

# Hepatische Enzephalopathie

K. Grüngreif



## Krankheitsbild und Diagnose



### Definition der hepatischen Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) umfasst ein potenziell reversibles Syndrom von verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Symptomen, die im Verlauf von akuten und chronischen Lebererkrankungen wie z. B. der Leberzirrhose auftreten. Die HE beinhaltet psychomotorische, intellektuelle, kognitive, emotionale und feinmotorische Störungen unterschiedlicher Schwere [1].

### Ursachen und Epidemiologie

- Die HE ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose.

- Die 3 Typen der HE: akutes Leberversagen, portosystemischer Shunt ohne Hepatopathie, Leberzirrhose.

- Die Hyperammonämie nimmt eine zentrale Stellung bei der HE ein und stört die Gliazellfunktion.

#### VNR

2760809003743570016

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1350994  
Thieme-Refresher Innere Medizin  
2014; R 1 – R 16 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 1616-9654

#### Korrespondenzanschrift

Doz. Dr. med. habil. Kurt Grüngreif  
Hepatologische Schwerpunktpraxis  
im bng  
Heydeckstraße 9  
39104 Magdeburg  
E-Mail: Dr.K.Gruengreif@t-online.de

Die hepatische Enzephalopathie ist neben dem Aszites und dem hepatozellulären Karzinom eine der schwerwiegendsten **Komplikationen der Leberzirrhose**. Schätzungen zufolge leiden in Deutschland ca. 3,5–5 Mio. Menschen an einer chronischen Lebererkrankung, wovon sich ca. 1 Mio. bereits im Stadium einer Zirrhose befinden.

30–70% dieser Patienten erleiden einmal oder wiederholt eine Episode einer HE [2, 3]. Umgerechnet auf die Anzahl der Hausarztpraxen in Deutschland bedeutet dies, dass auf eine Praxis im Durchschnitt 10 Patienten mit einer manifesten oder latenten HE entfallen [3]. Die Entwicklung einer HE verschlechtert die Prognose einer Leberzirrhose deutlich. Die Überlebenschancen eines Zirrhotikers beträgt ohne Lebertransplantation nach der ersten akuten HE-Episode nach 1 Jahr 42% und nach 3 Jahren nur noch 23% [4].

Eine HE kann auch im Verlauf einer akuten fulminanten Lebererkrankung, meistens viraler oder toxischer Genese, und nach Anlage eines transjugulären, intrahepatischen, portosystemischen Shunts (TIPS) auftreten. Unter Berücksichtigung der Ätiologie können somit **3 verschiedene Typen** einer HE unterschieden werden: die HE bei akutem Leberversagen, die HE bei portosystemischem Bypass ohne Hepatopathie und die HE bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension oder portosystemischem Shunt (► **Abb. 1**) [5].

### Pathogenese und Pathophysiologie

Es besteht Einigkeit darüber, dass es sich bei der HE um eine primäre Störung der Gliazellfunktion mit sekundärer Beeinträchtigung neuronaler Funktionen handelt, die auf erhöhte Ammoniakspiegel im Blut und inflammatorische Prozesse zurückgeführt wird. Diese Störung beinhaltet u. a. eine Beeinträchtigung des zellulären Energiestoffwechsels, eine veränderte Neurotransmission mit einem Überwiegen inhibitorischer Transmitter (z. B. GABA: Gammaaminobuttersäure) und einem Abfall exzitatorischer Transmitter (z. B. Glutamat) sowie die unten dargestellte Astrozytenschwellung mit ihren Folgen. Eine zentrale Stellung in diesem Pathogenitätsgeschehen wird dem **Ammoniak** zuerkannt [6–8]. Ammoniak fällt als Abbauprodukt in Darm, Niere und Muskeln an [9]. Das aus dem Darm stammende Ammoniak entsteht auf 2 verschiedenen Wegen:

- durch bakterielle Harnstoffspaltung mittels Urease aus Spezies wie Klebsiellen und Proteus
- nicht bakteriell aus dem Glutamin-Stoffwechsel in der Dünndarmmukosa [10]

Hepatologische Schwerpunktpraxis im bng, Magdeburg

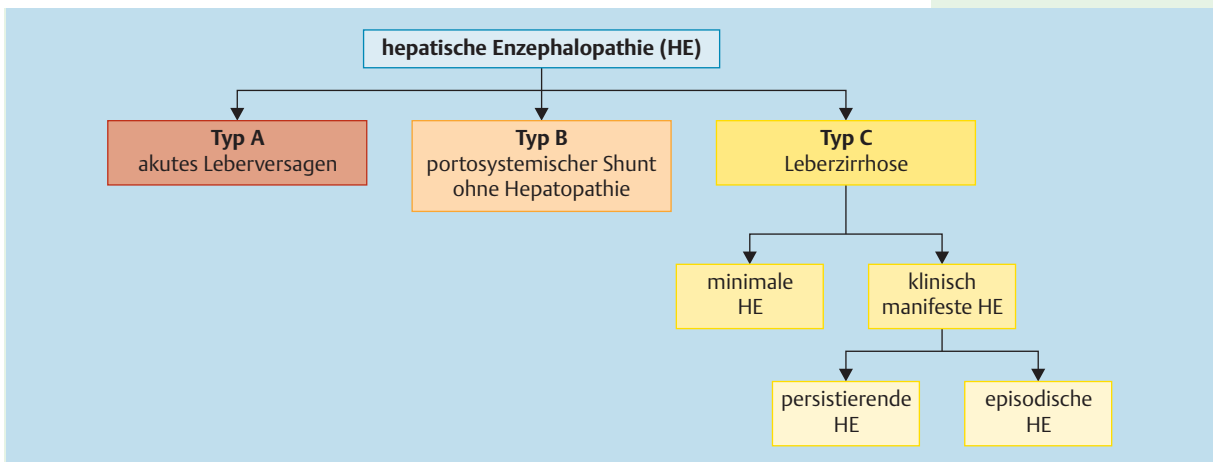


Abb. 1 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie (Quelle: [12]).

Der Hauptanteil des im Körper und Darm anfallenden Ammoniaks wird in der Leber zum einen über den Harnstoffzyklus in den periportalen und zum anderen über die Glutamin-Synthese in den perivenösen Hepatozyten sowie in der Muskulatur entgiftet [11]. Die Glutamin-Synthese findet ebenso im Gehirn statt, besonders in Astrozyten [1, 12]. Bei einer Leberzirrhose ist die Ammoniakentgiftung durch den Funktionsverlust des Leberparenchyms um bis zu 80% reduziert, außerdem wird das im Darm gebildete Ammoniak über Gefäßkollateralen (portosystemischer Shunt) an der Leber vorbeigeleitet. Es kommt zur Hyperammoniämie (☛ Abb. 2) [13]. Auch massiver Muskelverlust und eine gesteigerte renale Ammoniakbildung tragen dazu bei. Nicht zu vernachlässigen ist auch ein bei 70% der Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose nachweisbarer Zinkmangel [14]. Die an der Entgiftung beteiligten Enzyme Ornithin-Carbamyl-Transferase und die Glutamin-Synthetase sind zinkabhängig und ihre Aktivität bei Zinkmangel reduziert [15, 16].

