glutamin umgewandelt. Die Verringerung von Glutamat und die gleichzeitige Ansammlung von Glutamin förderte die neurale Hemmung bei portosystemischer Enzephalopathie (Jones D.B. 1993). Butterworth (1996) beschrieb einen direkten und indirekten Wirkungsmechanismus des Ammoniaks. Die direkte Wirkung bestand in einer Blockade des Chloridausstoßes von postsynaptischen Neuron, so dass daraus eine Verschlechterung des postsynaptischen inhibitorischen Potentials resultierte. Des Weiteren wurde durch Konzentrationen von Ammoniak im Millimol-Bereich die exzitatorische Neurotransmission gehemmt. Der indirekte Effekt des Ammoniaks wurde durch eine verringerte Aufnahme von Glutamat in Neurone und Astrozyten beschrieben. Aus diesem Mechanismus resultierte zusätzlich eine Veränderung des Glutamatrezeptors (Butterworth 1996).

Weiterhin kam es zum Anschwellen der Astrozyten, was auf die Ansammlung von Glutamin im Gehirn zurückzuführen war (Butterworth 1996, Jones EA 2000). Glutamin war die bei der Ammoniakdetoxifikation entstehende Substanz.

Wie bereits beschrieben, spielten die Astrozyten die Schlüsselrolle in der Entgiftung des Ammoniaks (Norenberg 1996, Sonnewald et al. 1996). Das bei der Ammoniakentgiftung in Astrozyten unter dem Einfluss der Glutaminsynthetase (GS) entstandene Glutamin wurde in den Extrazellularraum freigesetzt und diffundierte anschließend in den Liquor und in Neurone, wo es zur Resynthese von Glutamat und GABA verwendet wurde (Norenberg 1996). Normalerweise arbeitete die Glutaminsynthetase (GS) mit maximaler Aktivität, so dass auch bei einer Erhöhung des Ammoniakgehaltes keine Steigerung der Glutaminsynthetase (GS) festgestellt werden konnte. Im Gegensatz dazu war die Glutaminsynthetase (GS) in ihrer Aktivität vermindert. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine akute Ammoniakерhöhung keinen negativen Effekt auf die Astrozytenfunktion hat, sondern dass sich eine astrozytäre Dysfunktion erst bei länger anhaltenden erhöhten Ammoniakwerten entwickelt (Norenberg 1996).

Mangan:

Laut Butterworth (1996) spielte damals das Mangan als Neurotoxin eine wichtige Rolle zur Entstehung der portosystemischen Enzephalopathie (PSE). Bei über 80% der an Leberzirrhose erkrankten Patienten sind in der kernspintomographischen T1-Gewichtung symmetrisch verteilte deutliche Signalanhebungen zu erkennen. Diese vermehrten Signalintensitäten sind vor allem im Globus pallidus festzustellen.

Nolte et al. (1995) diskutierten die Einlagerung von paramagnetischen Substanzen, wobei Mangan von großer Bedeutung war. Weiterhin beschrieb Butterworth (1996) eine Korrelation zwischen den erhöhten Signalintensitäten und den erhöhten venösen Ammoniakwerten. Zusätzlich bestand ein positiver Zusammenhang zwischen diesen Hyperintensitäten und dem Auftreten von extrapyramidalen Symptomen (Butterworth 1996), jedoch existierte keine Beziehung zu den PSE-Graden und den neuropsychologischen Testergebnissen (Weissenborn et al. 1995).

Die Leber ist zur Elimination von Mangan aus dem Kreislauf von wichtiger Bedeutung (Butterworth 1996). Bei Leberzirrhose mit T1-gewichteten kernspintomographischen Signalanhebungen im Globus pallidus waren die Serum-Manganwerte erhöht (Krieger et al. 1995). Sowohl zweifach erhöhtes Mangan im Serum als auch fünffach erhöhtes Mangan im Globus pallidus wiesen auf eine Beteiligung dieses Neurotoxins bei der Entstehung der PSE hin, wobei extrapyramidale Symptome und Veränderungen der monoaminergen Funktion ent-

stehen können. (Pomier-Layrargues et al. 1996). Krieger et al. (1996) zeigten, dass die mit einem transjugulären intrahepatischen Shunt behandelten Patienten Hyperintensitäten im Bereich des Globus pallidus aufwiesen, was unter anderem die Vermutung nahe legte, dass das portosystemische Shunting als Verursacher der entstandenen Signalanhebungen betrachtet werden konnte.

Butterworth (1996) berichtete über einen Verlust von Dopamin D2-Rezeptoren, der ebenfalls auf eine starke Mangananreicherung im Globus pallidus zurückzuführen war. Zusätzlich erwähnte Butterworth (1996) einen Rückgang der kernspintomographisch zu beobachtenden Hyperintensitäten und Normalisierung des Manganserumspiegels nach Durchführung einer Lebertransplantation.

Schenker und Brady (1994) erwähnten als weitere Giftstoffe Mercaptane und kurzkettige Fettsäuren. Diese Toxine hemmten die Na-K-ATPase, reagierten mit Zellmembranen und übten einen negativen Effekt auf die Ammoniakeliminierung aus. Zusätzlich besaßen sie neurotoxische Wirkungen.

Die These der Freisetzung der falschen Neurotransmitter

Diese These beschreibt, dass das ZNS beim Vorhandensein einer portosystemischen Enzephalopathie (PSE) vermehrt bestimmte aromatische Aminosäuren (Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin) aufnimmt (Schenker und Brady 1994). Laut D.B. Jones (1993) konnte zum einen die vermehrte Aufnahme von aromatischen Aminosäuren aus einem verminderten Plasmaspiegel von verzweigkettigen Aminosäuren entstehen, was wiederum das Resultat des erhöhten Ammoniakspiegels war. Zum anderen bestand ein Konkurrenzverhältnis der beiden verschiedenen Aminosäuren um das gleiche Transportsystem, worauf die verminderte Aufnahme von verzweigkettigen Aminosäuren zurückzuführen war. Zusätzlich beschrieben Schenker und Brady (1994) eine vermehrte Aufnahme von aromatischen Aminosäuren im Austausch von Glutamin, das bei der Ammoniakelimination entstand. Die daraus folgende Anreicherung von Tryptophan führte zu einer zunehmenden Synthese des inhibitorischen Neurotransmitters Serotonin. Des Weiteren führte der erhöhte Phenylalaninspiegel zu einer Inhibition der Synthese von DOPA und zu einer gesteigerten Produktion von falschen Neurotransmittern. Die falschen Neurotransmitter wie Phenylethanolamin und Octopamin ähneln in ihrer Struktur den monoaminergen Neurotransmittern Adrenalin und Noradrenalin (Jones D.B. 1993).

Die Gammaaminobuttersäure (GABA)-Hypothese und Benzodiazepine (BZD)

Diese These besagt, dass ein erhöhter GABAerger Tonus zur Pathogenese der PSE beiträgt (Schenker und Brady 1994).

Bereits 1982 stellten Schafer und Jones EA diese These aufgrund ihrer Untersuchungen am Kaninchen auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen legten die Vermutung nahe, dass das von der bakteriellen Darmflora gebildete GABA, das nicht mehr über die Leber verstoffwechselt werden kann, in gesteigertem Maße in den peripheren Blutkreislauf und durch eine vermehrte permeable Blut-Hirn-Schranke in das ZNS gelangte (Mousseau und Butterworth 1994). GABA ist der bedeutendste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS und soll aus diesem Grund als Mediator neuraler Inhibition fungieren, um so zur Entstehung der PSE beizutragen (Plauth und Egberts 1993). Mousseau und Butterworth (1994) berichteten, dass tatsächlich erhöhte GABA-Werte bei Patienten mit PSE beobachtet wurden, diese standen jedoch nicht in Korrelation zum PSE-Grad.

Mittlerweile ist die Hypothese dahin verändert worden, dass die aus dem Darmbereich stammenden und nicht mehr über die Leber zu verstoffwechselnden endogenen Benzodiazepine (BZ) an der Pathogenese der PSE beteiligt sind (Record 1991). Zur Beschreibung von endogenen Benzodiazepinen (BZ) ist festzuhalten, dass es sich dabei um Substanzen handelt, die eine kompetitive Bindung mit dem BZ-Rezeptor eingehen, der eine funktionelle Einheit mit dem zentralen GABA-A-Rezeptor bildet (Albrecht und Jones EA 1999, Butterworth 2000, Jones EA et al. 1994, Olasmaa et al. 1989). Laut D.B. Jones (1993) lösten sie auf Grund ihrer agonistischen Funktion eine neurale Inhibition aus, was wiederum zu einer Verschlechterung des neurologischen Status und zu Bewusstseinsstörungen führte. Eine genaue Herkunft der endogenen BZ konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden. Mullen et al. (1996) vermuteten eine Entstehung im Gastrointestinaltrakt, jedoch musste die vorherige Gabe von synthetischen Benzodiazepinen ausgeschlossen werden (Mullen und Gacad 1994). Von weiterer wichtiger Bedeutung war der von Mullen et al. (1988) durchgeführte Nachweis über das Vorkommen von Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen im Liquor, Plasma und Urin bei Patienten mit PSE. Auch Olasmaa et al. (1989 und 1990) entdeckten an Hand ihrer Untersuchungen ein vermehrtes Vorkommen der endogenen BZ-Rezeptor-Agonisten bei Patienten mit PSE im Gegensatz zu Patienten ohne PSE. Aufgrund dieser Untersuchungen wurde ebenfalls die Vermutung aufgestellt, dass die endogenen BZ an der Entstehung der neurologischen Symptome bei PSE beteiligt waren (Olasmaa et al. 1989 und 1990). Als weiteren Aspekt der GABA/BZD-Hypothese beschrieb Norenberg (1996) die potentielle Beteiligung von peripheren Benzodiazepinrezeptoren (PBRs), die in vielen peripheren

Gewebe vorkamen. Zusätzlich befanden sich diese PBRs in besonders hoher Anzahl in steroidproduzierenden Geweben wie Nebennierenrinde, Ovarien und Testes. Im ZNS war ihr Vorkommen hauptsächlich auf Gliazellen begrenzt (Itzhak et al. 1993, Norenberg 1996). Die PBRs gehörten nicht zum GABA-A-Benzodiazepinrezeptorkomplex, sondern sie waren auf der äußeren Mitochondrienmembran von Astrozyten lokalisiert (Butterworth 1996). Laut Butterworth (2000) hatten die PBRs eine wichtige Funktion in der Regulation der Steroidsynthese. Eine Aktivierung des PBRs resultierte in einer erhöhten Cholesterolaufnahme von der äußeren zur inneren Mitochondrienmembran (Butterworth 2000), was wiederum von Norenberg (1996) als geschwindigkeitsbestimmender Schritt bezeichnet wurde. Zusätzlich führte Norenberg (1996) auf, dass dort eine Formation des Cholesterols in Pregnenolon stattfand, das die Ausgangssubstanz aller Neurosteroiden war. Diese Neurosteroiden, worunter vor allem das Tetrahydroprogesteron fiel, hatten potentiell positive modulierende Effekte auf den GABA-A-Rezeptor, was wiederum zur Entstehung der PSE beitrug.

Ein wichtiges und vor allem überzeugendes Argument für die GABA-Benzodiazepin-Hypothese ist der therapeutisch, erfolgreiche Einsatz des spezifischen Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten Flumazenil. Jedoch ist dieser, bedingt durch auf seine kurze Halbwertszeit, meist inkomplett und inkonsistent und nur in kleinen Patientenkollektiven und Einzelfalldarstellungen beschrieben worden (Jones EA und Ferenci 1994, Mullen et al. 1988).

1.3 Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS)

Thalhammer et al. (2001) beschrieben den transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) als eine neue, nicht operative Behandlungsmöglichkeit der portalen Hypertension. Diese neue interventionelle Therapie geht von einer Punktion der Vena jugularis interna aus und basiert auf der Anlage eines Shunts zwischen einem intrahepatischen Pfortaderast und einer Lebervene (Rössle et al. 1993). Durch diesen portovenösen Shunt sinkt der erhöhte Portaldruck, und es kommt infolge der portalen Dekompression zu einer Rückbildung von Varizen und der Ausschwemmung von Aszites (Rössle et al. 1993).

Bereits 1969 benutzten Rösch et al. erstmalig einen solchen transjugulären Zugangsweg bei Hunden, und haben damit einen portosystemischen Shunt geschaffen. In den darauf folgenden Jahren berichteten Richter et al. (1994) von enttäuschenden Langzeitergebnissen, die durch häufigen Re-Verschluss und hohe Mortalität bedingt waren. Erst an Hand der 1985 von Palmaz et al. eingeführten ballonexpandierbaren Metallgitterprothesen konnte eine Verbes-

serung des Konzepts erreicht werden. Im Januar 1989 gelang Richter et al. in Freiburg die erste erfolgreiche Anwendung am Menschen. Freedman et al. (1993) beschrieben für den Einsatz von TIPSS im Vergleich zu anderen operativen Shunts niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsraten.

Als Indikationen für TIPSS erwähnten Thalhammer et al. (2001) unstillbare Ösophagusvarizenblutungen, rezidivierende Varizenblutungen, therapierefraktären Aszites und das hepatorenale Syndrom. Michl et al. (2000) beschrieben in ihrer Arbeit eine Verbesserung der Nierenfunktion nach TIPSS-Anlage. TIPSS senkt nicht nur die Neubildung von Aszites bei therapierefraktärem Aszites, sondern kann auch bei funktioneller und organischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden, um auf diesem Wege eine Verbesserung der Nierenfunktion zu erreichen (Waggershauser et al. 2001). Diese Beobachtung konnten auch Alessandria et al. (2004) an Hand ihrer Untersuchungen an Patienten, die sich im Endstadium der Leberzirrhose befunden haben, feststellen. Auch in der Therapie des hepatorenalen Syndroms konnte von Guevara und Rodes (2005) nach Einsatz einer TIPSS-Anlage ein positiver therapeutischer Effekt erzielt werden. Die Kontraindikationen gegen TIPSS umfassen schwere Koagulopathien, polyzystische Lebererkrankungen, Leberinsuffizienz (Serum-Bilirubin über 5 mg/dl), hepatische Enzephalopathie (ab Stadium II), Stenosen oder Verschlüsse der Arteria hepatica, Portalvenenthrombose, schwere Herzinsuffizienz sowie einen bestehenden Alkoholabusus.