Die Hyperammonämie führt zu einer Schwellung der Gliazellen (Astrozyten, Alzheimer Typ 2), mit nachfolgender Störung verschiedenster neuronaler Funktionen (☛ Abb. 2). Ammoniak ist ein bedeutsames metabolisches, aber auch neurotoxisches Intermediat des Stickstoffwechsels. Es kann über eine pH-Wert-Verschiebung das Membranpotenzial und damit die Neurotransmission sowie den zellulären Stoffwechsel verändern. Ammoniak führt zu einer nachhaltigen Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke [12, 17]. Es kann von Astrozyten aufgenommen und an Glutamat gebunden (Glutamin-Synthese) werden. Bei einer Hyperammonämie kommt es zur Kumulation von Glutamin in den Astrozyten. Dieses führt durch die osmotische Aktivität des Ammoniaks zum Wassereinstrom mit nachfolgendem Anschwellen der Zellen. Neben Ammoniak können Benzodiazepine, Hyponatriämie infolge von Aszites-therapie und proinflammatorische Zytokine sowie Endotoxine zur Störung der Astrozyten-Hydratation führen [1, 7]. Die Gliazellschwellung löst verschiedene Mechanismen wie die Aktivierung des NMDA-Rezeptors (NMDA = N-Methyl-D-Aspartat), die Bildung von oxidativem bzw. nitrosativem Stress, Zinkmobilisation oder Veränderungen der Genexpression aus. Darüber hinaus führt sie zu einer Veränderung der Signaltransduktion. Diese verschiedenen Mechanismen in unterschiedlicher Kombination bewirken letztlich kognitive und motorische Störungen (☛ Abb. 3) [8].

Diese Pathogenese erklärt, warum unterschiedliche Faktoren wie Blutungen, Sedativa, Alkohol, Diuretika, Infektionen und Elektrolytstörungen eine HE auslösen können [1]. Es konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Leberzirrhose, die eine HE-Episode durchgemacht haben, zu einer progressiven neurologischen Degeneration kommen kann. Die vollständige Reversibilität einer Hirnfunktionsstörung als Folge einer chronischen Lebererkrankung ist fraglich. Daher sollte frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden [1].

☛ Verschlechterte Ammoniakentgiftung bei Leberzirrhose durch Funktionsverlust des Leberparenchyms (80%), massiven Muskelverlust, gesteigerte renale Ammoniakbildung, Zinkmangel, Enzymmangel.

☛ Hyperammonämie führt zur Gliazellschwellung. Diese ist verbunden mit: Aktivierung des NMDA-Rezeptors, oxidativem/nitrosativem Stress, Zinkmobilisation, veränderter Genexpression und Signaltransduktion.



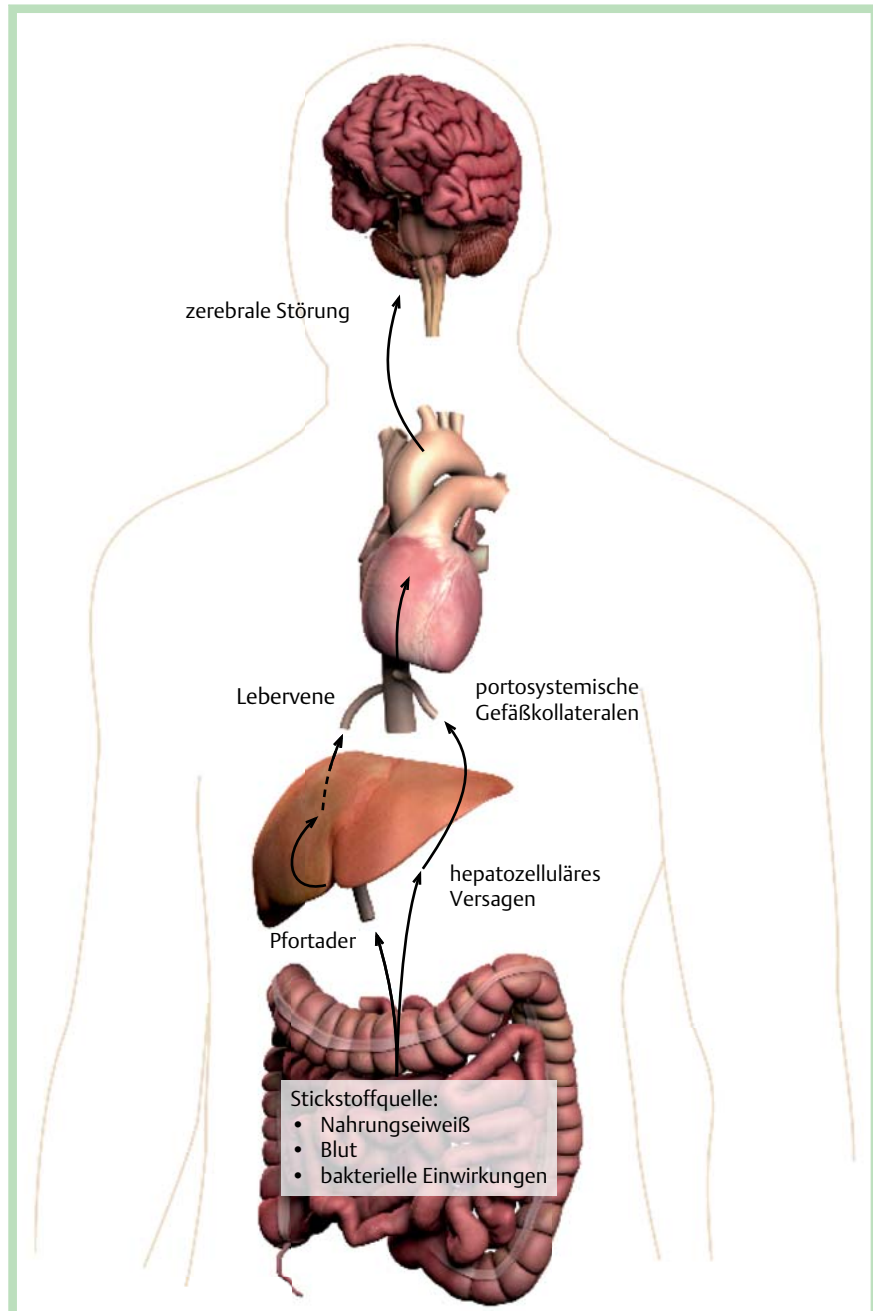
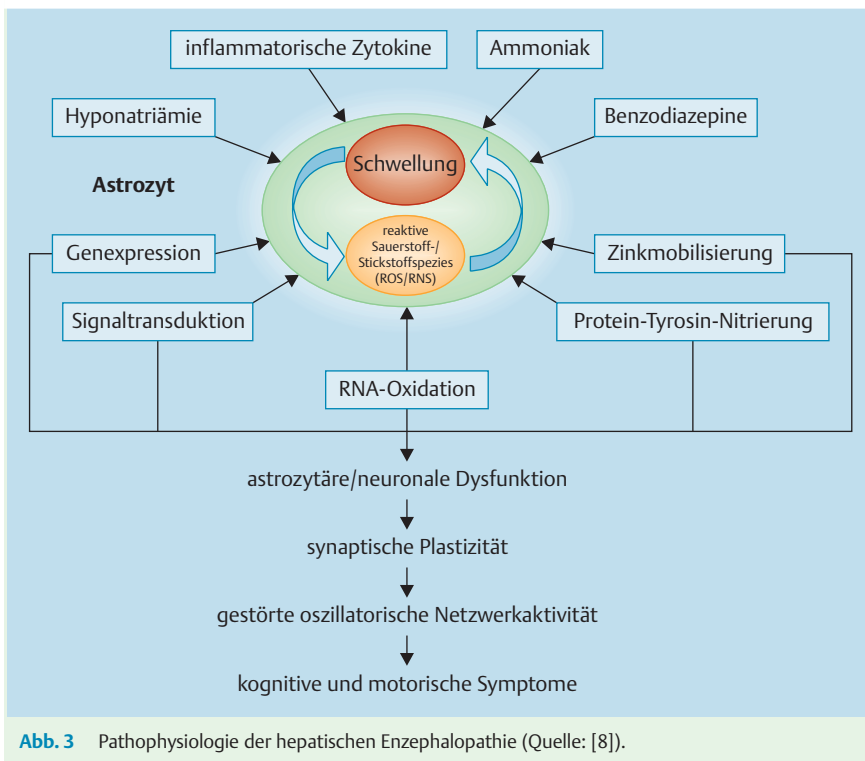


Abb. 2 Pathogenese der Hyperammoniämie (Quelle: [20]).

Tab. 1 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie nach Schweregrad, West-Haven-Kriterien (Quelle: [18]).

HE-Grad	Bewusstseinslage/Intellekt	Verhalten	neuromuskuläre Symptome
latent/minimal	klinisch weitgehend unauffällig, aber pathologische und psychometrische Tests	klinisch unauffällig, aber pathologische und psychometrische Tests	gestörte Feinmotorik
I	verminderte Konzentration und Reaktionsgeschwindigkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit (Vigilanzminderung)	Persönlichkeitsveränderungen	gestörte Feinmotorik
II	Verlangsamung, Lethargie	auffällige Persönlichkeitsveränderungen, zeitlich desorientiert	Asterixis, verwaschene Sprache
III	Desorientiertheit, Somnolenz, Stupor	bizarres Verhalten, Wahnvorstellung	Hyper- und Hyporeflexie, Asterixis, Krämpfe
IV	Koma	erloschen	Areflexie, Tonusverlust



### Diagnostische Verfahren

Bei der HE werden **minimale HE** (MHE) und **manifeste** (engl: overt) HE unterschieden (• **Abb. 1**). Im klinischen Alltag wird die Diagnose HE v.a. durch die Anamnese und die klinische Untersuchung gestellt und kann mithilfe der West-Haven-Kriterien in die Stadien 0–IV unterteilt werden (• **Tab. 1**) [18].

Stets zu beachtende Differenzialdiagnosen bei diesen unspezifischen Symptomen sind:

- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ intrazerebrale Blutungen
- ▶ Alkohol- und Drogenmissbrauch
- ▶ Delirium tremens
- ▶ Morbus Wilson, zerebrale Form
- ▶ urämisches Syndrom
- ▶ Schilddrüsenerkrankungen
- ▶ Medikamentenintoxikation
- ▶ Mineralhaushaltsstörungen, besonders Hyponatriämie
- ▶ Sepsis
- ▶ Wernicke-Korsakoff-Syndrom

Zur **Diagnostik** der MHE gibt es validierte psychometrische Testbatterien, wie z.B. der psychometrische hepatische Enzephalopathie Score (PHES), die u.a. den Zahlenverbindungstest A und B, den Zahlensymboltest und den Liniennachfahrentest miteinander kombinieren. Sie eignen sich für den Alltag in Klinik und Praxis, da sie einfach und reproduzierbar angewendet werden können. Geeignet sind auch elektrophysiologische Verfahren wie das Elektroenzephalogramm (EEG) oder die Flimmerfrequenzmessung (Critical Flicker Frequency) [19], sofern entsprechendes Gerät vorhanden ist. Zur Verlaufskontrolle der HE sowie als Hinweis für eine gestörte Feinmotorik kann eine Schriftprobe des Patienten genommen werden [3]. Die Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Serum bzw. Plasma kann Hinweise auf eine HE geben, aber auch zu Fehlinterpretationen führen. Aus eigenen Erfahrungen kann auf die Ammoniakbestimmung in den meisten Fällen verzichtet werden, zumal der Schweregrad einer HE unzureichend mit der Ammoniakkonzentration korreliert.

**Cave:** Die Blutentnahme sollte beim nüchternen Patienten morgens ohne, zumindest aber nur mit einer geringen Stauung erfolgen. Der Patient darf mind. 8 Stunden vorher nicht geraucht haben. Das Blut muss nach der Entnahme sofort zentrifugiert und tiefgefroren werden.

- Es gibt 2 Ausprägungsformen der HE: minimal und manifest. Stadieneinteilung erfolgt anhand der West-Haven-Kriterien.

- Zur Diagnostik sind geeignet: psychometrische Testbatterien, EEG oder Flimmerfrequenzmessung. Weniger geeignet: Ammoniakbestimmung im Serum bzw. Plasma.



- Die HE beeinträchtigt neurologische, muskuläre und intellektuelle Funktionen. Es kommt zu Persönlichkeitsveränderungen.

- Die Fahrtauglichkeit kann schon bei MHE eingeschränkt sein.

- Ziel der medikamentösen Therapie ist die Senkung der Ammoniakkonzentration im Blut.

- Vermieden werden sollten: erhöhte Nahrungseiweißzufuhr, GI-Blutungen, Azotämie, Diuretika, Sedativa, Tranquilizer, Analgetika, metabolische Azidose.

### Klinischer Verlauf

Die **klinischen Störungen** im Rahmen einer HE gehen sowohl mit einer Beeinträchtigung neurologischer, muskulärer bzw. intellektueller Funktionen als auch Veränderungen der Persönlichkeit einher. Die HE auf Basis einer Zirrhose (Typ C) wird in verschiedene Verlaufsformen unterteilt (☛ **Abb. 3**) [20]:

- ▶ episodische HE mit einem symptomfreien Intervall
- ▶ persistierende HE mit undulierender Symptomausbreitung
- ▶ MHE ohne nachweisbare klinische Symptomatik, aber pathologischen neuropsychometrischen Tests

Patienten mit MHE zeigen zunächst keine Auffälligkeiten im Verhalten. Mit Fortschreiten der HE tritt eine allgemeine Verlangsamung, der oft eine gesteigerte Unruhe und Agitation vorausgeht, und Konzentrationsschwäche auf. Bei den meisten Patienten findet sich ein Tremor der Finger, Hände und Zunge bis hin zu Asterixis, oft klagen sie über Ein- und Durchschlafstörungen. Eine HE schränkt die Lebensqualität Betroffener erheblich ein [2, 12].

Die Symptome der HE betreffen v. a.

- ▶ die Aufmerksamkeit
- ▶ die visuell-räumliche Wahrnehmung
- ▶ die Geschwindigkeitsverarbeitung
- ▶ psychomotorische Funktionen
- ▶ Feinmotorik, Kurzzeitgedächtnis [1, 21]

Besonders kritisch ist z. B. die Fahrtüchtigkeit von Patienten zu bewerten. In Studien konnte eine eingeschränkte **Fahrtauglichkeit** schon bei Patienten mit MHE gezeigt werden [22, 23]. Das Vorhandensein einer solchen minimalen Hirnfunktionsstörung muss nicht notwendigerweise eine allgemeine Fahruntüchtigkeit bedingen. Patienten mit Leberzirrhose sollten auf MHE/HE untersucht, über ihre Befunde informiert und über mögliche Auswirkungen, z. B. die eingeschränkte Fahrtauglichkeit, aufgeklärt werden.