1.4 Das astrogliale Protein S100B

Das saure, Kalzium-bindende Protein S-100, das zu 100% in Ammoniumsulfat lösbar ist, wurde 1965 zum ersten Mal aus einem Rindergehirn isoliert (Donato 1991, Heizmann und Cox 1998). Das Protein ist vor allem Hauptfaktor im Zytoplasma von Gliazellen (Persson et al. 1987, Van Engelen et al. 1992). Zusätzlich beschrieben Shashoua et al. (1984), dass es zu 0,1-0,2 % die extrazelluläre lösliche Proteinfraction des Gehirns ausmacht. Das Protein ist ein Dimer, das sich aus zwei Untereinheiten zusammensetzt. Diese beiden Untereinheiten werden als α und β bezeichnet, die jeweils circa 10,4 bzw. 10,5 kDa besitzen. Die Dimere existieren in drei Isoformen, die als S100a0, S100a und S100b bezeichnet werden (Donato 1991). Die Zusammensetzung besteht dabei für S-100a0 aus $\alpha\alpha$, für S-100A aus $\alpha\beta$ und für S100B aus $\beta\beta$ (Donato 1986). Im Gegensatz zur α -Untereinheit, die in geringem Maße von Nervenzellen exprimiert wird, wird die am häufigsten im Gehirn vorkommende β -Untereinheit von Astrozyten synthetisiert und freigesetzt (Boyes et al. 1986, Mrak et al. 1995, Shashoua et al.

1984). Laut Mrak et al. (1995) kam es durch zahlreiche pathologische Zustände wie bei Morbus Alzheimer zu einer Aktivierung von Astrozyten. Außerdem kam es zusätzlich zu einer Aktivierung der Astrozyten bei der hepatischen Enzephalopathie (Kimura und Budka 1986). Durch Interleukin I, das aus aktivierten Zellen der Mikroglia freigesetzt wird, werden die aktivierten Astrozyten dazu angeregt, S100B in gesteigertem Maße zu exprimieren (Giulian et al. 1988, Marshak et al. 1992). Erhöhte S100B-Spiegel im Serum und im ZNS sind im Zusammenhang mit einer gestörten Blut-Hirn-Schrankenfunktion und/oder aktivierten Astrozyten gefunden worden. Dementsprechend wurden bei Patienten nach Herzoperationen erhöhte S100B-Spiegel gefunden, die in Wechselbeziehung zu den postoperativ aufgetretenen neurologischen Defiziten standen. Schließlich kann die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ebenfalls durch erhöhte Serum-S100B-Spiegel diagnostiziert werden (Otto et al. 1998, Waterloo et al. 1997). In einer Arbeit von Isobe-Harima et al. (2008) konnte aufgezeigt werden, dass das S100B ein nützlicher Marker ist, um intrazerebrale Veränderungen festzustellen. Zusätzlich beschrieben die Autoren, dass bei fulminanter Hepatitis mit Vorliegen von intrazerebralen Veränderungen im Frühstadium erhöhte S100B-Serumwerte vorlagen (Isobe-Harima et al. 2008).

1.5 Aufgabenstellung

Das astrogliale Protein S100B ist vor allem im Zytoplasma von Gliazellen zu finden. Erhöhte S100B-Spiegel im Serum und im ZNS sind unter anderem im Zusammenhang mit einer gestörten Blut-Hirn-Schrankenfunktion gefunden worden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit galt es zu erfassen, ob sich die Bestimmung des astroglialen Proteins S100B im Serum als peripherer Marker der MHE eignet. Im Besonderen sollte evaluiert werden, ob und wie sich S100B-Serumkonzentrationen bei Patienten- (innen) mit einer Leberzirrhose vor und nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS) ändern und in welcher Beziehung das Serum S100B zum Auftreten einer minimalen hepatischen Enzephalopathie (MHE) und zu möglichen Veränderungen der Leber- und der Nierenfunktion steht.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden 34 Patienten im Alter von 35 bis 72 Jahre (20 männliche, 14 weibliche Pat.) im Zeitraum von 1994 bis 1999. Bei 2 von 34 Patienten lag eine notfallmäßige Indikation für die Anlage eines TIPSS vor. Bei allen Patienten lag eine portale Hypertension bei Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie vor: 20 = äthyltoxisch, 4 = Hepatitis 1 = primär biliäre Zirrhose, 1 = Budd-Chiari-Syndrom und 8 anderer Ätiologie.

Die Patienten wurden etwa zwei Wochen vor dem Eingriff (wenn es sich um einen Elektiv-TIPSS handelte) sowie einen Monat, drei Monate und bis zu einem Zeitraum von 18 Monaten nach TIPSS jeweils in dreimonatigen Intervallen untersucht. Im Zeitraum ab 18 Monate nach TIPSS wurden die Patienten alle sechs Monate nachuntersucht. Die internistischen und neurologisch-psychiatrischen Untersuchungen wurden jeweils im Universitätsklinikum Göttingen durchgeführt.

Für unsere Untersuchungen wurden die Patienten insgesamt über einen Zeitraum von 6 bzw. 9 Monaten beobachtet. Für den Fall, dass die Anlage des TIPSS nicht notfallmäßig, sondern elektiv erfolgte, wurden die Patienten etwa 2 Wochen vor dem Eingriff einer Evaluationsuntersuchung unterzogen. Bei TIPSS-Implantation unter Notfallbedingungen fällt die Erhebung der Evaluationsdaten weg. Nach TIPSS wurden unsere Patienten im weiteren Verlauf nach 4 Wochen, 3 Monaten und 9 Monaten untersucht.

2.2 Technik der TIPSS-Anlage

Der Eingriff zur Anlage des TIPSS wurde im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Göttingen vorgenommen.

Nach Sedierung und lokaler Analgesie des Patienten wurde über die Vena jugularis ein Führungskatheter bis in die Vena hepatica vorgeführt. Vorher wurde bei jedem Patienten mittels sonographischer Kontrolle die Lokalisation der Pfortaderbifurkation festgelegt und markiert, um anschließend mit Hilfe einer rigiden Nadel einen Stichkanal zu einem Hauptast der Portalvene schaffen zu können. Mit Hilfe eines Angioplastiekatheters wurde der Stichkanal auf 8-12 mm vordilatiert. Danach wurden je nach benötigter Länge des Shuntweges eine oder mehrere expandierbare Metallgitterprothesen implantiert. Der gesamte Eingriff wurde unter gelegentlicher Durchleuchtungskontrolle mit Kontrastmittel durchge-

führt, um sowohl vor Platzierung des Stents die intrahepatische Gefäßstruktur als auch nach Einlage des Implantats den Shuntfluss kontrollieren zu können. Verwendet wurden das TIPS Set 100 (Cook, Mönchengladbach, Deutschland) und Palmaz Schatz Stents (P 308 M Johnson + Johnson, Norderstedt, Deutschland).

2.3 Untersuchungen

Die Evaluations- und Kontrolluntersuchung in den genannten Intervallen umfassten für unsere Betrachtungen jeweils folgende Parameter: Leberfunktion (Albumin, Quick, CHE, Child-Pugh-Score), Nierenfunktion (Kreatinin), Protein S100B, Enzephalopathiediagnostik (neuro-psychiatrisches Konsil, psychometrische Testung) und EEG.

Bei dopplersonographisch diagnostizierter Stenosierung oder Okklusion des Stents wurde im Rahmen einer Angiographie eine Dilatation des TIPSS vorgenommen (Nolte et al.1998).

Die durchgeführten Untersuchungen am Menschen sind vom Ethik-Komitee der Medizinischen Fakultät Göttingen geprüft worden. Der Bescheid über deren Unbedenklichkeit wurde mit Datum vom 25.10.1995 erteilt.

2.4 Diagnostik der portosystemischen Enzephalopathie

2.4.1 Neuropsychiatrisches Konsil

An den Terminen vor (bei Elektiv-TIPSS), 1, 3 und 9 Monate nach TIPSS wurde jeweils ein neuropsychiatrisches Konsil erstellt. Bei jedem dieser Termine wurden die Patienten klinisch-neuropsychiatrisch nach AMDP-Kriterien untersucht (AMDP 1995). Die Erstellung der psychiatrischen Diagnose wurde gemäß DSM-IV (APA 1996) vorgenommen. Die neuropsychiatrische Stadieneinteilung der portosystemischen Enzephalopathie erfolgte nach Conn (1994).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der portosystemischen Enzephalopathie (Conn 1994)

Grad	Bewusstsein/ Vigilanz	Intellektuelle Funktion	Verhalten/ Persönlichkeit	Neuromuskuläre Funktion
0	klinisch normal	klinisch normal, psychometrische Tests evtl. bereits pathologisch (<i>dann MHE</i>)	klinisch normal	klinisch normal, psychometrische Tests evtl. bereits pathologisch (<i>dann MHE</i>)
I	geistesabwesend, Schlafstörungen	Rechnen gestört, insbes. Addieren, Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit vermindert	Akzentuierung normalen Verhaltens, z. B. Euphorie/Depression	Handschrift gestört, Tremor (Asterixis)
II	schläfrig	Subtrahieren gestört, Gedächtnisstörungen Zeitverlust	subtile Persönlichkeitsveränderungen, unangemessenes Verhalten wie Enthemmung und Apathie	Asterixis, Ataxie mit z. B. Verwaschener Sprache, Reflexaktivität reduziert
III	erweckbar schlafend, beginnender Stupor	zum Rechnen unfähig, Ortsverlust	massive Persönlichkeitsveränderungen, wie Wahnvorstellungen oder Wut/Aggression	Reflexaktivität gesteigert, positiver Babinsky, Rigor, Nystagmus
IV	Koma	Selbstverlust	-	erweiterte Pupillen

2.4.2 Definition der minimalen hepatischen Enzephalopathie

Die minimale hepatische Enzephalopathie (MHE), früher auch subklinisch oder latent genannte hepatische Enzephalopathie, ist eine Unterform der hepatischen Enzephalopathie (HE) mit hoher Prävalenz (22-74%) unter Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Darüber hinaus tritt sie auch bei Lebererkrankungen ohne Zirrhose wie Pfortaderthrombosen (Sharma et al. 2008) und portosystemischen Shunts auf (Sarin et al. 1985). Sie ist definiert als hepatische Enzephalopathie ohne Symptome in der klinisch-neurologischen Untersuchung, jedoch mit Defiziten in kognitiven Teilbereichen, die nur durch neuropsychometrische Tests erfasst werden (Ferenci et al. 2002, Gillmann et al. 2012, Kircheis et al. 2012). Die tatsächliche Zahl der Patienten mit MHE ist jedoch unbekannt, weil erstens die verwendeten Diagnosekriterien weltweit nicht komplett einheitlich sind und zweitens die MHE wegen fehlender offensichtlicher Symptome oft nicht diagnostiziert wird (Bajaj et al. 2007, Weissenborn 2013). Jedoch konnte an Hand zahlreicher Studien belegt werden, dass trotz der geringen neurologischen Symptomatik die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit deutlich beeinträchtigt wurden (Groeneweg et al. 1998, Schomerus et al. 2001). Die MHE vermindert die Fahrtüchtigkeit und ist mit einer erhöhten Rate an Verkehrsunfällen assoziiert (Bajaj et al. 2007, Bajaj et al. 2009). Zusätzlich traten bei betroffenen Patienten vermehrt Stürze und eine Progression zur episodischen HE auf (Roman et al. 2011). Darüber hinaus ist die MHE ein negativer Prädiktor für das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose (Amodio et al. 1999 a, Dhiman et al. 2010). Die wichtigste pathophysiologische Ursache ist eine durch Hyperammonämie verursachte Dysfunktion von Astrozyten (Cooper et al. 1987). Die Diagnose der MHE wurde primär mit psychometrischen Tests diagnostiziert, wobei eine Bestätigung der Diagnose durch zusätzliche neurophysiologische Tests oder bildgebende Verfahren möglich war. Um eine MHE zu diagnostizieren, wurde der psychometrische HE-Score konzipiert. Dieser umfasst den Zahlenverbindungstest A und B („Number-Connecting-Test“, NCT), den Liniennachfahrttest, den Zahlensymboltest und den HAWIE-Mosaik-Test (BDT) (Ferenci et al. 2002, Gillmann et al. 2012, Kircheis et al. 2012). Darüber hinaus wurden verschiedene neurophysiologische Tests entwickelt. Unter anderem fallen hierunter die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (Kircheis et al. 2002, Romero-Gomez et al. 2007, Weissenborn 2013). Ein weiteres neurophysiologisches Verfahren ist das Elektroenzephalogramm (EEG). So sollen Veränderungen im Spektral-EEG und in der Ableitung visuell evozierter Spätpotenziale (P300-Welle) eine höhere Sensitivität besitzen als psychometrische Tests und prognostisch relevant sein für die Progression zur episodischen HE (Amodio et al. 1999 b, Saxena et al. 2001). Bezug nehmend auf die bildgebenden Verfahren zeigten verschiedene

Magnetresonanzverfahren pathologische Veränderungen bei Patienten mit MHE (Weissenborn et al. 1995). Weiterhin konnten mittels Single-Photon-Emissionstomographien Änderungen des Blutflusses festgestellt werden, die mit psychometrischen Testergebnissen korrelierten (Lockwood et al. 2002, Trzepacz et al. 1994).

Bezug nehmend auf die Therapie der MHE konnte in aktuellen randomisierten, kontrollierten Studien aufgezeigt werden, dass Lactulose und Rifaximin die Lebensqualität von Patienten mit MHE verbesserten. Zusätzlich wirkt sich Rifaximin positiv auf die Fahrtüchtigkeit aus (Bajaj et al. 2011, Prasad et al. 2007, Sidhu et al. 2011, Gillmann et al. 2012). Die Langzeittherapie mit Lactulose und Rifaximin reduziert signifikant das erneute Auftreten einer episodischen HE bei Patienten mit stattgehabter HE (Bass et al. 2010, Sharma et al. 2009, Kircheis et al. 2012).

In dieser Arbeit wurde unter anderem die Beziehung der S100B-Serumkonzentration zur minimalen hepatischen Enzephalopathie untersucht. Die minimale hepatische Enzephalopathie war durch pathologische psychometrische Testverfahren ohne klinische Einschränkung definiert. Als psychometrische Testverfahren wurden der Hawie-Mosaik-Test (BDT) und der Number-Connecting-Test (NCT) mit den Testvarianten NCT-A und NCT-B verwendet. Ein pathologisches Testergebnis lag vor, wenn es kleiner oder gleich dem 25. Perzentil war.

2.4.3 Psychometrische Testergebnisse

Die psychometrische Testung wurde innerhalb der Studie üblicherweise vor TIPSS (bei Elektiv-TIPSS) und 1, 3 und 9 Monate nach TIPSS durchgeführt.

Dabei umfasste die Testung folgende Bestandteile:

- Fragebogen zur Selbstbeobachtung
- Number-Connecting-Test (NCT)
- HAWIE-Mosaik-Test (BDT)

Fragebogen zur Selbstbeobachtung

Dieser Fragebogen erfasste Informationen über erhöhte Tagesmüdigkeit, Veränderungen der Konzentrations- und Merkfähigkeit, Allgemeinbefinden und Schlafstörungen. Für die Zwecke dieser Studie wurde an Hand der Angaben dieses Fragebogens (und ggf. der Angaben auf dem neuropsychiatrischen Konsil) lediglich dokumentiert, ob zum Zeitpunkt der Untersuchung Schlafstörungen bestanden haben.

Number-Connecting-Test (NCT)

Der NCT (als Derivat des Trail Making Tests) wurde nach Conn (1977) durchgeführt. Er umfasste sowohl visuell-motorische als auch visuell-kognitive Fähigkeiten und bestand aus zwei Formen (A und B), die jeweils in einen Part A und einen Part B unterteilt waren.

Bei einer Testung erhielten die Patienten z. B. den NCT in Form A, die aus Part A und B bestand. Der Unterschied zwischen Form A und Form B bestand lediglich in dem Muster der Anordnung von Zahlen und Buchstaben. Die Zahlen und Buchstaben waren bei diesem Test in Kreisen dargestellt. Part A setzte sich aus 25 Zahlen (1-25) zusammen, der schwierigere Part B dagegen enthielt 13 Zahlen (1-13) und zusätzlich noch 12 Buchstaben (A-L). Bei Part A sollte der Patient die Zahlen von 1 bis 25 in ihrer Reihenfolge aufsteigend so schnell wie möglich verbinden, bei Part B sollten Zahlen und Buchstaben alternierend in aufsteigender/alphabetischer Reihenfolge verbunden werden (z. B. 1 → A → 2 → B → 3 → C... usw.). Zu Beginn der Testdurchführung wurde an Hand eines kurzen Beispiels die Aufgabenstellung erklärt und vom Patienten auf einem gesonderten Bogen nachvollzogen. Anschließend wurde der Patient gebeten, den jeweiligen kompletten Part A und B allein zu lösen, wobei die Zeit, die für die Bearbeitung benötigt wurde, mit einer Stoppuhr gemessen wurde.

Falls der Patient einen Fehler machte, wurde er vom Testleiter darauf hingewiesen, die Zeitmessung lief weiter.

Die Rohwerte aus der Zeitmessung (Sekunden) wurden in alterskorrigierte Perzentilränge umgerechnet.

HAWIE-Mosaik-Test

Der HAWIE-Mosaik-Test war ein Untertest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) in der deutschsprachigen revidierten Fassung von 1991 (HAWIE-R). Er bemaß die visuell-räumliche Zuordnungsfunktion. Böttger (1991) beschrieben einen engen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Testleistung im Mosaiktest und visuell-räumlichen Fähigkeiten. Als Testmaterial dienten jeweils neun identische zweifarbige Würfel und neun Beispielkarten mit quadratischen Mustern. Diese Beispielkarten sollten mit den Würfeloberflächen nachgebaut werden. Insgesamt setzte sich der Test aus neun Aufgaben zusammen, bei denen für die Aufgaben eins bis fünf jeweils vier Würfel benötigt wurden. Bei den komplizierteren Aufgaben sechs bis neun wurden jeweils neun Würfel eingesetzt. Die vorgegebenen Zeitgrenzen im Protokoll waren für jede Aufgabe unterschiedlich. Die Aufgabe des Testleiters war es, zu protokollieren, ob der Patient die Aufgabe in dem vorgegebenen Zeitraum durchführen konnte. Hinzukommend wurde der Zeitraum notiert, der zur erfolgreichen Bewältigung der Aufgaben nötig war. Bei erfolgloser Ausführung konnten die ersten beiden Aufgaben ein weiteres Mal bearbeitet werden, wobei die Zeit erneut gemessen wurde. Vor der Durchführung der ersten Aufgabe wurden dem Patienten die vier gleich großen, jedoch unterschiedlich bemalten Würfel gezeigt. Unter Aufmerksamkeit des Patienten, wurde durch den Testleiter das Muster der ersten Aufgabe gelegt. Dem Patienten sollte es dabei nicht möglich sein, einen Einblick in die Vorlage zu gewinnen. Um die Aufgabe selbstständig erfüllen zu können, wurden dem Patienten vier Würfel ausgehändigt, für die erfolgreiche Ausführung sind 60 Sekunden angesetzt. Für den Fall, dass der vorgegebene Zeitraum nicht ausreichte, wurde die Aufgabe wiederholt demonstriert und der Patient erneut aufgefordert diese zu erfüllen.

Die Durchführung der zweiten Aufgabe wurde ebenfalls demonstriert. Im Gegensatz zur ersten Aufgabe zeigte der Testleiter dem Patienten eine Kartenvorlage für das zweite Muster und legte diese mit den vier Würfeln nach. Der Patient wurde aufgefordert, die Kartenvorlage selbstständig nachzulegen. Die dritte Aufgabe konnte übersprungen werden, wenn der Patient die Vorherige in der vorgegebenen Zeitgrenze von 60 Sekunden bearbeiten konnte. War

dieses dem Patienten nicht möglich, so konnte dieser nach vorausgegangener Demonstration die Durchführung der Aufgaben 1+ 2 wiederholen.

Im Verlauf der dritten bis neunten Aufgabe bestand die Anforderung in erster Linie darin, das entsprechende Muster in schnellstmöglicher Zeit nachzustellen. Nach drei Fehlversuchen wurde der Test abgebrochen.

Im Folgenden werden die Zeitgrenzen zu den unterschiedlichen Aufgaben aufgeführt:

Muster	Zeitgrenze
1 - 2	jeweils 60 Sekunden (für jeden der beiden Versuche)
3 - 5	60 Sekunden
6 - 9	120 Sekunden

Die Bewertungen der einzelnen Aufgaben zeigten sich wie folgt:

Im ersten Versuch wurden bei der ersten und zweiten Aufgabe zwei Punkte für eine erfolgreiche Lösung gegeben. Der Patient erhielt nur einen Punkt, wenn die Aufgaben erst im zweiten Versuch gelöst wurden.

Die Aufgaben drei bis neun wurden mit jeweils vier Punkten bewertet, wenn sie in der vorgegebenen Zeitgrenze bearbeitet wurden. Zusätzlich gab es einen Zeitbonus von maximal drei Punkten für jede Aufgabe, die entsprechend Tabelle 2 schneller und richtig gelöst wurde. Keinen Punkt erhielten nur teilweise richtige Lösungen.

Zur Berechnung der Wertepunkte wurde die Gesamtzahl der Punkte aus allen Aufgaben ermittelt, welche als Rohwerte bezeichnet wurden. Die Rohwerte konnten dann mit Hilfe von Tabellen in alterskorrelierte Wertepunkte überführt werden (Tewes 1991).

Tabelle 2: Bewertung der Aufgaben drei bis neun einschließlich Bonus-Zeitpunkte (Tewes 1991):

Aufgabe	Zeitgrenze	Zeitpunkte (Bonus)			
		4	5	6	7
3	60``	16-60 ``	11-15``	1-10``	
4	60``	16-60 ``	11-15``	1-10``	
5	60``	21-60``	16-20``	11-15``	1-10``
6	120``	36-120``	26-35``	21-25``	1-20``
7	120``	61-120``	46-60``	31-45``	1-30``
8	120``	76-120``	56-75``	41-55``	1-40``
9	120``	76-120``	56-75``	41-55``	1-40``

Maximale Punktzahl: 51

2.4.4 Elektroenzephalographie (EEG)

Die Aufzeichnung einer Elektroenzephalographie (EEG) wurde vor und 1, 3 und 9 Monate nach TIPSS durchgeführt. Die spontane elektrophysiologische Aktivität wurde mit einem Standard - Elektroenzephalographen (Schwarter, Alfeld, Deutschland) erfasst und aufgezeichnet. Zwei Mitarbeiter der Abteilung Klinische Neurophysiologie werteten die Elektroenzephalographien (EEG) aus. Dabei wurden die mittleren dominanten Frequenzen (normal: MDI = 7,5 Hz; pathologisch: MDI < 7,5 Hz) und die Reagibilität (normal: Supprimierbarkeit (S) der Alphaaktivitäten (α); pathologisch: fehlende Supprimierbarkeit der Alphaaktivitäten) betrachtet. An Hand dieser Daten wurden die EEG's als normal oder pathologisch (allgemein verändert) eingeordnet (Parsons-Smith et al. 1957).

2.5 Messung der Serumkonzentration von S100B

Die Serumkonzentration des S100B-Protein wurde ermittelt, indem ein zweiseitiger immunluminometrischer Assay (Sandwichtest) verwendet wurde (LIAISON® Sangtec®100, Bromma, Schweden). Die Durchführung des LIAISON® Sangtec®100 fand auf dem vollautomatischen LIAISON® Analyser statt, welcher in jeder Probe eine Berechnung der S100B-Konzentration ausführte. Das Testprinzip lässt sich wie folgt beschreiben:

Wie bereits oben beschrieben, handelte es sich hier um einen Sandwichtest. Für die Beschichtung der Festphase (Magnetpartikel) wurden zwei monoklonale Antikörper verwendet. Für den Tracer wurde ein monoklonaler Antikörper eingesetzt, der mit einem Isoluminolderivat markiert war. Während der ersten Inkubation wurde das in Probe und Kalibrator enthaltene S100B vom Festphasenantikörper gebunden. Ungebundenes Material wurde in einem Waschzyklus entfernt. In der zweiten Inkubation reagierte der Tracer-Antikörper mit dem bereits gebundenen S100B. Der Tracerüberschuss wurde in einem zweiten Waschzyklus entfernt. Die Messung erfolgte durch Zugabe der Starterreagenzien. Mittels der induzierten Chemilumineszenzreaktion wurden die S100B-Testergebnisse ermittelt. Das in *relative light units* gemessene Lichtsignal war direkt proportional zur S100B-Menge der Probe. Der Messbereich betrug 0,02 bis 30 µg/l. Die untere Nachweisgrenze des LIAISON® Sangtec®100 lag bei 0,02 µg/l (Mittelwert+3 Standardabweichungen) (LIAISON® Sangtec®100 Produktinformation). In dieser Arbeit galten S100B-Serumwerte > 110 pg/ml als pathologisch.

2.6 Child-Pugh-Kriterien

Die zur Berechnung des Child-Pugh-Wertes erforderlichen und in Tabelle 3 aufgeführten Parameter wurden an jedem Untersuchungstermin bestimmt.

Tabelle 3: Child-Pugh-Kriterien zur Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose (nach Pugh et al. 1973):

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Quick (%)	> 50	30-50	< 30
Aszites	Kein	+ - ++	+++
Enzephalopathie	Keine	I - II	III - IV

Addition der Punkte:

Child A	5 - 6
Child B	7 - 9
Child C	10 - 15

(Je höher die Punktzahl, desto schlechter die Leberfunktion)

2.7 Statistische Methoden

Die Spearman-Rangkorrelation (ρ) wurde eingesetzt, (a) um den Zusammenhang zwischen ordinalskalierten Parametern zu berechnen und (b) um den Zusammenhang zwischen kontinuierlichen Parametern zu ermitteln, deren Verteilungen nicht der Normalverteilung entsprechen. Gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test sowie Shapiro-Wilk-Test (geeignet für Stichproben < 50) stimmten die empirischen Verteilungen bei über 90% sämtlicher Parameter nicht mit der theoretischen Gauß'schen Normalverteilung überein.

Der Mann-Whitney-Test (U-Test) wurde angewandt, um jeweils zwei Patientenkollektive bei diversen, mindestens ordinalskalierten Parametern auf Unterschiede in der zentralen Tendenz (Median) zu testen. Der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) kann als eine Extension des Mann-Whitney-Tests aufgefasst werden und wurde in Fällen herangezogen, in denen mehr als zwei Kollektive bzw. Gruppen zu kontrastieren waren.

Der Einsatz des Wilcoxon-Tests (Vorzeichen-Rang-Test) war bei jenen Prae-Post-Kontrasten indiziert, bei denen es sich um den Vergleich je *zweier* „abhängiger Messungen“ handelte, genauer: um den Vergleich der Parameterausprägungen der (gleichen) Patienten zwischen je zwei Messzeitpunkten (z.B. prae TIPSS versus 1. Monat post; 1. Monat post versus 3. Monat post; 3. Monat post versus 9. Monat post). Die sogenannte General- bzw. Omnibus-Testung des gesamten zeitabhängigen Verlaufs eines spezifischen Parameters über alle 4 Messstationen/-zeitpunkte wurde mittels Friedman-Test, genauer: Friedmans Rang-Varianzanalyse, ausgeführt. Der Friedman-Test kann als Extension des Wilcoxon-Tests aufgefasst werden.

Bei den wenigen nominalen bzw. kategoriellen Variablen (PSE-Score, EEG) wurde für den Prae-Post-Vergleich auf den klassischen Chi-Quadrat-Test rekurriert.

Als multivariates Analyseverfahren wurde für die Prädiktion des S100B durch die Nieren- und Leberfunktionsparameter (CHE, Child-Pugh-Score und Kreatinin) die Multiple Lineare Regressionsrechnung herangezogen. Dieses Vorgehen war legitimiert durch eine erfolgreiche, d.h. im Ergebnis positive Testung der Prämisse der Normalverteilung der Residuen.

Schließlich werden zur Deskription der zentralen Tendenz von Patientenkollektiven oder Messzeitpunkten in der Hauptsache Mediane nebst Interquartilsabständen der betreffenden Parameter angegeben.

Als Signifikanzsystem wird bei der Beurteilung von statistischen Testergebnissen folgendes Schema verwendet:

$p = .10$ „tendenziell signifikant“

$p = .05$ „signifikant“

$p = .01$ „sehr signifikant“

Sämtliche Berechnungen wurden unter Zugriff auf das Statistik-Programm-System SPSS (Superior Performing Software System), Version 12.5 deutsch, auf einem Servergestützten Arbeitsplatz-PC mit Intel-Pentium-Prozessor der neuesten Generation unter dem Betriebssystem Windows durchgeführt und durch Kontrollrechnungen statistisch validiert.