### Therapieoptionen



Je nach Genese, auslösenden Faktoren, Begleiterkrankungen und Komplikationen oder in Abhängigkeit davon, ob eine akute oder episodische chronische HE bei Leberzirrhose, ein Koma oder eine MHE vorliegen, muss im Einzelfall unterschiedlich behandelt werden. Bei der medikamentösen Therapie steht die **Senkung der Ammoniakkonzentration** im Mittelpunkt. Spezifische Maßnahmen zur Beseitigung der inflammatorischen Prozesse sind vorerst noch überwiegend experimentell.

### Ausschaltung auslösender „präzipitierender“ Faktoren

Zunächst sollten die sog. auslösenden Faktoren (☛ **Tab. 2**) behandelt bzw. beseitigt werden. Auf diese Weise kann oft bereits die Manifestation oder Progression der HE verhindert werden. Erhöhte Eiweißzufuhr aus Nahrung, gastrointestinalen Blutungen oder Azotämie steigern die intestinale Ammoniakbildung. Über Transfusionen aufgrund von Blutungen kann es ebenfalls zu einem Anstieg des Ammoniaks kommen. Diuretika-, Sedativa-, Tranquilizer- bzw. Analgetikatherapie sollte kritisch evaluiert und ggf. abgesetzt werden. Thiaziddiuretika können durch Hypokaliämie, Azotämie und Hemmung der Harnstoffsynthese in der Leber sowie über eine Minderdurchblutung der Organe eine

**Tab. 2** Auslösende Faktoren einer hepatischen Enzephalopathie (Quelle: [24]).

Pathogenese	Auslöser
intestinale Ammoniakbildung ↑↑	Nahrungsprotein, gastrointestinale Blutungen, Azotämie, Obstipation
Neurodepression	Tranquilizer, Sedativa
Bindung an GABA-Rezeptoren	Tranquilizer, Sedativa
renale Ammoniakbildung ↑↑	Hypokaliämie, Diuretika
Hemmung der Harnstoffsynthese	Diuretika, Azidose
Leber- und Nierendurchblutung ↓↓	Hypovolämie
Leberfunktionen ↓	Alkohol, Hypoxie
Proteinkatabolismus	Infekte, Fieber, Operationen, Trauma
Infektanfälligkeit	Malnutrition, Alkohol, Synthesestörung (z. B. Synthese von Opsoninen)



Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion und eine HE auslösen. Metabolische Azidosen infolge von Hypovolämie, Infektionen oder Alkoholabusus sollten korrigiert werden. Sie führen zu einer Hemmung der Harnstoffsynthese [24].

Ebenso bedeutsam wie die Ausschaltung präzipitierender Faktoren ist die Behandlung von schwerwiegenden Begleiterkrankungen wie Infektionen der Harn- und Atemwege und Diabetes mellitus, aber auch von Tumorerkrankungen oder einer kardialen Globalinsuffizienz.

### Verminderung der intestinalen Ammoniakproduktion

#### Laktulose/Laktitol

Oral applizierte Laktulose und Laktitol werden im Kolon bakteriell zu Milchsäure und kurzkettigen Fettsäuren abgebaut. Die so bedingte pH-Wert-Senkung begünstigt die Umwandlung von  $\text{NH}_3$  zu schlecht resorbierbarem  $\text{NH}_4^+$  und drängt die proteolytische Darmflora zurück. Durch die Spaltung steigt die osmotische Beladung des Darms und damit die Stuhlfrequenz. So wird die Ammoniakkonzentration im Portalvenenblut reduziert [20].

Die Wirksamkeit der oralen Gabe von Laktulose konnte, obwohl seit vielen Jahren zur Basistherapie der HE gehörend, erst in den letzten Jahren durch eine große placebokontrollierte Studie für die Prävention der rekurrierenden HE (Sekundärprophylaxe) gesichert werden [25]. Die Wirksamkeit bei einer HE durch Ösophagusvarizenblutung scheint ebenfalls belegt [26]. Dagegen ist die orale Gabe von Laktulose zur Behandlung der HE bei akutem Leberversagen bisher nicht gesichert [27]. Bei der oralen Gabe von Laktulose (45–90 g/d) zur Sekundärprophylaxe der HE sollte die Dosierung so gewählt werden, dass 1–2 weiche Stühle pro Tag resultieren. Die Compliance verschiedener Patienten ist durch den süßlichen Geschmack sowie Nebenwirkungen wie Flatulenz beeinträchtigt.

Einläufe mit 20%iger Laktulose-Lösung werden häufig in der Akuttherapie eingesetzt, z. B. bei Komapatienten.

#### Orale Antibiotika

Die Wirksamkeit oraler Antibiotika wie **Neomycin**, **Vancomycin** und **Metronidazol** in der Therapie der HE sind seit Langem bekannt und nachgewiesen. Neomycin gehört neben Laktulose seit > 30 Jahren zur Standardtherapie der HE. Grundlage der Therapie ist die Verminderung Urease-bildender Bakterien im Darm und damit die Reduktion des dort gebildeten Ammoniaks, der Phenole und anderer toxischer Substrate [12]. Aufgrund der oto- und nephrotoxischen Nebenwirkungen von Neomycin, der Neurotoxizität von Metronidazol sowie möglicher Resistenzentwicklungen und bakterieller Überwucherungen bei Vancomycin, sind diese Antibiotika zur Routinebehandlung der HE nicht geeignet [28].

Weitaus verträglicher ist das auf seine gute Wirksamkeit bei der HE getestete und kaum resorbierte **Rifaximin** [29, 30]. Die Effektivität von Rifaximin in der Sekundärprävention der HE konnte in einer Studie an 299 Patienten nachgewiesen werden. Dabei fällt aber auf, dass in einer Subgruppe mit Patienten, die nicht gleichzeitig mit Laktulose versorgt wurden, Rifaximin nicht effektiv war [1, 26]. Von den 140 Patienten mit Rifaximin erhielten 128 und von den 159 Patienten mit Placebo erhielten 145 Laktulose als Basistherapie. Dieses Fehlen einer wirklichen Placebogruppe ist einer der Hauptkritikpunkte an der Studie, da somit die alleinige Effektivität von Rifaximin nicht evaluiert wurde [26]. Ob die hohen Kosten einer Rifaximin-Behandlung (4-fach höher als die von Laktulose) über einen langen Zeitraum ( $\geq 6$  Monate) eine Erstlinientherapie rechtfertigen, ist fraglich [28]. Zu bedenken sind auch die Einwände von Zullo et al. [31], wonach bei einem Patienten mit Leberzirrhose die Resorption von Rifaximin deutlich höher ist als beim Gesunden. Im Verlauf einer Langzeitgabe dieses Medikaments wurden Clostridium difficile-Kolitiden beobachtet. Darüber hinaus wurde über Elektrolytentgleisungen (Kalium, Natrium) und eine mögliche Interferenz mit der Vitamin-K-Produktion berichtet. Nach Ansicht dieser Autoren sollte, bis weitere Daten vorliegen, Rifaximin nur zurückhaltend, z. B. bei anderweitig schwierig therapierbaren Fällen, eingesetzt werden.

#### Probiotika/Synbiotika

Probiotika sollen einen günstigen Einfluss auf die Darmflora haben. Aber die Datenlage zur Wirksamkeit ist uneinheitlich. Aktuelle Untersuchungen konnten zwar eine Senkung des Ammoniaks im Vergleich zu Placebo zeigen, aber eine effektive Verbesserung klinischer Parameter fand sich nicht [32]. Aktuell können diese Substanzen nicht zur gezielten Therapie einer HE empfohlen werden.

- Schwerwiegende begleitende Erkrankungen immer mitbehandeln.