3 Ergebnisse

3.1 S100B-Serumwerte und minimale hepatische Enzephalopathie prae und post TIPSS

In dieser Arbeit erfolgte eine Messung der S100B-Serumkonzentrationen im Verlauf. Keiner der untersuchten Patienten hatte zum Messzeitpunkt eine manifeste PSE. Die in Tabelle 4 dargestellten Mediane der S100B-Serumwerte waren sowohl prae als auch post TIPSS pathologisch (> 110 pg/ml). 1 Monat post TIPSS stieg zunächst der Median des S100B auf 147,00 an. Im weiteren Verlauf post TIPSS war ein Abfall des S100B aufgetreten. Besonders 9 Monate post TIPSS lag der Median mit 120,00 niedriger als bei prae TIPSS mit 133,00 pg/ml. Jedoch befand sich der S100B-Medianwert post TIPSS trotz Abfall weiterhin im pathologischen Bereich (> 110 pg/ml).

Tabelle 4:

S100B-Werte (pg/ml) im Zeitverlauf

Statistik	prae TIPSS	1 Mon. post	3 Mon. post	9 Mon. post
Median	133,00	147,00	129,00	120,00
Quartilsabstand	95,50	89,75	87,50	67,00
Minimum	69	43	20	72
Maximum	329	331	420	275
gültige N	28	32	32	25

Zur Signifikanzberechnung dieser Werte wurde, wie in Tabelle 5 dargestellt, der Friedman-Test durchgeführt, der keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,588$) zwischen den verschiedenen Zeitpunkten ergab.

Tabelle 5:

Friedman-Test für S100B (pg/ml)

Chi-Quadrat	1,926
df	3
exakte Signifikanz	,588

In der Abbildung 1 wurde an Hand von Boxplots aufgezeigt, dass es 3 Monate post TIPSS zu einem Abfall des Serum-S100B kam. 9 Monate post TIPSS lag hier der S100B-Medianwert mit 120 pg/ml (pathologisch > 110 pg/ml) am niedrigsten.

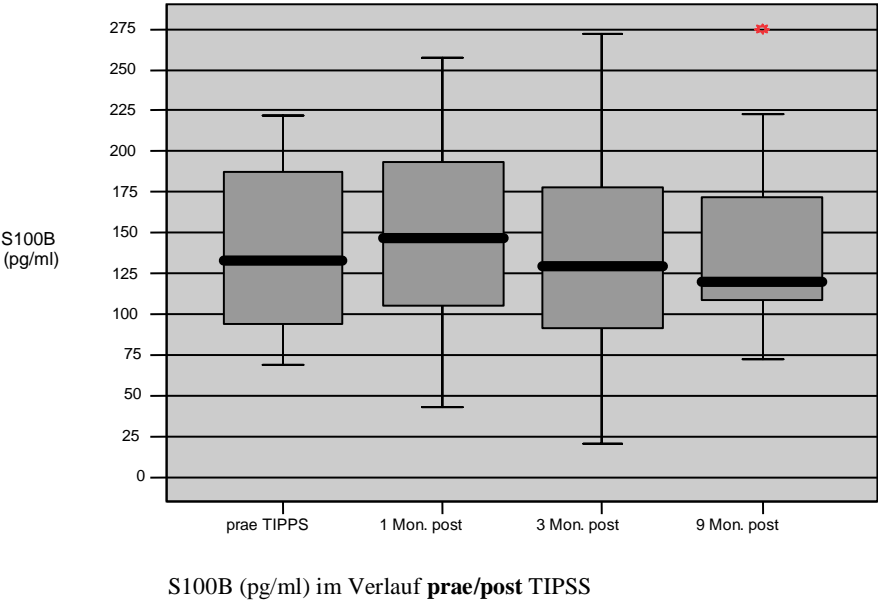


Abbildung 1

In dieser Arbeit erfolgte eine Evaluation der MHE (minimalen hepatischen Enzephalopathie) im zeitlichen Verlauf. Eine MHE lag prae TIPSS bei 70 % vor, stieg einen Monat post TIPSS auf 87% und lag nach 3 und 9 Monaten bei 68 und 63%.

Des Weiteren erfolgte in dieser Arbeit unter anderem eine Berechnung der S100B-Serumwerte bei Vorliegen einer minimalen hepatischen Enzephalopathie.

Prae TIPSS war keine signifikante Abhängigkeit der S100B-Serumkonzentration vom Vorliegen einer MHE feststellbar gewesen.

In dem Zeitraum 1.-9. Monat post TIPSS dagegen war eine signifikante Abhängigkeit der S100B-Serumkonzentrationen vom Vorliegen einer MHE messbar gewesen (Tabelle 6).

Tabelle 6:

Mann-Whitney-U-Test
 Unterschied zwischen
 den PSE-Grad-Gruppen (keine PSE versus MHE)
 bezüglich des Outcome-Kriteriums S100B (pg/ml)
 (1. - 9. Monat **post** TIPSS)

Statistik	S100B (pg/ml) 1.-9. Mon. post
Mann-Whitney-U	34,000
Z	-2,096
exakte Signifikanz	,036

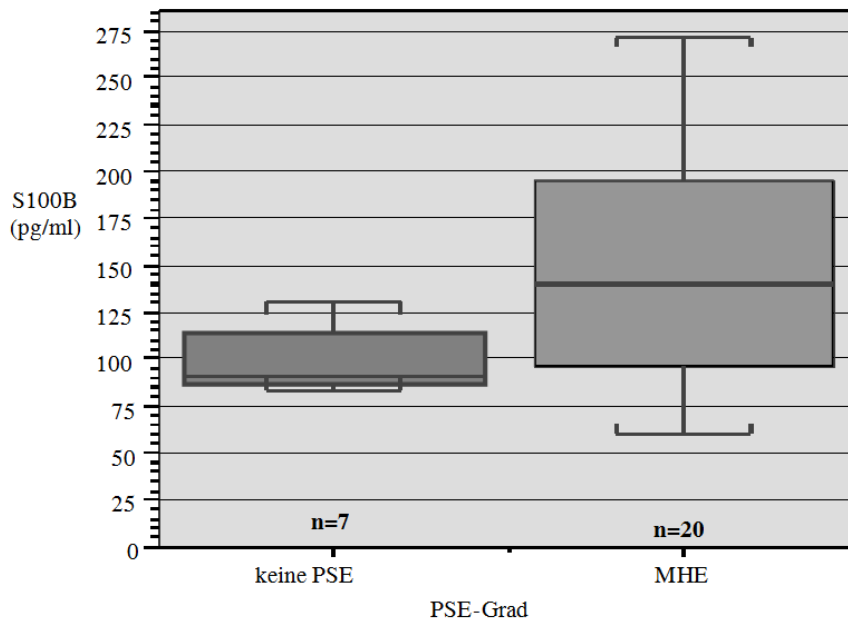
grün : signifikant ($p \leq .05$)

Der Median für das S100B bei fehlender minimaler hepatischer Enzephalopathie lag bei 94,67 pg/ml (Tabelle 7). Im Kontrast dazu zeigte sich der Median in der Gruppe der minimalen hepatischen Enzephalopathie mit 154,67 pg/ml erhöht (Tabelle 7).

Tabelle 7:

Unterschiede zwischen
den PSE-Grad-Gruppen (keine PSE versus MHE)
bezüglich des Outcome-Kriteriums S100B (pg/ml)
(1.- 9. Monat **post** TIPSS)

PSE-Grad	Statistik	S100B (pg/ml) 1.-9. Mon. post
keine MHE	Mittelwert	<i>111,262</i>
	Std.-abweichung	<i>44,471</i>
	Median	<i>94,667</i>
	Interquartilsabstand	<i>67,500</i>
	gültige N	<i>7</i>
MHE	Mittelwert	<i>161,921</i>
	Std.-abweichung	<i>53,682</i>
	Median	<i>154,667</i>
	Interquartilsabstand	<i>87,667</i>
	gültige N	<i>21</i>



S100B-Serumwerte (pg/ml) in Abhängigkeit von den PSE-Grad-Gruppen (keine PSE versus MHE) 1. bis 9. Monat post TIPSS

Abbildung 2

Die Darstellung mit Boxplots in Abbildung 2 zeigte auf, dass vom 1.-9. Monat post TIPSS bei fehlender PSE die S100B-Serumwerte überwiegend im Normbereich lagen. Bereits bei Vorliegen einer minimalen hepatischen Enzephalopathie befanden sich die S100B-Serumwerte dagegen überwiegend im pathologischen Bereich (> 110 pg/ml).

Im Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen S100B-Serumkonzentrationen und psychometrischen Testverfahren untersucht. Um den Zusammenhang zwischen S100B und psychometrischer Testung errechnen zu können, wurde der Mann-Whitney-Test angewendet. Im Bereich der psychometrischen Testung lag der Median des S100B bei pathologischen NCT-A-Perzentilen, d.h. Perzentilen ≤ 25 , bei 157,00 (pathologisch > 110 pg/ml) (Tabelle 8). Im Gegensatz dazu sank der Median des S100B bei einem Perzentil > 25 auf 94,00 (Tabelle 8).

Tabelle 8:

S100B (pg/ml) Serumkonzentrationen
3 Monate. **post** TIPSS
in Abhängigkeit vom NCT-A-Perzentilrang

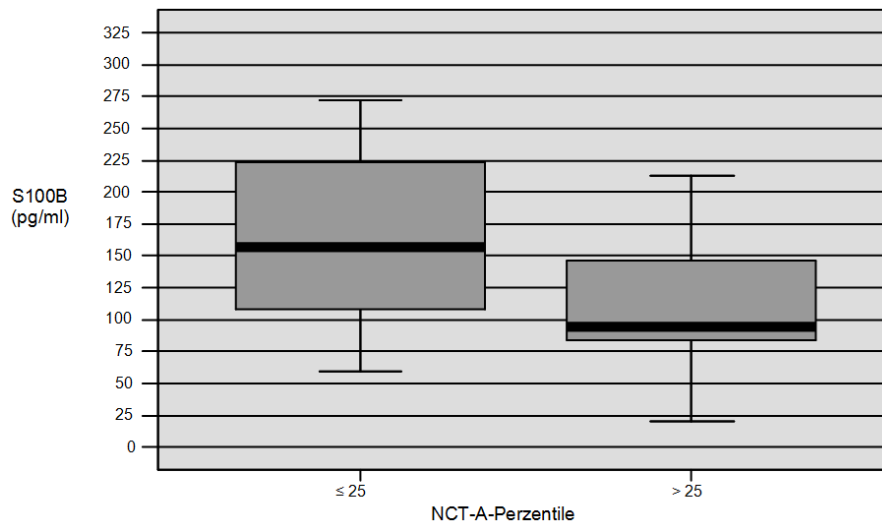
NCT-A Perzentil	Statistik	S100B (pg/ml) 3 Mon. post TIPSS
≤ 25	Median	157,00
	Quartilsabstand	139,00
	Minimum	60
	Maximum	420
	gültige N	15
> 25	Median	94,00
	Quartilsabstand	67,25
	Minimum	20
	Maximum	213
	gültige N	14

Hieraus ergab sich eine Signifikanz mit $p = 0,05$ (Tabelle 9).

Tabelle 9:

Mann-Whitney-Test auf Unterschied
zwischen den NCT-A-Gruppen
bei S100B (pg/ml) 3 Mon. **post** TIPSS

	S100B (pg/ml) 3 Mon. post TIPSS
Mann-Whitney-U	60,500
Z	-1,943
exakte Signifikanz	,050



S100B-Serumwerte (pg/ml) in Abhängigkeit von normalen und pathologischen NCT-A-Perzentilen 3 Monate **post** TIPSS

Abbildung 3

Abbildung 3 zeigte mit Hilfe von Boxplots auf, dass 3 Monate post TIPSS bei einem Perzentilrang ≤ 25 überwiegend pathologische Serumwerte (> 110 pg/ml) für das S100B vorlagen. Im Gegensatz dazu waren die S100B-Serumwerte bei einem Perzentilrang > 25 überwiegend im Normbereich. Abschließend ist noch zu erwähnen, dass für den Zeitraum prae TIPSS und 1.-9. Monat post TIPSS keine signifikanten Ergebnisse zu dokumentieren waren.

Der Zusammenhang zwischen S100B-Serumkonzentrationen und weiteren psychometrischen Testverfahren (NCT-B und Hawie-Mosaik-Test) ergab sowohl vor als auch im Verlauf (1-9 Monate) nach TIPSS keine signifikante Abhängigkeit, das heißt, ein pathologischer Perzentilrang im NCT-B-Test und Hawie-Mosaik-Test war nicht mit einem signifikant veränderten (erhöhten) S100B-Wert assoziiert.

3.2 S100B-Serumwerte und Leberfunktion prae und post TIPSS

Wie in Tabelle 10 zu sehen ist, stiegen die CHE-Werte prae im Vergleich bis zu 9 Monaten post TIPSS stetig an. Hier wurde zur Berechnung der Signifikanzen, wie der Tabelle 11 zu entnehmen ist, der Friedman-Test angewendet. Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis mit $p = 0,03$.

Tabelle 10:

Statistiken der CHE-Werte (U/l)
im Zeitverlauf

Statistik	prae TIPSS	1 Mon. post	3 Mon. post	9 Mon. post
Median	1920,00	2254,50	2712,00	3050,50
Quartilsabstand	1087,00	991,00	1007,50	1158,50
Minimum	351	1093	1166	990
Maximum	4203	32106	6016	32137
gültige N	29	28	29	22

Tabelle 11:

Friedman-Test für CHE (U/l)

Chi-Quadrat	13,349
df	3
exakte Signifikanz	,003

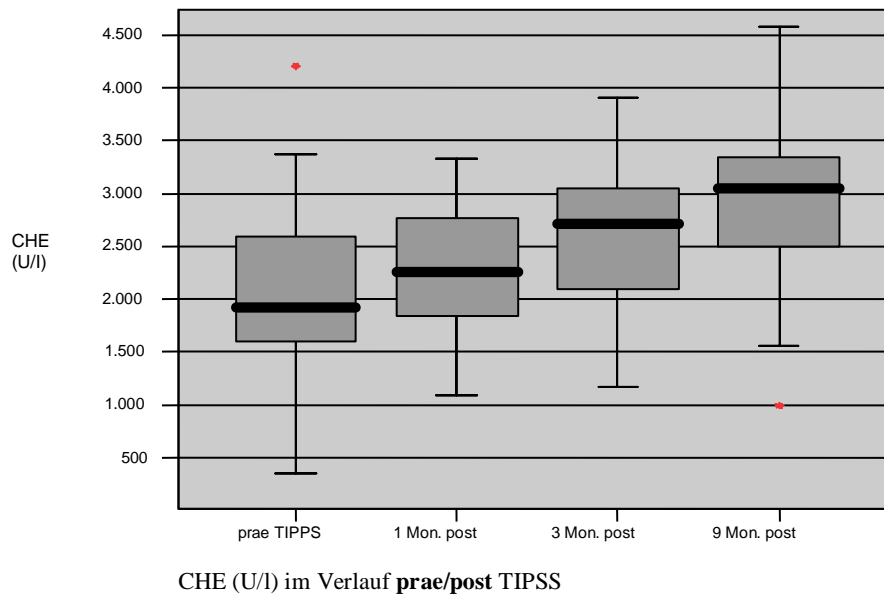


Abbildung 4

Die Abbildung 4 zeigte auf, dass es im Vergleich von prae TIPSS zu 9 Monaten post TIPSS zu einem deutlichen Anstieg der CHE kam.

Ein weiterer Parameter, der die Leberfunktion widerspiegelte, war der Child-Pugh-Score. Die Tabelle 12 zeigte auf, dass der Median im Vergleich von prae zu 9 Monaten post TIPSS abfiel. Mit Durchführung einer TIPSS-Implantation verbesserte sich die Leberfunktion.

Tabelle 12:

Statistiken der Child-Pugh-Werte
im Zeitverlauf

Statistik	prae TIPSS	1 Mon. post	3 Mon. post	9 Mon. post
Median	8,00	6,00	6,00	6,00
Quartilsabstand	3,00	2,00	2,00	2,00
Minimum	5	5	5	5
Maximum	13	9	10	12
gültige N	31	30	31	27

Unter Anwendung des Friedmann-Testes ergab sich hier ein Signifikanzniveau von $p = 0,011$ (Tabelle 13).

Tabelle 13:

Friedman-Test für Child-Pugh-Score

Chi-Quadrat	10,901
df	3
exakte Signifikanz	,011

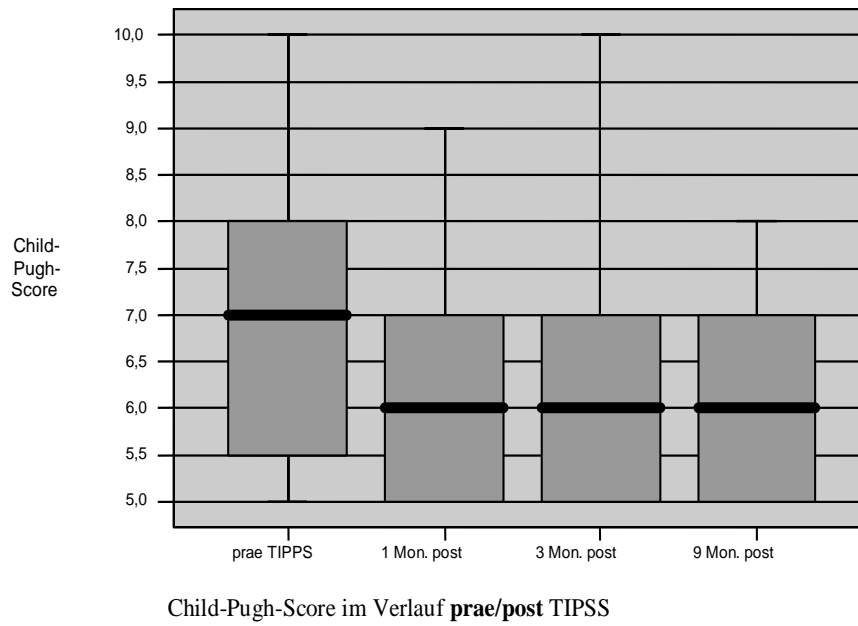


Abbildung 5

In Abbildung 5 zeigten die Boxplots auf, dass es bereits schon 1 Monat post TIPSS zu einem Abfall des Child-Pugh-Scores kam.

Im Weiteren wurde eine Berechnung des Child-Pugh-Scores in Bezug auf die S100B-Serumkonzentrationen durchgeführt. Da es sich bei den Messergebnissen um keine Normalverteilung handelte, wurde zur Signifikanzprüfung die Spearman-Rangkorrelation eingesetzt. In Tabelle 14 zeigte der Child-Pugh-Score prae TIPSS eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = .49$ ($p = 0,010$) auf.

Tabelle 14:

Signifikante Spearman-Rang-Korrelation (ρ)
zwischen Child-Pugh-Score und S100B (pg/ml)
Messzeitpunkt: **prae** TIPSS

Parameter		Statistik	S100B (pg/ml) prae TIPSS
	Child-Pugh-Score	Korrelation	,491
		Signifikanz	,010
		N	26

rot : sehr signifikant ($p \leq .01$)

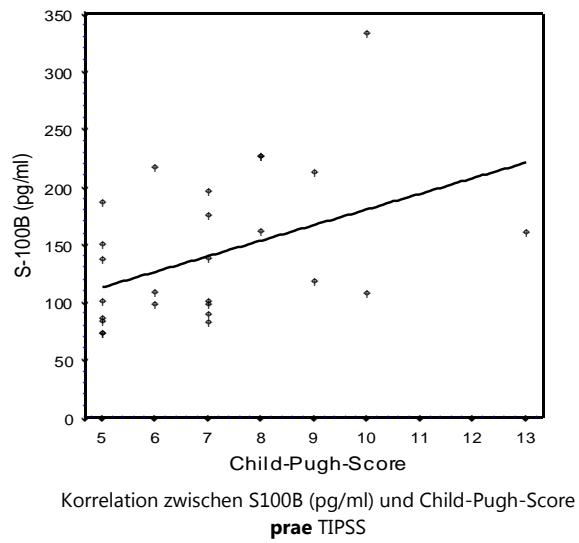


Abbildung 6

In Abbildung 6 wurde aufgezeigt, dass bei steigendem Child-Pugh-Score eine erhöhte Konzentration des S100B-Serumwertes (pathologisch > 110 pg/ml) vorlag.

Auch nach TIPSS-Implantation fand sich eine signifikante Abhängigkeit der S100B-Serumkonzentrationen vom Child-Pugh-Score.

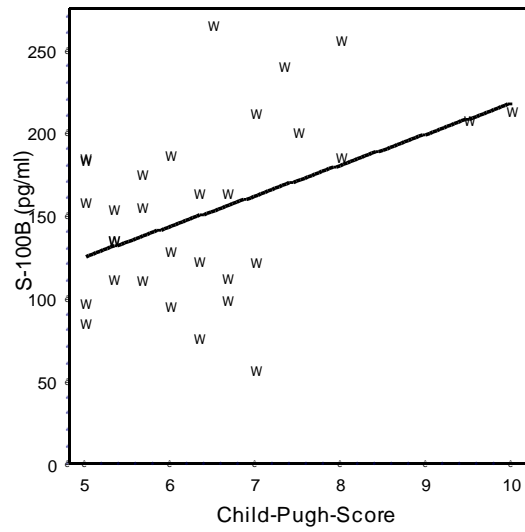
Für den Messzeitpunkt 1.-9. Monat post TIPSS wies der Child-Pugh-Score einen Korrelationskoeffizienten von $r = .41$ ($p = 0,023$) auf (Tabelle 15).

Tabelle 15:

Signifikante Spearman-Rang-Korrelation (ρ)
zwischen Child-Pugh-Score und S100B (pg/ml)
Messzeitpunkt:
1. bis 9. Monat **post** TIPSS

Parameter		Statistik	S100B (pg/ml) post (1.-9. Mon.)
	Child-Pugh-Score	Korrelation	,408
		Signifikanz	,023
		N	31

grün : signifikant ($p \leq .05$)



Korrelation zwischen S100B (pg/ml) und Child-Pugh-Score
1. bis 9. Monat **post** TIPSS

Abbildung 7

In Abbildung 7 wurde aufgezeigt, dass mit höherem Child-Pugh-Score auch höhere S100B-Serumkonzentrationen gemessen wurden.

Die gemessenen S100B-Serumkonzentrationen wurden nicht nur zum Child-Pugh-Score, sondern auch zu den Serumkonzentrationen der Cholinesterase (CHE) in Beziehung gesetzt und zwar sowohl prae als auch post TIPSS.

Die Signifikanzberechnung prae TIPSS erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests. Prae TIPSS lag der Median des S100B bei 81,00 (pathologisch > 110 pg/ml) bei CHE-Werten ≥ 3000 U/L (Tabelle 16). Bei CHE-Werten < 3000 U/L sah man einen Anstieg des S100B mit einem entsprechendem Median von 140,0 (pathologisch > 110 pg/ml).

Tabelle 16:

S100B-Serumkonzentration (pg/ml)
prae TIPSS bei normalen und erhöhten
 CHE-Werten (U/l)

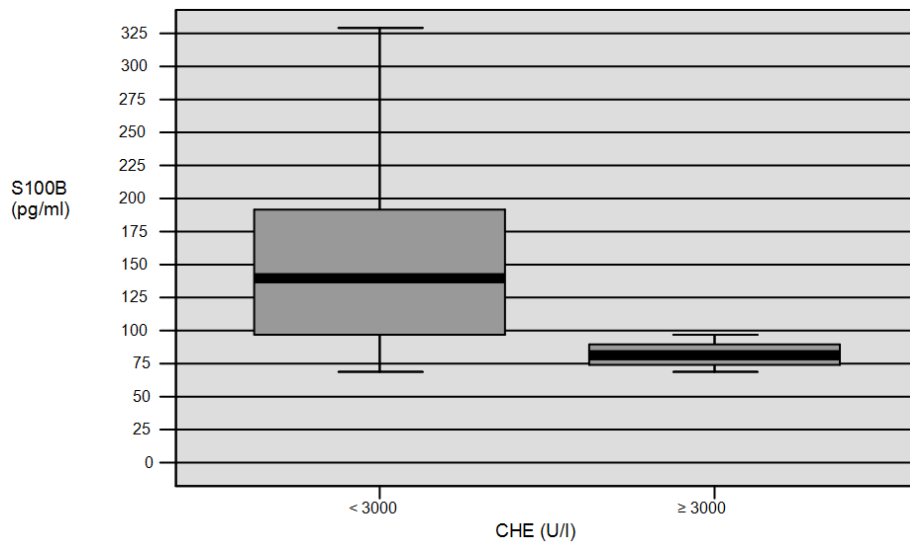
CHE (U/l)	Statistik	S100B (pg/ml) prae TIPSS
< 3000	Median	140,00
	Quartilsabstand	99,75
	Minimum	69
	Maximum	329
	gültige N	22
≥ 3000	Median	81,00
	Quartilsabstand	21,50
	Minimum	69
	Maximum	97
	gültige N	4

Der berechnete Signifikanzbereich lag bei $p = 0,012$ (Tabelle 17).

Tabelle 17:

Mann-Whitney-Test auf Unterschiede
zwischen den CHE-Gruppen
(< 3000 U/L versus ≥ 3000 U/L)
in Bezug auf die S100B-
Serumkonzentrationen (pg/ml) **prae** TIPPS

	S100B (pg/ml) prae TIPPS
Mann-Whitney-U	10,000
Z	-2,418
exakte Signifikanz	,012



S100B-Serumwerte (pg/ml) in Abhängigkeit von normalen und pathologischen CHE-Werten **prae** TIPSS

Abbildung 8

In Abbildung 8 wurde mit Hilfe von Boxplots dargestellt, dass bei einer CHE von kleiner 3000 überwiegend erhöhte S100B-Serumwerte vorlagen (pathologisch > 110 pg/ml). Bei einer CHE von größer 3000 U/L lagen überwiegend die S100B-Serumwerte im Normbereich. Für den Zeitraum 1.-9. Monat post TIPSS konnte keine signifikante Abhängigkeit der S100B-Konzentrationen von veränderten CHE-Werten (< 3000 U/L versus ≥ 3000 U/L) berechnet werden.

3.3 S100B-Serumwerte und Nierenfunktion prae und post TIPSS

Es erfolgte eine Messung der Kreatininwerte prae, 1 Monat post, 3 Monate post und 9 Monate post TIPSS. Im Vergleich zu prae und 1. bis 9. Monat post TIPSS lag während des 1. und 3. Monat post TIPSS ein Abfall des Kreatininwertes vor (Tabelle 18).

Tabelle 18:

Statistiken der Kreatinin-Werte (mg/dl) im Zeitverlauf

Statistik	prae TIPSS	1 Mon. post	3 Mon. post	9 Mon. post
Median	,90	,80	,80	,90
Quartilsabstand	,25	,30	,30	,30
Minimum	,70	,40	,50	,50
Maximum	3,10	2,00	1,70	1,90
gültige N	33	33	33	27

Zur Signifikanzberechnung von Konzentrationsunterschieden der Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf wurde der Friedman-Test angewendet (Tabelle 19). Hierbei ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 19:

Friedman-Test für Kreatinin (mg/dl)

Chi-Quadrat	3,436
df	3
exakte Signifikanz	,329

In Abbildung 9 wurde an Hand von Boxplots der Verlauf der Serumkreatininwerte aufgezeigt. Prae TIPSS lag der Median des Kreatininwertes bei 0,9 mg/dl. Im weiteren Verlauf fiel der Median 1 und 3 Monate post TIPSS auf 0,8 ab. Bereits 9 Monate post TIPSS stieg der Median wieder auf 0,9 an.