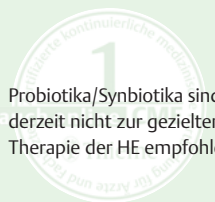
- Laktulose gehört zur Basistherapie.

- Die Wirksamkeit oraler Laktulose zur Sekundärprophylaxe und in der Therapie der HE bei Ösophagusvarizenblutung ist in Studien belegt, die Wirkung bei akuter HE ist bisher nicht gesichert.

- Orale Antibiotika sind nachgewiesen wirksam. Cave: oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen.

- Rifaximin ist zur Sekundärprävention der HE nachgewiesen wirksam.

- Probiotika/Synbiotika sind derzeit nicht zur gezielten Therapie der HE empfohlen.



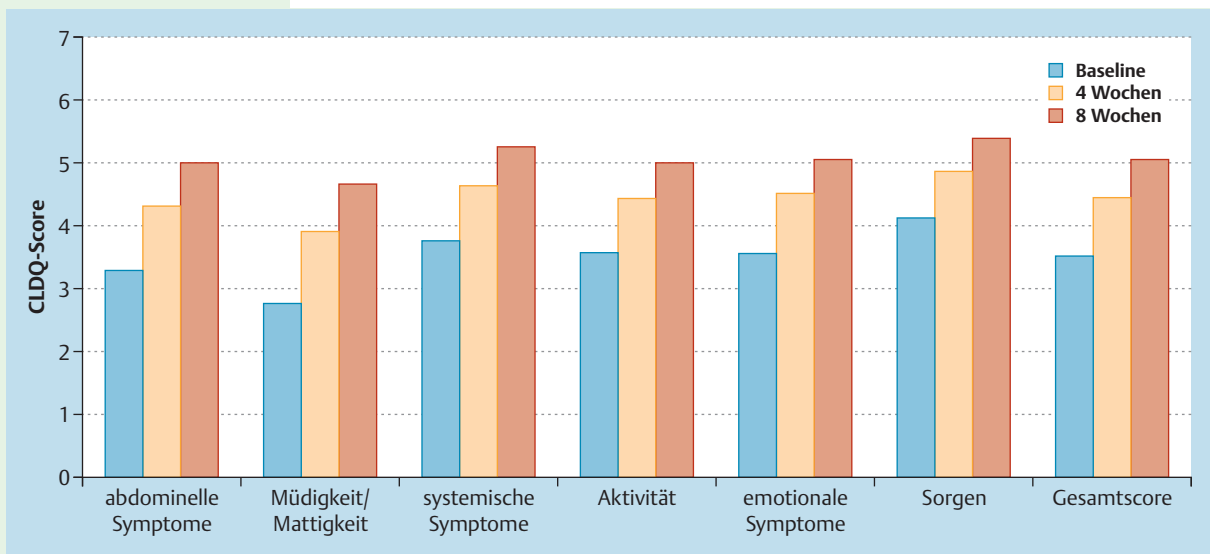


Abb. 4 Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität nach 8-wöchiger Therapie mit L-Ornithin-L-Aspartat (Quelle: [37]).

- L-Ornithin-L-Aspartat steigert über die Aktivierung des Harnstoffzyklus und eine vermehrte Glutamin-Synthese die Ammoniakentgiftung.

- Wirksamkeit und Verträglichkeit von L-Ornithin-L-Aspartat ist in Studien belegt.

- Zink steigert die Aktivität der Ornithin-Carbamoyl-Transferase im Harnstoffzyklus und der Glutamin-Synthetase. Substitution sollte schon bei Werten im unteren Normbereich erfolgen.

### Steigerung der metabolischen Ammoniakentgiftung

#### L-Ornithin-L-Aspartat

Ein weiterer therapeutischer Ansatz für die HE ist die Steigerung der gestörten Ammoniakentgiftung in der Leber. In den periportalen Hepatozyten aktiviert **L-Ornithin-L-Aspartat** den Harnstoffzyklus und steigert die Glutamin-Synthese. In den periportalen Zellen aktiviert Ornithin den Harnstoffzyklus und dient ihm gleichzeitig als Ausgangsstoff. Ammoniak wird über diesen Weg in Form von Harnstoff irreversibel entgiftet und über die Nieren ausgeschieden. Die perivenösen Hepatozyten können Aspartat zur Glutamin-Synthese nutzen. Über die Bildung von Glutamin via Glutamin-Synthetase kann so die Ammoniakentgiftung gesteigert werden [11, 33].

Mehrere kontrollierte, randomisierte, klinische Studien, Metaanalysen und nichtinterventionelle Studien belegen die hohe Evidenz der etablierten und verträglichen Therapieoption mit L-Ornithin-L-Aspartat bei Patienten mit HE (Typ C). Sowohl die orale ( $3 \times 6 \text{ g/d}$ ) [34] als auch die parenterale ( $20 \text{ g/d}$ ) Anwendung [35] führen zu einer nachgewiesenen Reduktion der Hyperammonämie sowie zu einer Verbesserung der eingeschränkten mentalen Funktion in den verschiedenen Stadien der HE. Eine aktuelle Metaanalyse bestätigt ebenfalls **Wirksamkeit und Verträglichkeit** der Therapie [36]. In einer prospektiven nichtinterventionellen Studie in der ärztlichen Praxis wurden bei repräsentativen Patienten ( $n = 191$ ) mit Leberzirrhose und HE die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von L-Ornithin-L-Aspartat untersucht. Unter Verwendung des krankheitsspezifischen Fragebogens zur Lebensqualität CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) zeigte sich eine Verbesserung aller 6 untersuchten Subskalen nach der Behandlung mit L-Ornithin-L-Aspartat (• Abb. 4) [37].

#### Zink

Die Leber ist das Hauptorgan des Zinkstoffwechsels. Ca. 70% aller Zirrhotiker weisen zumindest temporär Zinkmangelzustände auf. Die Wirksamkeit von Zink liegt in der Verbesserung der Aktivität der zinkabhängigen Ornithin-Carbamoyl-Transferase im Harnstoffzyklus und der Glutamin-Synthetase in Leber und Muskulatur und folglich einer Steigerung des metabolischen Ammoniakabbaus. Kürzlich konnten in einer placebokontrollierten Studie mit Zinksupplementierung positive Effekte auf die krankheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden [38]. Eine Zinksubstitution sollte bereits beim erstmaligen Nachweis eines im unteren Normbereich liegenden Serumzinkspiegels erfolgen.

Auch in der Aszitestherapie konnte durch eine Kombination von Zink und verzweigtkettigen Aminosäuren (VKAS) eine günstige Beeinflussung der Aszitesausschwemmung und der Ernährungssituation erzielt werden [39, 40]. Die beiden Substrate stimulieren sich gegenseitig. Zink ist ein sehr bedeutsamer Faktor in der Albumin-Synthese und Albumin das Haupttransportmedium von Zink [41]. Der Stellenwert von Zink ist aber in der Aszitestherapie bisher nicht durch prospektive Studien validiert.



### Ernährungstherapie, verzweigtkettige Aminosäuren

Im Endstadium einer Leberzirrhose mit HE, aber auch beim akuten Leberversagen findet sich häufig ein Zustand der Unter- und auch Fehlernährung (Malnutrition). Der massive Muskelverlust an Armen und Beinen im Kontrast zu dem durch Aszites geschwollenen Bauch sind klinische Zeichen dieses katabolen Zustands. Die Malnutrition ist ein entscheidender prognostischer Faktor für Patienten mit einer Leberzirrhose. Lange Zeit wurde eine Proteinrestriktion empfohlen und durchgeführt. **Cave: Heute wird dringend von einer Proteinrestriktion abgeraten!** Lediglich bei Ösophagusvarizenblutungen wird eine Restriktion bis zu 3 Tage empfohlen [42].