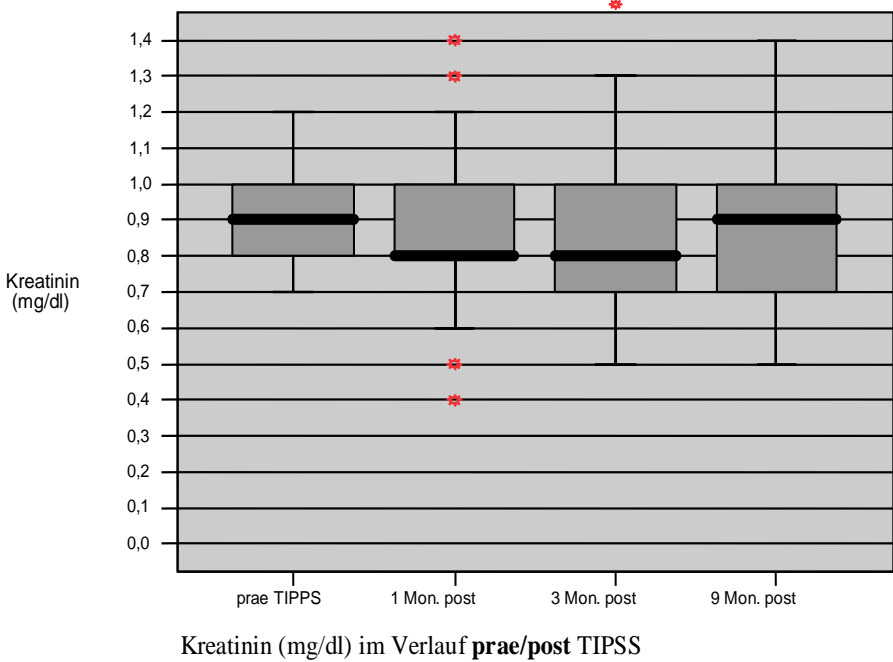


Abbildung 9

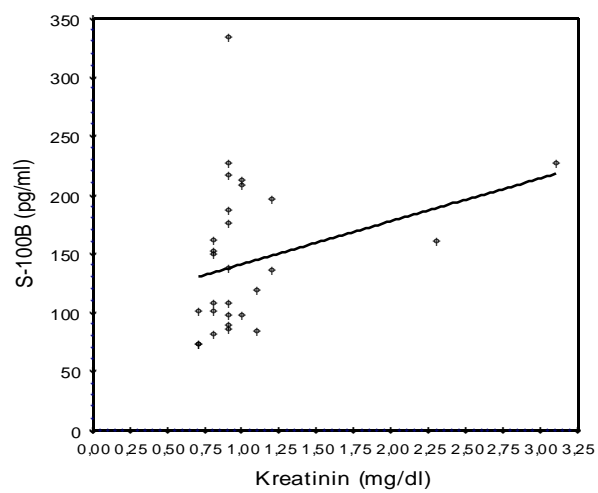
Die Serumkreatininwerte prae TIPSS wurden zu den zeitgleich gemessenen S100B-Serumkonzentrationen in Beziehung gesetzt. (Tabelle 20). Da es sich bei den Messergebnissen um keine Normalverteilung handelte, wurde zur Signifikanzprüfung die Spearman-Rang-Korrelation eingesetzt. Die Tabelle 20 zeigte auf, dass mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = .41$ ($p = 0,33$) ein signifikantes Ergebnis für die Abhängigkeit der S100B-Serumkonzentrationen vom Kreatininwert ermittelt werden konnte.

Tabelle 20:

Signifikante Spearman-Rang-Korrelation (rho)
zwischen Kreatinin (mg/dl) und S100B (pg/ml)
Messzeitpunkt: **prae** TIPSS

Parameter		Statistik	S100B (pg/ml) prae TIPSS
Kreatinin	Korrelation		,405
	Signifikanz		,033
	N		28

grün : signifikant ($p \leq .05$)



Korrelation zwischen S100B (pg/ml) und Kreatinin
prae TIPSS

Abbildung 10

In Abbildung 10 wurde dargestellt, dass es bei steigenden Kreatininwerten zu erhöhten Messwerten von S100B (pathologisch > 110 pg/ml) im Serum kam.

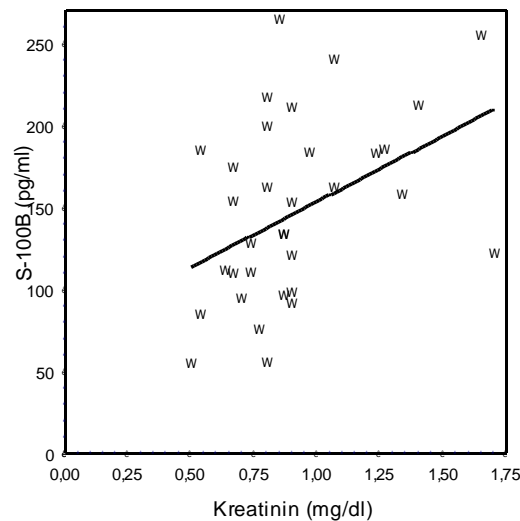
Für den Zeitraum 1. bis 9. Monat wies das Kreatinin einen vergleichsweise hohen Korrelationskoeffizienten mit $r = .43$ ($p = 0,010$) zu den S100B-Serumkonzentrationen auf (Tabelle 21). Entsprechend wurden bei hohem Kreatinin erhöhte Messwerte von S100B (pathologisch > 110 pg/ml) im Serum beobachtet (Abbildung 11).

Tabelle 21:

Signifikante Spearman-Rang-Korrelation (ρ)
zwischen Kreatinin (mg/dl) und S100B (pg/ml)
Messzeitpunkt:
1. bis 9. Monat **post** TIPSS

Parameter		Statistik	S100B (pg/ml) post (1.-9. Mon.)
Kreatinin		Korrelation	,431
		Signifikanz	,010
		N	33

rosa : sehr signifikant ($p \leq .01$)



Korrelation zwischen S100B (pg/ml) und Kreatinin
1. bis 9. Monat **post** TIPSS (Mittelwert)

Abbildung 11

3.4 Multiple Lineare Regression

Um den Zusammenhang für die Prädiktion der S100B-Serumkonzentrationen durch die Nieren- und Leberfunktionsparameter zu bestimmen, wurde die Multiple/Multivariate Lineare Regression herangezogen. Hier wurden für die Zeitpunkte prae TIPSS und 1. bis 9. Monat post TIPSS Berechnungen durchgeführt. Für den Zeitraum prae TIPSS erwiesen sich die Einflussgrößen Cholinesterase, Child-Pugh-Score und Serumkreatinin im Sinne unabhängiger Prädiktoren der S100B-Serumkonzentrationen als nicht signifikant (Tabelle 22).

Tabelle 22:

Modellzusammenfassung
für die Multiple/Multivariate Regression
von CHE, Child-Pugh und Kreatinin
auf S100B (pg/ml) (1 Monat **prae** TIPSS)

	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat
Modell	,565	,319	,227

Im Zeitraum 1. bis 9. Monat post TIPSS zeigte die Regressionsanalyse, dass der Einfluss von CHE, Child-Pugh und Kreatinin auf das S100B signifikant ($p = 0,026$) war (Tabelle 23).

Tabelle 23:

Modell-Signifikanztest (ANOVA)
für die Multiple/Multivariate Regression
von CHE, Child-Pugh und Kreatinin
auf S100B (pg/ml) (1. bis 9. Monat **post** TIPSS)

		F	df	Signifikanz
Modell	Regression	3,637	3	,026
	Residuen		26	
	Gesamt		29	

grün : signifikant ($p \leq .05$)

Wie der Tabelle 24 zu entnehmen ist, war von den untersuchten Einflussgrößen (CHE, Child-Pugh-Score und Kreatinin) nur das Kreatinin mit $p = 0,041$ signifikant im Sinne einer unabhängigen Einflussgröße. Der dazugehörige Beta-Koeffizient lag bei 0,346 (Tabelle 24).

Tabelle 24:

Regressionskoeffizienten
der Multiplen/Multivariaten Regression
von CHE, Child-Pugh und Kreatinin
auf S100B (pg/ml) (1. bis 9. Monat **post** TIPSS)

		Nicht standar- disierte Koeff.	Standar- disierte Koeff.		
		B	Beta	T	Signifikanz
	(Konstante)	2,386		,040	,969
	CHE	-,001	-,066	-,343	,734
	Child-Pugh	14,074	,317	1,608	,120
	Kreatinin	65,672	,346	2,156	,041

grün : signifikant ($p \leq .05$)

3.5 S100B und Elektroenzephalogramm (EEG) prae und post TIPSS

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes erfolgte eine Berechnung des Unterschiedes zwischen den EEG-Gruppen (pathologisch versus normal) bezüglich der Höhe des Auftretens von S100B. Prae TIPSS sah man eine tendenzielle Signifikanz ($p = 0,065$) (Tabelle 25).

Tabelle 25:

Mann-Whitney-U-Test:
Unterschied zwischen
den EEG-Gruppen bezüglich
des Outcome-Kriteriums S100B(pg/ml)
(**prae TIPSS**)

Statistik	S100B (pg/ml) prae TIPSS
Mann-Whitney-U	28,000
Z	-1,872
exakte Signifikanz	,065

grau : tendenziell signifikant ($p \leq .10$)

Bei den normalen EEG's lag der Median des S100B bei 152,50 (pathologisch > 110 pg/ml) (Tabelle 26). Für die pathologischen EEG's lag der Median mit 97,00 unter dem der normalen EEG's (Tabelle 26).

Tabelle 26:

Unterschiede zwischen den EEG-Gruppen
(pathologisch versus normal) bezüglich
des Outcome Kriteriums
S100B (pg/ml) (**prae** TIPPS)

EEG-Befund	Statistik	S100B (pg/ml) prae TIPPS
normal	Mittelwert	159,625
	Std.-abweichung	68,117
	Median	152,500
	Interquartilsabstand	108,250
	gültige N	16
pathologisch	Mittelwert	106,714
	Std.-abweichung	28,947
	Median	97,000
	Interquartilsabstand	140,000
	gültige N	7

Weiterhin erfolgte mit Hilfe der Spearman-Rang-Korrelation eine Berechnung für das EEG in Bezug auf die S100B-Serumkonzentrationen prae TIPSS. Die Tabelle 27 zeigte auf, dass für das EEG mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,399$ ($p = 0,05$) ein signifikantes Ergebnis zum S100B erzielt werden konnte.

Tabelle 27:

Signifikante Spearman-Rang-Korrelation (ρ)
zwischen den EEG-Gruppen (pathologisch versus normal)
und S100B (pg/ml)
Messzeitpunkt: **prae** TIPSS

Parameter		Statistik	S100B (pg/ml) prae TIPSS
	EEG	Korrelation	,399
		Signifikanz	,050
		N	23

grün : signifikant ($p \leq .05$)

Für die Zeiträume 1 Monat post TIPSS, 3 Monate post TIPSS, und 9 Monate post TIPSS zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Auch für den Gesamtzeitraum 1.-9. Monat post TIPSS ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge berechnen.

4 Diskussion

4.1 Die S100B-Serumkonzentration in Beziehung zur minimalen hepatischen Enzephalopathie

Vielfältige Voruntersuchungen unterstützten die klinische Bedeutung der minimalen hepatischen Enzephalopathie. Im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose und normaler psychometrischer Testleistung war die Lebensqualität von Patienten mit minimaler hepatischer Enzephalopathie deutlich mehr beeinträchtigt (Groeneweg et al. 1998, Schomerus et al. 2001) und zusätzlich traten mehr Stürze und eine Progression zur episodischen hepatischen Enzephalopathie auf (Roman et al. 2011).

Die Prävalenz der manifesten und minimalen hepatischen Enzephalopathie wurde in dieser Patientengruppe mit 11,1% bzw. mit 52,8% ermittelt. Jalan et al. (1995 b) beobachteten ein Auftreten der MHE von 67% vor TIPSS und zeigten zusätzlich eine vorübergehende Verschlechterung der psychometrischen Testergebnisse post TIPSS auf. Forster et al. (1994) zeigten an Hand Ihrer Ergebnisse auf, dass bis zu 41% der Patienten an einer MHE post TIPSS gelitten haben. In einer weiteren Arbeit von Saleh et al. (2007) lag für das S100B eine Spezifität von 91,3 % und eine Sensitivität von 51,7% in der Feststellung einer hepatischen Enzephalopathie im Rahmen einer Leberzirrhose vor. Zusätzlich konnte in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass das S100B ein nützlicher Marker für die Diagnose von milden kognitiven Störungen in Patienten mit Leberzirrhose ist, bevor diese an einem höheren Grad der hepatischen Enzephalopathie erkranken (Saleh et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit ging es um die Evaluation von S100B als einem peripher venösen Biomarker der minimalen hepatischen Enzephalopathie. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer MHE im Zeitraum 1.-9. Monat post TIPSS eine signifikant höhere S100B-Serumkonzentration (Median 154,7 pg/ml) als Patienten ohne portosystemische Enzephalopathie (Median 94,7 pg/ml) hatten. In dieser Arbeit wurde die Diagnose der MHE primär mit psychometrischen Tests diagnostiziert. Jedoch gibt es noch keine einheitlichen diagnostischen Leitlinien (Ferenci et al. 2002). Als psychometrische Testverfahren wurden in dieser Arbeit der Zahlenverbindungstest A und B (Number-Connection-Test, NCT) und der HAWIE-Mosaik-Test-(BDT) verwendet. In der Arbeit von Nolte et al. (1994) erwies sich der HAWIE-Mosaik-Test (BDT) als der sensitivste Test bezüglich des Aufdeckens einer MHE nach TIPSS-Implantation.

In der vorliegenden Arbeit korrelierte unter den psychometrischen Tests der NCT-A am besten mit S100B. So konnte 3 Monate post TIPSS ein signifikanter Zusammenhang zwischen

dem Perzentilrang des NCT-A-Tests und der Serumkonzentration von S100B aufgezeigt werden.

Pathologische EEG-Befunde waren vor, aber nicht nach TIPSS mit erhöhten S100B-Serumkonzentrationen assoziiert. In der vorliegenden Arbeit gingen die EEG-Befunde allerdings nicht in die Bewertung der MHE ein.

S100B ist ein etablierter Marker bezüglich der Astrozytenaktivierung und wird durch diese Zellen in verschiedenen Situationen freigesetzt (Sheng et al. 1997).

Die Alzheimer-Typ II-Glia ist charakteristisch für die hepatische Enzephalopathie und kann als eine besondere Form von reaktivierten Astrozyten interpretiert werden (Kimura und Budka 1986). Die Mehrheit dieser Zellen zeigte eine herausragende Immunreaktion für das S100, aber nicht für das saure Gliafaserprotein (GFAP), ähnlich den normalen Astrozyten vom protoplasmatischen Typ (Kimura und Budka 1986). Bei Vorliegen einer HE zeigten die Alzheimer-Typ II-Astrozyten eine Dissoziation zwischen GFAP und S100 im Sinne eines verminderten Vorkommens von GFAP in der grauen Substanz (Sobel et al. 1981, Kimura und Budka 1986). Eine weitere Erhöhung der astroglialen Immunreaktivität für S100B in Abhängigkeit von einer HE, die durch eine Leberzirrhose bedingt war, konnte nicht beobachtet werden. Jedoch wurden auch nur 4 Patienten untersucht und detaillierte Daten über die Dauer und die Schwere der HE konnten nur bei 2 Patienten aufgezeigt werden (Kimura und Budka 1986).

Eine astrogliale Schwellung schien in Verbindung mit einer HE aufzutreten, wenn die Last von Glutamin akkumulierte und die Ammoniakentgiftung nicht durch einen Rückgang der sonstigen Osmolyte wie Myo-Inositol kompensiert wurde (Cordoba 1996, Norenberg 1996). Nolte et al. (1998) haben in ihrer Arbeit aufgezeigt, dass die arterielle Ammoniakkonzentration im Gegensatz zur venösen Ammoniakkonzentration durchgehend nach TIPSS im Serum erhöht war.

Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke schien ein weiterer Mechanismus zur Erhöhung der Serum-S100B-Konzentrationen bei Vorliegen einer HE zu sein. So war die Serumkonzentration des S100B nach kleineren Kopfverletzungen erhöht und schien nachfolgende kognitive Beeinträchtigungen vorherzusagen (Waterloo et al. 1997). Dies konnte zum Teil durch subtile posttraumatische Störungen der Blut-Hirn-Schranke erklärt werden. Moderate und selektive Blut-Hirn-Schranken-Störungen waren auch vor dem Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie in einem experimentellen Modell für das akute Leberversagen gezeigt worden, und

jüngere kernspintomographische Daten zeigten, dass die Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität von Tracerliganden bei Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie verstärkt war (Morgan 1996, Szumanska und Albrecht 1997).

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene Abhängigkeit erhöhter S100B-Serumkonzentrationen vom Vorliegen einer MHE konnte daher sowohl durch eine verstärkte Aktivierung der Astrozytenglia als auch durch eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erklärt werden.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Bedeutung der Serumkonzentration von S100B als peripherem Biomarker der minimalen hepatischen Enzephalopathie.

4.2 Die S100B-Serumkonzentration in Beziehung zur Leberfunktion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten eine Abhängigkeit der Serumkonzentration von S100B vom Child-Pugh-Score prae sowie 1-9 Monaten post TIPSS auf.

Bei der Cholinesterase ließ sich eine signifikante Abhängigkeit nur prae TIPSS nachweisen. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass der Child-Pugh-Score wesentlich umfassender die Leberfunktion abbildete, da insgesamt 5 Parameter in die Evaluation eingingen (Bilirubin, Quick, Albumin, Aszites und HE).

An Hand der Multiplen Linearen Regressionsrechnung konnte gezeigt werden, dass die Leberfunktion nicht als unabhängiger Risikofaktor das S100B beeinflusste, sondern möglicherweise über Veränderungen der Nierenfunktion die S100B-Serumspiegel mitbestimmte. Während in unserer Arbeit erhöhte S100B-Konzentrationen bei Vorliegen einer Leberzirrhose gefunden wurden, konnte von Strauss et al. (2001) gezeigt werden, dass bereits bei chronischen Lebererkrankungen auch ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose erhöhte Werte für S100B auftraten. Somit erschien S100B auch als ein empfindlicher Biomarker einer gestörten Leberfunktion.

4.3 Die S100B-Konzentration in Beziehung zur Nierenfunktion

In der vorliegenden Arbeit wurde aufgezeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und der Konzentration des S100B im Serum vorlag. Genauer betrachtet, zeigte sich an Hand der eigenen Laboruntersuchung, dass über alle betrachteten Messzeitpunkte eine erhöhte Konzentration von S100B im Serum vorlag, wenn das Serumkreatinin erhöht war. Dadurch wurde deutlich, dass die Elimination des S100B stark von der Nierenfunktion abhängig war. Ytrebø et al. (2001) zeigten an Hand ihrer Untersuchungen an Schweinen auf, die an einer akuten hepatischen Enzephalopathie litten, dass vor allem die Metabolisierung des S100B in der Niere eine große Rolle spielte. So konnten die Autoren aufzeigen, dass bei reduzierter Nierenfunktion die Metabolisierung des S100B durch die Niere eingeschränkt und in der Folge die Serumkonzentration von S100B erhöht war.

In der Multiplen Linearen Regressionsrechnung von Parametern der Leberfunktion (CHE und Child-Pugh-Score) und der Nierenfunktion (Serumkreatinin) erwies sich nur das Serumkreatinin als unabhängiger Prädiktor der S100B-Serumkonzentration.

Dieses Ergebnis unterstrich den Einfluss der Nierenfunktion für die Bewertung des S100B im Serum des peripher venösen Stromgebietes.

5 Zusammenfassung

Die hepatische Enzephalopathie ist mit einer Störung der Astrozytenfunktion und der Blut-Hirn-Schranke verbunden. Das astrogliale S100B kann unter diesen Bedingungen vermehrt im Serum nachgewiesen werden. Die Serumkonzentrationen von S100B stellen möglicherweise einen bedeutsamen peripheren Biomarker auch bei der minimalen hepatischen Enzephalopathie dar, die durch pathologische psychometrische Tests ohne klinische Einschränkung charakterisiert ist.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob und wie sich S100B-Serumkonzentrationen nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS) ändern und in welcher Beziehung die Serum-S100B-Konzentration zum Auftreten einer minimalen hepatischen Enzephalopathie und zu möglichen Änderungen der Leber- und der Nierenfunktion stand. Hierfür wurde an einem ausgewählten Kollektiv von 34 Patienten mit Komplikationen der portalen Hypertension bei zugrundeliegender Leberzirrhose (1 x Budd-Chiari-Syndrom) S100B im Serum vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach TIPSS-Anlage (1, 3 und 9 Monate) gemessen. Parallel wurden die manifeste hepatische Enzephalopathie gemäß neuropsychiatrischem Konsil erfasst, psychometrische Tests (NCT-A und B sowie der HAWIE-Mosaik-Test) zur Erfassung der minimalen hepatischen Enzephalopathie sowie elektroenzephalographische Aufzeichnungen durchgeführt und Parameter der Leberfunktion (Child-Pugh-Score, Cholinesterase) und der Nierenfunktion (Serumkreatinin) bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten einen vorübergehenden Anstieg von S100B im Serum einen Monat nach TIPSS-Anlage. Patienten mit einer minimalen hepatischen Enzephalopathie hatten 1-9 Monate nach TIPSS eine signifikant höhere S100B-Konzentration (Median 154,7 pg/ml) als Patienten ohne hepatische Enzephalopathie (Median 94,7 pg/ml). Unter den psychometrischen Tests korrelierte der Zahlenverbindungstest (NCT-A) am besten mit der Serumkonzentration von S100B (3 Monate post TIPSS). Pathologische EEG-Befunde waren vor TIPSS, nicht aber 1-9 Monate nach TIPSS mit erhöhten S100B-Serumkonzentrationen assoziiert.

Die S100B-Serumkonzentration korrelierte mit Parametern der Leber- und der Nierenfunktion. In der Multiplen Linearen Regressionsrechnung erwies sich unter den untersuchten Parametern der Leber- und der Nierenfunktion (CHE, Child-Pugh-Score und Serumkreatinin) lediglich die Nierenfunktion als unabhängige Einschlussgröße für die Serumkonzentration von S100B.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der klinischen Untersuchung, dass die Serumkonzentrationen von S100B vom Auftreten einer minimalen hepatischen Enzephalopathie nach TIPSS-Anlage abhängig waren und belegten die Bedeutung von S100B im Serum als einem peripheren Biomarker der minimalen hepatischen Enzephalopathie. Gleichzeitig musste die Beeinflussung von Serum-S100B durch Änderungen der Leber- und der Nierenfunktion mitberücksichtigt werden.

6 Verzeichnis der Abkürzungen

5-HIAA	5-Hydroxy-Indol-Essigsäure
A.	Arteria
Aca	automatischer klinischer Analysator
BCAA	<i>branched-chain-amino-acids</i>
BDT	Hawie - Mosaik - Test
BZ	Benzodiazepine
CHE	Cholinesterase
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
GFAP	saures Gliafaserprotein
GS	Glutaminsynthetase
HAWIE	Hamburg - Wechsler - Intelligenztest
HE	hepatische Enzephalopathie
hGH	<i>human growth hormone</i>
Max.	Maximum
MHE	minimale hepatische Enzephalopathie
MRT	Magnetresonanztomogramm
NADPH	<i>nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat</i>
NCT	Number-Connecting-Test
PBRs	periphere Benzodiazepinrezeptoren
PSE	portosystemische Enzephalopathie
TIPSS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
ZNS	zentrales Nervensystem

7 Literaturverzeichnis

Albrecht J, Jones EA (1999):

Hepatic encephalopathy: molecular mechanism underlying the clinical syndrome.
J Neurol Sci, 170 (2), 138 - 46

Allessandria C, Gaia S, Maranzo A, Venon WD, Fadda M, Rizzetto M (2004):

Application of the model for end-stage liver disease score for the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment.
Eur J Gastroenterol Hepatol Jun, 16 (6), 607 - 12

AMDP (1995):

Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde; hrsg. v. d. Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP); Band VIII; 5. neubearb. Aufl.; Verlag Hogrefe, Göttingen (u.a.) 1995

Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P (1999 a):

Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests.
Hepatology, 29, 1662–7

Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, de Tourtchaninoff M, Varghese P, Zuliani C (1999 b):

Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. Clin Neurophysiol, 110, 1334–44

APA (1996):

Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV: übersetzt nach der 4. Aufl. des diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association; dt. Bearbeitung und Einführung v. Sass H.; Red. Koordination: Houben I; Verlag Hogrefe Göttingen (u.a.) 1996-XXIV

Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saeian K (2007):

Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey.
Hepatology, 45, 833–4

Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM (2009):

Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology*, 50, 1175–83

Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB (2011):

Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 140, 478–87

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A (2010):

Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 362, 1071–81

Boyes BE, Kim SU, Lee V, Sung SC (1986):

Immunohistochemical co-localization of S-100b and the glial fibrillary acidic protein in rat brain. *Neuroscience*, 17 (3), 857-65

Böttger S (1991):

Zusammenhänge zwischen visuell-räumlichen und visuo-konstruktiven Leistungseinbußen bei Patienten mit Hirnschädigung und psychiatrischen Patienten. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 2, 3–13

Butterworth RF (1994):

Portalsystemic encephalopathy: a disorder of multiple neurotransmitter systems. *Adv Exp Med Biol*, 368, 79-88

Butterworth RF (1996):

The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Sem Liv Dis*, 16 (3), 235-244

Butterworth RF (2000):

The astrocytic (‘‘peripheral-type’’) benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portalsystemic encephalopathy. *Neurochem Int*, 36 (4-5), 411-416

Conn HO (1977):

Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in PSE. *Dig Dis*, 22, 541-550

Conn HO:

Quantifying the severity of hepatic encephalopathy; in: Hepatic encephalopathy syndromes and therapies, Kapitel 2; hrsg. : Conn HO, Bircher J; Medi-Ed Press
Bloomington, Illinois 1994, 13–26

Cooper AJ, Plum F (1987):

Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev*, 67, 440–519

Cordoba J, Gottstein J, Blei AT 1996:

Glutamine, myo-inositol, and organic brain osmolytes after portocaval anastomosis in the rat : implications for ammonia-induced brain edema. *Hepatology*, 24, 919-23

Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R (2010):

Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol*, 25, 1029–41

Donato R (1986):

S-100 proteins. *Cell Calcium*, 7 (3), 123-145

Donato R (1991):

Perspectives in S-100 protein biology. *Cell Calcium*, 12 (10), 713-726

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT (2002):

Hepatic encephalopathy -- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35, 716–21

Forster J, Delcore R, Payne KM, Siegel EL (1994):

The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the management of patients with end-stage liver disease. *J Surg* 168, 592-97

Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Shiffman ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP (1993):

Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A Comprehensive Review. *Radiographics*, 13, 1185-210

Gallai V, Alberti A, Balo S, Mazotta G, Clerici C, Gentili G, Firenze C, Morelli A (1995):

Cognitive event-related potential in hepatic encephalopathy.
Acta Neurol Scand, 91, 358–361

Gerber T, Schomerus H (2000):

Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management.
Drugs, 60 (6), 1353–1370

Gillmann A, Gerharz CD, Müssig K (2012):

Diagnostik und Therapie der hepatischen Enzephalopathie.
Dtsch Med Wochenschr, 137, 29-33

Gitlin N (1988):

Subclinical Portalsystemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 83, 8-11

Giulian D, Woodward J, Young DG, Krebs JF, Lachman LB (1988):

Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization. *J Neurosci*, 8, 2485-2490

Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. (1998):

Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*, 28, 45–9

Grünhage F, Heller J, Appenrodt B, Schmitz V, Sauerbruch T (2007)

Medikamentöse Therapie der Komplikationen der Leberzirrhose.
Internist 48, 1349-1357

Guevara M, Rodes J (2005):

Hepatorenal syndrome. *Int J Biochem Cell Biol.*, Jan 37 (1), 22-26

Heizmann CW, Cox JA (1998):

New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca²⁺-, Zn²⁺- and Cu²⁺ - binding protein family. *BioMetals*, 11 (4), 383-398

Homann J, Kuntz H-D, Deetjen W, Thilo-Körner DS, Oehler G (1993):

Die chronische Hepatische Enzephalopathie. *Med Welt*, 44, 128-134

Isobe-Harima Y, Terai S, Segawa M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I (2008):

Serum S100b (astrocyte-specific protein) is a useful marker of hepatic encephalopathy in patients with fulminant hepatitis. *Liver Int.*, 28(1), 146-7

Itzhak Y, Baker L, Norenberg MD (1993):

Characterization of the peripheral-type benzodiazepine receptor in cultured astrocytes: Evidence for multiplicity. *Glia*, 9, 211-218

Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND, Hayes PC (1995 a):

Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol* 23, 123-8

Jalan R, Gooday R, Carroll RE, Redhead DN, Elton RA, Hayes PC (1995 b):

A prospective evaluation of changes in neuropsychological and liver function tests following transjugular intrahepatic stent-shunt. *J Hepatol* 23, 697-705

Jones DB (1993):

Current Clinical Practice: Hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*, 8, 363–369

Jones EA (2000):

Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*, 4 (2), 467-485

Jones EA, Ferenci P (1994):

Hepatic encephalopathy, GABAergic neurotransmission and the benzodiazepines, in: *Hepatic encephalopathy syndromes and therapies*, Kapitel 6; hrsg.: Conn HO, Bircher J; Medi-Ed Press, Illinois 1994, 75-100

Jones EA, Yurdaydin C, Basile AS:

The GABA hypothesis- state of the art, in: Hepatic encephalopathy, Hyperammonemia, and ammonia toxicity; hrsg.: Felipe V, Grisolia S, Plenum Press, New York 1994, 89-101

Kimura T, Budka H (1986):

Glial fibrillary acidic protein and S-100 protein in human hepatic encephalopathy: Immunocytochemical demonstration of dissociation of two glia-associated proteins. Acta Neuropathol (Berl), 70 (1), 17–21

Kircheis G, Häussinger D (2012):

Hepatische Enzephalopathie. Dtsch Med Wochenschr, 137, 1582-1585

Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D (2002):

Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Hepatology, 35, 357–66

Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H (1995):

Manganese and chronic hepatic encephalopathy. Lancet 346 (8970), 270-274

Krieger S, Jauss M, Jansen O, Stiehl A, Sauer P, Geissler M, Theilmann L, Krieger D (1996):

MRI findings in chronic hepatic encephalopathy depend on portosystemic shunt: Results of a controlled prospective clinical investigation. J Hepatol, 27 (1), 121–126

Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, Plum F (1979):

The dynamics of ammonia metabolism in man. J Clin Invest, 63, 449-460

Lockwood AH, Yap EWH, Wong WH (1991):

Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. J Cerebral Blood Flow and Metab, 11, 337-341

Lockwood AH, Weissenborn K, Bokemeyer M, Tietge U, Burchert W (2002):

Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in nonalcoholic cirrhotics. Metab Brain Dis, 17, 29–40

Marshak DR, Pesce SA, Stanley LC, Griffin WS (1992):

Increased S100 beta neurotropic activity in Alzheimer`s disease temporal lobe.
Neurobiol Aging, 13 (1), 1-7

McIntyre M, Benhamou JP, Bircher J, Rodes J:

Oxford of clinical hepatology. Oxford University Press, Oxford 1991, 213-222

Meier PJ, Bansky G (1990):

Neue Möglichkeiten in der Therapie der hepatischen Enzephalopathie?
Schweiz Med Wochenschr, 120, 553-556

Michl P, Gulberg V, Bilzer M, Wiggershauser T, Reiser M, Gerbes AL (2000):

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: Effects in patient
with organic or functional renal failure. Scand J Gastroenterol Jun, 35 (6), 654–658

Morgan MY (1996): Noninvasive neuroinvestigation in liver disease.