Es sollte aber pflanzliches Eiweiß bevorzugt werden. Je nach dem Schweregrad der HE und bei akutem Leberversagen (ALV) erfolgt eine enterale Ernährung mit polymerer Standardnahrung und nur bei Versagen die parenterale Ernährung mit Glukose, Fett, Aminosäuren, Vitaminen und Spurenelementen. Bei chronisch Leberkranken, insbesondere Zirrhosepatienten, ist die vorbestehende Eiweißkatabolie von prognostischer Bedeutung und erfordert oft den sofortigen Beginn einer Ernährungstherapie. Ziel der Ernährungstherapie bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist die ausreichende Zufuhr von Energie (30–35 kcal/kg KG/d), Eiweiß (1,5 g/kg KG/d) sowie allen Mikronährstoffen (wasserlösliche Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folsäure, fettlösliche Vitamine A, D, E und K, sowie Zink und Selen) [42, 43]. Präkomatöse und komatöse Patienten werden aufgrund gestörter Vitalreflexe (Husten, Schlucken) vorzugsweise parenteral ernährt (30 kcal/kg KG/d), die Gesamtenergie in Form von Glukose und Fett entspricht 35–50% der Kalorienzufuhr [43]. Eine adäquate Stickstoffzufuhr wird durch eine Gabe von 1 g/kg KG/d einer mit VKAS angereicherten Aminosäurenlösung erreicht. Eine langfristige parenterale Ernährung sollte vermieden und durch eine enterale Ernährung ersetzt werden. Auch bei gastrointestinaler Blutung ist vorzugsweise eine enterale Ernährung anzustreben [43]. Nach Beendigung dieser enteralen bzw. parenteralen Ernährung erfolgt eine Umstellung auf normale Kost ohne jegliche Beschränkung von Eiweiß.

Ein hoher Stellenwert in der Ernährung von chronisch Leberkranken kommt dem Einsatz oraler Gemische von VKAS (Valin, Leucin, und Isoleucin) zu. Primär wurden diese Gemische in der Therapie zum Ausgleich der Imbalance zwischen den erhöhten Spiegeln aromatischer Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin) und den erniedrigten Spiegeln der VKAS entwickelt. Dieser Wirkansatz zur Beseitigung sog. falscher Neurotransmitter hat sich nicht bestätigt. Aus heutiger Sicht bewirken VKAS v.a. eine Verbesserung des Ernährungszustands und des Stickstoffmetabolismus [42]. Darüber hinaus verbessern VKAS verschiedene Leberzellfunktionen, wie z. B. die Albumin-Synthese über eine Stimulation der intrazellulären mRNA-Expression [44, 45]. Über eine Steigerung des zerebralen Glutamat-Stoffwechsels tragen sie zu einer Verbesserung der Ammoniakentgiftung bei [46].

### Entwicklungen in der Therapie

Im Folgenden sollen einige experimentelle Therapieansätze kurz dargestellt werden.

#### Glutaminase-Inhibitoren

Der Dünndarm ist ein bedeutender Ort der Ammoniakbildung durch die Aufnahme und den Abbau von Glutamin in den Enterozyten. Die phosphataktivierte Glutaminase ist das wichtigste glutaminabbauende Enzym im Dünndarm. Nach neuesten Kenntnissen resultieren 85% der Ammoniakproduktion im Dünndarm aus der Glutaminase-Aktivität [12]. Bei Zirrhotikern ist die duodenale Glutaminase-Aktivität 4-fach höher als bei Gesunden [47]. Nicht nur diese Befunde, sondern auch genetische Varianten der Glutaminase, die zu einem gesteigerten Glutamin-Abbau mit nachfolgender Hyperammonämie führen, sind Stimulanzen zur Entwicklung von spezifischen Glutaminase-Inhibitoren [48].

#### Glutamin-Synthetase-Inhibitoren

Neueste Untersuchungen lassen vermuten, dass die Glutamat-Anhäufung mit verschiedenen schädigenden Effekten von Ammoniak assoziiert ist [49]. Eine Hemmung der Glutamin-Synthetase führt bei der HE zu einer Korrektur der Astrozytenschwellung, der mitochondrialen Dysfunktion verbunden mit Verbesserungen im zerebralen Energiestoffwechsel und letztlich zu Veränderungen in den Signalmechanismen der Glutamat-Aufnahme in den Astrozyten. Die Hemmung des schädigenden Einflusses von Glutamin auf die Mitochondrien könnte ein Ansatz für eine künftige Therapiestrategie sein [50].

• Malnutrition ist ein entscheidender prognostischer Faktor bei Leberzirrhose.

• Ziel der enteralen Ernährung ist eine ausreichende Energie- und Eiweißzufuhr, v. a. pflanzliches Eiweiß.

• VKAS verbessern den Ernährungszustand, den Stickstoffmetabolismus, verschiedene Leberzellfunktionen und den zerebralen Glutamat-Stoffwechsel.



### Antiinflammatorische Therapien

Ausgehend von der pathogenetischen Rolle von inflammatorischen Prozessen in der HE wurden antiinflammatorische Substanzen wie Indometacin oder Ibuprofen im Tierexperiment bei portokavalen Ratten getestet. Indometacin verhinderte die Entwicklung einer HE durch Hemmung eines ammoniakinduzierten Hirnödems [51], Ibuprofen verbesserte das Lernvermögen der Ratten. Der Einsatz dieser Medikamente ist aber aufgrund ihrer möglichen verschiedenen Nebenwirkungen für den Einsatz am Menschen zur Therapie der HE nicht geeignet [27].

### Fazit – Empfehlungen für die Praxis



Eine HE ist typischerweise mit einer schweren akuten oder chronischen Lebererkrankung verbunden. Sie wird in Klinik und Praxis anhand des klinischen Bildes sowie mittels psychometrischer Tests diagnostiziert und nach den West-Haven-Kriterien eingestuft. Nach der gegenwärtigen Datenlage bleibt festzustellen, dass ein einheitliches Therapie-regime für alle Patienten mit einer HE im Stadium I, II, III usw. nicht existiert. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit vom individuellen Patienten, dem Grad der HE, dem Allgemeinzustand, der Genese der Lebererkrankung und nicht zuletzt der Begleiterkrankungen erfolgen.