Semin Liver Dis, 16, 293-314

Mousseau DD, Butterworth RF:

Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy.
Proc Soc Exp Biol Med, 1994, 206, 329-344

Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS (1995):

Glial Cytokines in Alzheimer`s Disease: Review and pathogenic implications.
Hum Pathol, 26 (8), 816-823

MSD Manual der Diagnostik und Therapie:

MSD Sharp & Dohme GmbH, 6. Auflage, Urban – Schwarzenberg, München, Wien,
Baltimore, 2004

Mullen KD, Gacad R (1994):

Pathogenetic mechanisms of acute hepatic encephalopathy. New Horiz, 2, 505-510

Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB, Bassett ML, Jones EA (1988):

Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy?

Lancet, 1, 457-459

Mullen KD, Gacad R, Kaminsky K, Aronson L:

Endogenous benzodiazepines may originate from the intestine, in: Ninth international symposium on ammonia: Advances in hepatic encephalopathy and metabolism in liver disease; Newcastle upon Tyne 1996, 178-189

Nolte W, Wiltfang J, Kunert H-J, Thiel A, Geese K, Peters K, Figulla HR, Hartmann H, Ramadori G (1995):

Erste klinische Erfahrungen mit TIPPS. Leber Magen Darm, 25, 264–270

Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, Figulla HR, Werner G, Hartmann H, Ramadori G (1998):

Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Patients with liver cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric and electroencephalographic investigations, Hepatology, 28 (5), 1215-1225

Norenberg MD (1996):

Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy.

Sem Liv Dis, 16 (3), 245–253

Olasmaa M, Guidotti A, Costa E, Rothstein JD, Goldman ME, Weber RJ, Paul SM (1989):

Endogenous benzodiazepines in hepatic encephalopathy. Lancet, 1, 491-492

Olasmaa M, Rothstein JD, Guidotti A (1990):

Endogenous benzodiazepine receptor ligands in human and animal hepatic encephalopathy. J Neurochem, 55, 2015-2023

Otto M, Wiltfang J, Schütz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, Gefeller O, Uhr M, Giese A, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S (1998):

Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum, Prospective case-control study. BMJ, 316, 577-582

Palmaz J, Sibbitt RR, Reuter SR, Garcia F, Tio FO (1985):

Expandable intrahepatic portokaval shunt stents: Early experience in the dog.

Am J Roentgenol, 145, 821-825

Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, Sherlock S (1957):

The electroencephalograph in liver disease. Lancet, 273 (7001):867-71

Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S (1987):

S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum:

Markers of cell damage in human central nervous system. Stroke, 18 (5), 911-918

Plauth M, Egberts EH (1993):

Was ist gesichert in der Therapie der hepatischen Enzephalopathie?

Internist (Berl), 34, 35-42

Pomier-Layrargues G, Spahr L, Fontaine S, Butterworth RF:

T1-Weighted magnetic resonance (MR) signal hyperintensity in globus pallidus of cirrhotic patients results from manganese deposition, in: Ninth international symposium on ammonia: Advances in hepatic encephalopathy and metabolism in liver disease, Newcastle upon Tyne, 1996, 251-255

Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R (2007)

Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. Hepatology, 45, 549-59

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroin MC, Williams R (1973):

Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg, 60 (8), 646-649

Quero JC, Schalm SW (1996):

Subclinical hepatic encephalopathy. Sem Liv Dis, 16 (3), 321-328

Record CO (1991):

Neurochemistry of hepatic encephalopathy. Gut, 32, 1261-1263

Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W (1989):
Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS).
Radiologe, 29, 406-411

Richter GM, Nöldge G, Roeren T, Kauffmann GW, Palmaz JC (1994):
Historische und konzeptionelle Aspekte von TIPSS. Radiologe, 34, 158–163

Roman E, Cordoba J, Torrens M, et al (2011):
Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls.
Am J Gastroenterol, 106, 476–82

Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R (2007):
Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy.
Hepatology, 45, 879–85

Rösch J, Hanafee WN, Snow H (1969):
Transjugular portal venography and radiologic portocaval shunt: an experimental study.
Radiology, 92, 1112-1114

Rössle M, Nöldge G, Haag K, Sellinger M, Ochs A, Blum U, Siegerstetter V, Deibert P,
Perarnau JM, Langer M, Gerok W (1993):
Technik, Indikationen und klinische Ergebnisse des transjugulären intrahepatischen
portosystemischen Stent-Shunts. Med Welt, 44, 439-444

Saleh A, Kamel L, Ghali A, Ismail A, El Khayat H (2007)
Serum levels of astroglial S100-beta and neuron-specific enolase in hepatic
encephalopathy patients. East Mediterr Health J., 13 (5), 1114-23

Sarin SK, Nundy S (1985):
Subclinical encephalopathy after portosystemic shunts in patients with non-cirrhotic portal
fibrosis. Liver, 5, 142–6

Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK (2001):

Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*, 16, 322–7

Schafer DF, Jones EA (1982):

Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet*, 1, 18-20

Schafer DF, Jones EA:

Hepatic encephalopathy, in: *Hepatology. A textbook of liver disease*, Band 1, Kapitel 16; hrsg.: Zakim D, Boyer TD, W. B. Saunders Company, Philadelphia 1990, 447-460

Schellinger PD, Hartmann MK, Klingmann Ch, Meinck HM (2003):

Hepatische Enzephalopathie. *Der Nervenarzt* 74 (12), 1078-1087

Schenker S, Brandy CE:

Pathogenesis of hepatic encephalopathy, in: *Hepatic Encephalopathy syndromes and therapies*. Kapitel 4, hrsg.v.: Conn HO, Bircher J, Medi-Ed Press, Illinois 1994, 43-62

Schomerus H, Hamster W (2001):

Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 16, 37–41

Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Dölle W (1981):

Latent portasystemic encephalopathy I. Nature of Cerebral Functional Defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci*, 26, 622–630

Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK (2009):

Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*, 137, 885–91

Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK (2008):

Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol*, 103, 1406–12

Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW (1984):

Proteins of the brain extracellular fluid: Evidence for release of S-100 Protein.
J Neurochem, 42 (6), 1536–1541

Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS (1997):

Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1alpha+microglia and S100beta+astrocytes with neurofibrillary tangle stages.
J Neuropathol Exp Neurol, 56, 285-90

Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK (2011):

Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). Am J Gastroenterol, 106, 307–16

Sobel RA, DeArmond SJ, Forno LS, Eng LF (1981):

Glial fibrillary acidic protein in hepatic encephalopathy. An immunohistochemical study.
J Neuropathol Exp Neurol 40, 625-32

Sonnenwald U, Therrien G, Butterworth RF (1996):

Portocaval anastomosis results in altered neuron-astrocytic metabolic trafficking of amino acids: Evidence from ¹³C-NMR Studies. J Neurochem, 67 (4), 1711-1717

Strauss GI, Christiansen M, Moller K, Clemmesen JO, Larsen FS, Knudsen GM (2001):

S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure.
Liver Transpl, 2001 Nov, 7 (11), 964-970

Szumanska G, Albrecht J (1997):

Lectin histochemistry of the rat brain following thioacetamide-induced hepatic failure.
Mol Chem Neuropathol, 32, 163-77

Tewes U (1991):

HAWIE für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Verlag Hans Huber

- Thalhammer A, Jacobi V, Schwarz W, Balzer J, Abolmaali N, Vogel TJ (2001)
Der transjuguläre portosystemische Stentshunt (TIPSS) als Intervention bei klinischen
Komplikationen der portalen Hypertonie. *Radiologe*, 41, 877-883
- Trzepacz PT, Tarter RE, Shah A, Tringali R, Faett DG, Van Thiel DH (1994)
SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy. *J
Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6, 170–5
- Van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wevers RA, Van Geel WJ, Borm GF (1992):
Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein and myelin basic protein
concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*, 38 (6), 813-816
- Waggershauser T, Müller-Schunk S, Holl J, Reiser M (2001):
TIPSS bei Patienten mit therapierefraktärer Aszites und Nierenfunktionsstörungen.
Der Radiologe, 41 (10), 891-894
- Waterloo K, Ingebrigsten T, Rommer B (1997):
Neuropsycholog function in patients with increased serum of protein S-100 after minor
head injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 139 (1), 26-32
- Weissenborn K (1994):
Diagnostik und Therapie der Portosystemischen Enzephalopathie. Schweiz,
Rundsch Med Prax, 83, 1059-1064
- Weissenborn K (2013):
Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy.
Metab Brain Dis, 28 (2), 227-9
- Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Künkel H (1990):
Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalogr Clin
Neurophysiol*, 75, 289-295

- Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, Kubicka S, Manns MP (1995):
Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis and MRI evaluation.
Metab Brain Dis, 10 (3), 219-231
- Weissenborn K, Rückert N, Hecker H, Manns MP (1998):
The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the
assessment of early hepatic encephalopathy. J of Hepatol, 28, 646-665
- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H (2001):
Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J Hepatol, 34, 768-73
- Wettstein M, Häussinger D (2003):
Hepatische Enzephalopathie-Therapie. Dtsch Med Wochenschr 128, 2658-2660
- Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Rüter E (1998):
Psychiatric aspects of portalsystemic encephalopathy. Metab Brain Dis, 13 (4), 379-389
- Wiltfang J, Nolte W, Otto M, Wildberg J, Bahn E, Figulla HR, Pralle L, Hartmann H, Rüter
E, Ramadori G (1999):
Elevated serum levels of astroglial S100b in patients with liver cirrhosis indicate early and
subclinical portalsystemic encephalopathy. Metab Brain Dis, 14 (4), 239-251
- Ytrebø LM, Nedredal GI, Korvald C, Holm Nielsen OJ, Ingebrigtsen T, Rommer B,
Aarbakke J, Revhaug A (2001):
Renal Elimination of Protein S-100beta in pigs with acute encephalopathy.
Scand J Clin Lab Invest, 61 (3), 217-225

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jens Wiltfang für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Wilhelm Nolte gilt mein ganz besonderer Dank, denn ohne dessen Hilfe hätte ich die Arbeit nicht zum Abschluss bringen können. Vielen, vielen Dank lieber Herr Prof. Dr. Nolte

Außerdem danke ich den Mitarbeiterinnen und den Mitarbeitern aus dem neurobiologischen Labor. Hier möchte ich insbesondere Herrn Dr. rer. nat. Hermann Esselmann danken.

Lebenslauf

Ich, Silke Helge Lieselotte Schumann-Binarsch, geborene Binarsch, wurde am 16. August 1974 als Tochter von Edeltraud Binarsch und Johann-Georg Binarsch in Bielefeld geboren. 1981 erfolgte die Einschulung in die Städtische Grundschule Hoberge-Uerentrup in Bielefeld. 1985 kam der Wechsel auf das Evangelische Gymnasium Werther in Werther/Westfalen und 1991 zum Gymnasium Friedrich-v.-Bodelschwingh-Schulen in Bielefeld/Bethel. 1994 endete meine Schullaufbahn hier mit dem Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife.

Zum Wintersemester 1994/95 immatrikulierte ich mich an der Georg-August-Universität zu Göttingen im Fach Humanmedizin. Seit März 1999 beschäftige ich mich mit der vorliegenden Dissertation. Ende September 2000 folgte der Umzug nach Bremen, wo ich am 16.10.2000 mein Praktisches Jahr im Zentralkrankenhaus Bremen Ost angetreten habe. Am 29.10.2001 absolvierte ich mein 3. Staatsexamen mit der Gesamtnote ``gut``. Am 30.11.2001 erhielt ich die Teilapprobation. Vom 01.02.2002 bis 31.07.2003 arbeitete ich als Ärztin im Praktikum in den Städtischen Kliniken Delmenhorst im Fachbereich Innere Medizin. Am 01.08.2003 erlangte ich meine Vollapprobation. Von Dezember 2006 bis September 2008 war ich tätig als Lehrkraft im Fachbereich Innere Medizin an der Krankenpflegeschule des Klinikums Delmenhorst. Vom 01.08.2003 bis 30.09.2008 arbeitete ich als Assistenzärztin am Klinikum Delmenhorst gGmbH im Fachbereich Innere Medizin. Am 29.11.2007 erlangte ich die Zusatzbezeichnung Notfallmedizin. Am 15.05.2008 erhielt ich die Facharztbezeichnung Innere Medizin, Schwerpunkt gesamte Innere Medizin. Vom 01.10.2008 bis 31.03.2011 bin ich im Klinikum Oldenburg als Weiterbildungsassistentin zur Erlangung der Schwerpunktbezeichnung Hämatologie/Onkologie unter der Leitung von Professor Dr. med. Claus-Henning Köhne tätig gewesen. Am 05.08.2010 erlangte ich die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Seit dem 01.04.2011 bin ich im Klinikum Oldenburg in der Abteilung Hämatologie/Onkologie unter der Leitung von Professor Dr. med. Claus-Henning Köhne als Oberärztin tätig. Am 05.07.2011 erhielt ich die Schwerpunktbezeichnung Hämatologie/Internistische Onkologie.