**Tab. 3** Übersicht über Therapiestrategien der hepatischen Enzephalopathie (Quelle: [12, 24]).

<b>1. Ausschaltung auslösender Faktoren</b>	
<b>2. Senkung der Hyperammonämie</b>	
Verminderung der Ammoniakbildung	metabolische Ammoniakentgiftung
▶ Laktulose/Laktitol	▶ L-Ornithin-L-Aspartat
▶ Einläufe mit Laktulose	▶ Zink
▶ Laktulose, Laktitol (per os)	
▶ Antibiotika	▶ verzweigtkettige Aminosäuren
▶ Neomycin, Metronidazol, Vancomycin, Rifaximin	▶ Natriumbenzoat
▶ Acarbose	
<b>3. Ernährungstherapie</b>	
Aminosäuregemische, Zink und andere Spurenelemente	
vegetables Protein (keine Restriktion)	
<b>4. neue Entwicklungen</b>	
Glutaminase-Inhibitoren	
Glutamin-Synthetase-Inhibitoren	
antiinflammatorische Therapien	

**Tab. 4** Zusammenfassung zum Stellenwert der medikamentösen HE-Therapie.

Therapie	Vor- bzw. Nachteile der Therapie
Eiweißrestriktion	▶ prinzipiell vermeiden, nur in Ausnahmefällen bei Varizenblutungen über 3 Tage
L-Ornithin-L-Aspartat	▶ evidenzbasierte Wirksamkeit ▶ gut verträglich ▶ erstattungsfähig
Laktulose (oral, Einlauf)	▶ evidenzbasierte Wirksamkeit ▶ gastrointestinale Nebenwirkungen ▶ erstattungsfähig
Antibiotika	
▶ Rifaximin	▶ nachgewiesene Wirksamkeit zur Sekundärprophylaxe bei Langzeittherapie ▶ erstattungsfähig
▶ Metronidazol, Neomycin	▶ nachgewiesene Wirksamkeit ▶ hohe Nebenwirkungsrate; Metronidazol: periphere Neuropathie, Neomycin: Ototoxizität, Niereninsuffizienz ▶ erstattungsfähig
verzweigtkettige Aminosäuren	▶ keine eindeutige Studienlage ▶ nicht erstattungsfähig
Zink	▶ Substitution bei Zinkmangel sinnvoll (häufig bei Leberzirrhose) ▶ Nebenwirkungen bei sehr hohen Zinkdosen ▶ nicht erstattungsfähig

Internationale Einigkeit besteht darüber, dass die Stabilisierung der Vitalfunktionen und die Ausschaltung präzipitierender Faktoren vorrangig und Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit für akute bzw. chronische HE verfügbar sind. Im Vordergrund steht dabei die Verminderung der Hyperammonämie. In Deutschland und anderen europäischen Ländern nehmen L-Ornithin-L-Aspartat und Laktulose die führende Rolle ein und sind über das gesamte Spektrum der HE zugelassen, während in den USA (L-Ornithin-L-Aspartat ist nicht auf dem Markt) Laktulose und Rifaximin, das zur Verminderung der Häufigkeit von Episoden einer manifesten HE zugelassen ist, gegenwärtig die am häufigsten eingesetzten Medikamente sind. Eine Übersicht zu Therapieoptionen in Deutschland geben [Tab. 3](#) und [4](#).

#### Interessenkonflikt

Referententätigkeit und Teilnahme an Studien bei Dr. Falk Pharma GmbH, Merz GmbH & Co. KGaA, Hoffmann-La Roche AG, MSD Sharp & Dohme GmbH und Janssen-Cilag GmbH.

#### Literatur

- 1 Kircheis G, Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie. Dtsch Med Wochenschr 2012; 137: 1582–1585
- 2 Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. World J Gastroenterol 2008; 14: 3609–3615
- 3 Grüngreiff K. Die hepatische Enzephalopathie bei Leberzirrhose. Verdauungskrankheiten 2003; 6: 263–268
- 4 Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999; 30: 890–895
- 5 Ferenci P. Therapy of acute and chronic hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. Z Gastroenterol 1998; 36: 909–916
- 6 Bessman SP, Bessman AN. The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. J Clin Invest 1955; 34: 622–628
- 7 Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. Lancet 2005; 365: 431–433
- 8 Häussinger D, Sies H. Hepatic encephalopathy: clinical aspects and pathogenetic concept. Arch Biochem Biophys 2013; 536: 97–100
- 9 Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. Prog Neurobiol 2010; 91: 200–219
- 10 Olde Damink SW, Deutz NE, Dejong CH et al. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. Neurochem Int 2002; 41: 177–188
- 11 Häussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. Biochem J 1990; 267: 281–290
- 12 Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. Clin Pharmacol Ther 2012; 92: 321–331
- 13 Rudman D, Galambos JT, Smith RB 3rd et al. Comparison of the effect of various amino acids upon the blood ammonia concentration of patients with liver disease. Am J Clin Nutr 1973; 26: 916–925
- 14 Grüngreiff K, Abicht K, Kluge M et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. Z Gastroenterol 1988; 26: 409–415
- 15 Rabbani P, Prasad AS. Plasma ammonia and liver ornithine transcarbamoylase activity in zinc-deficient rats. Am J Physiol 1978; 235: E203–E206
- 16 Riggio O, Merli M, Capocaccia M et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. Hepatology 1992; 16: 785–789
- 17 Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. Prog Neurobiol 2002; 67: 259–279
- 18 Conn HO. Quantifying the Severity of hepatic Encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, eds. Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies. Lansing: Medi-Ed Pr; 1994: 13–26
- 19 Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Hepatology 2002; 35: 357–366
- 20 Morgan MY, Stubbs M. Hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. CML – Gastroenterology 2010; 29: 91–104
- 21 Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 537–547
- 22 Kircheis G, Knoche A, Hilger N et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. Gastroenterology 2009; 137: 1706–1715
- 23 Wein C, Koch H, Popp B et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. Hepatology 2004; 39: 739–745
- 24 Grüngreiff K. Hepatische Enzephalopathie. Häufiger als vermutet. Hausarzt 2002; 6: 38–43
- 25 Sharma BC, Sharma P, Agrawal A et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology 2009; 137: 885–891
- 26 Sharma P, Sharma BC. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362: 2423–2424; author reply 2424–2425
- 27 Riggio O, Ridola L. Emerging drugs for hepatic encephalopathy. Expert Opin Emerg Drugs 2009; 14: 537–549
- 28 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J et al. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. Drugs 2010; 70: 1131–1148



- 29 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071–1081
- 30 Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy – a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 853–861
- 31 Zullo A, Hassan C, Ridola L et al. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 62–67
- 32 Shukla S, Shukla A, Mehboob S et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 662–671
- 33 Stoll B, McNelly S, Buscher HP et al. Functional hepatocyte heterogeneity in glutamate, aspartate and alpha-ketoglutarate uptake: a histoautoradiographical study. *Hepatology* 1991; 13: 247–253
- 34 Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28: 856–864
- 35 Kircheis G, Nilius R, Held C et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351–1360
- 36 Bai M, Yang Z, Qi X et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783–792
- 37 Ong JP, Oehler G, Krueger-Jansen C et al. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 213–220
- 38 Takuma Y, Nouso K, Makino Y et al. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1080–1090
- 39 Bianchi G, Marzocchi R, Lorusso C et al. Nutritional treatment of chronic liver failure. *Hepatol Res* 2008; 38 (Suppl. 1): S93–S101
- 40 Grüngreiff K. Branched chain amino acids (BCAAs) and zinc in treatment of ascites in cirrhosis. *Hepatol Int* 2011; 5: 345
- 41 Lu J, Stewart AJ, Sadler PJ et al. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. *Biochem Soc Trans* 2008; 36 (Pt 6): 1317–1321
- 42 Amodio P, Bemeur C, Butterworth R et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013; 58: 325–336
- 43 Plauth M. Nutrition and liver failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; 108: 391–395
- 44 Hara K, Yonezawa K, Weng QP et al. Amino acid sufficiency and mTOR regulate p70 S6 kinase and eIF-4E BP1 through a common effector mechanism. *J Biol Chem* 1998; 273: 14484–14494
- 45 Nishitani S, Takehana K. Pharmacological activities of branched-chain amino acids: augmentation of albumin synthesis in liver and improvement of glucose metabolism in skeletal muscle. *Hepatol Res* 2004; 30S: 19–24
- 46 Bak LK, Waagepetersen HS, Sørensen M et al. Role of branched chain amino acids in cerebral ammonia homeostasis related to hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 209–215
- 47 Romero-Gomez M, Jover M, Del Campo JA et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 281–288
- 48 Albrecht J. Hepatic encephalopathy in our genes? *Ann Intern Med* 2010; 153: 335–336
- 49 Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg MD. Glutamine in the pathogenesis of acute hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2012; 61: 575–580
- 50 Cooper AJ. Possible treatment of end-stage hyperammonemic encephalopathy by inhibition of glutamine synthetase. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 119–125
- 51 Ahboucha S, Jiang W, Chatauret N et al. Indomethacin improves locomotor deficit and reduces brain concentrations of neuroinhibitory steroids in rats following portacaval anastomosis. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 949–957

## Impressum des Thieme-Refreshers Innere Medizin

Thieme-Refresher Innere Medizin  
Hepatische Enzephalopathie

Autor:

Doz. Dr. med. habil. Kurt Grüngreiff  
Hepatologische Schwerpunktpraxis im BNG  
Heydeckstraße 9  
39104 Magdeburg

Konzeption und Umsetzung:

Joachim Ortleb  
Georg Thieme Verlag KG  
Klinik und Praxis  
Zertifizierte Fortbildung

Titelbild: Georg Thieme Verlag

Die CME-Beiträge der Refresher Innere Medizin wurden durch die LÄK Baden-Württemberg anerkannt. Diese Fortbildungspunkte der Landesärztekammer Baden-Württemberg werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern sowie, gemäß der Novellierung der DFP-Richtlinien vom 23. 6. 2005 (§ 26 Abs. 3), auch von den österreichischen Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Broschüre abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf dem Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

Die Realisierung dieses Thieme-Refreshers wurde von der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt am Main, finanziell unterstützt.

© 2014 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Unsere Homepage: <http://cme.thieme.de>

Printed in Germany

Satz: Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt

## CME-Fragen **Hepatische Enzephalopathie**

### 1 Welche Aussage zur hepatischen Enzephalopathie (HE) trifft zu?

- A Die HE ist eine potenziell reversible Hirnfunktionsstörung auf Basis einer Lebererkrankung.
- B Die HE tritt lediglich bei älteren Patienten auf.
- C Die HE ist durch erhöhte Leberwerte (ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT) charakterisiert.
- D Die HE geht mit einer Hirnatrophie einher.
- E Patienten mit HE sind nicht fahrtauglich.

### 2 Welche Aussage trifft *nicht* auf die Pathogenese der HE zu?

- A gastrointestinale Blutungen können eine HE auslösen.
- B Nur bei alkoholischer Zirrhose tritt eine HE auf.
- C Ammoniak wird über Harnstoffsynthese (Leber) und Glutamin-Synthese (v. a. Leber, Muskulatur) entgiftet.
- D Bei der HE kommt es zu einer Schwellung der Astrozyten (Gliaödem).
- E Ammoniak besitzt neurotoxische Wirkungen.

### 3 Welches Symptom/welcher Befund gehört *nicht* zu einer Diagnose des HE-Grad I nach West-Haven-Kriterien?

- A verminderte Konzentration
- B gestörte Feinmotorik
- C Müdigkeit
- D Persönlichkeitsveränderungen
- E ein erhöhter Blutammoniakspiegel

### 4 Welche Differenzialdiagnose der HE ist *unwahrscheinlich*?

- A intrazerebrale Blutungen
- B Coma diabeticum
- C Status uraemicus
- D Status epilepticus
- E Lungenembolie

### 5 Welcher Wirkstoff entgiftet Ammoniak über die Aktivierung der körpereigenen Entgiftungsmechanismen in der Leber?

- A Neomycin
- B L-Ornithin-L-Aspartat
- C Ibuprofen
- D Azathioprin
- E Rifaximin

### 6 Was ist *keine* empfohlene therapeutische Strategie für die HE?

- A Ausschaltung präzipitierender Faktoren
- B die Restriktion der Proteinaufnahme
- C Entgiftung des im Blut befindlichen Ammoniaks durch Steigerung der Harnstoffsynthese in der Leber (L-Ornithin-L-Aspartat)
- D Reduktion der intestinalen Ammoniakaufnahme durch Laktulose-Einläufe oder Laktulose p.o.
- E Reduktion der intestinalen Ammoniakaufnahme durch die Reduktion ureasebildender Bakterien mit Antibiotika (Neomycin, Rifaximin)

### 7 Für welchen der Wirkstoffe liegen Ergebnisse zur krankheitsbezogenen Lebensqualität aus *nicht* interventionellen Studien in der Praxis vor?

- A L-Ornithin-L-Aspartat
- B Metronidazol und Indometacin
- C verzweigt-kettige Aminosäuren und Zink
- D Rifaximin
- E Laktulose

### 8 Welche Aussage trifft *nicht* zu? Eine HE ...

- A ... kann als Komplikation einer Leberzirrhose auftreten.
- B ... kann nach einer TIPS-Anlage auftreten.
- C ... tritt nach Fahrradsturz unter Alkoholeinfluss auf.
- D ... tritt im Verlauf einer Knollenblätterpilzvergiftung auf.
- E ... tritt im Verlauf eines akuten Leberversagens auf.

### 9 Wie viele Patienten mit Leberzirrhose und HE entfallen auf eine hausärztliche Praxis im Durchschnitt?

- A mehr als 100 Patienten
- B 25 Patienten
- C weniger als 1 Patient
- D 10 Patienten
- E 5 Patienten

### 10 Welche Aussage trifft *nicht* auf die Therapie der HE zu?

- A Es sind keine Therapien für HE verfügbar, die erstattungsfähig sind.
- B Es stehen evidenzbasierte Therapien (Laktulose, L-Ornithin-L-Aspartat) für die HE zur Verfügung, die erstattet werden.
- C Antibiotika (Neomycin, Rifaximin) sind eine medikamentöse Therapieoption der HE.
- D Bei HE müssen Begleiterkrankungen unbedingt mitbehandelt werden.
- E Bei einem akuten Leberversagen mit HE kann eine Dialysetherapie lebensrettend sein.

**A** Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ | Ort:

Anschrift:

 privat dienstlich

EFN-Nummer:

Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen):

Ich bin tätig als:

 Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt niedergelassener Arzt Sonstiges:**B** LernerfolgskontrolleEine Antwort pro Frage  
ankreuzen

1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E

6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

**C** Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne Hilfe durchgeführt habe

Ort | Datum:

Unterschrift:

**D** Zertifizierungsfeld**Ihr Ergebnis**Sie haben  von 10 Fragen richtig beantwortet.

Sie haben

 bestanden und 1 CME-Punkt erworben. nicht bestanden

Stuttgart, den

Datum

Stempel/Unterschrift

**> Bitte unbedingt Rückseite  
ausfüllen!**

**E** Fragen zur Zertifizierung

Eine Antwort pro Frage.  
Bitte unbedingt ausfüllen  
bzw. ankreuzen, da die  
Evaluation sonst unvoll-  
ständig ist!

**Didaktisch-methodische Evaluation****1** Das Fortbildungsthema kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor**2** Für das Fortbildungsthema habe ich eine feste Gesamtstrategie noch offene Einzelprobleme:  keine Strategie**3** Bezüglich des Fortbildungsthemas fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert:  habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie erarbeiten können**4** Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas nicht erwähnt? ja, nämlich  nein zu knapp behandelt? ja, nämlich  nein überbewertet? ja, nämlich  nein**5** Verständlichkeit des Beitrags Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nichtspezialisten verständlich**6** Beantwortung der Fragen Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrags allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten**7** Die Aussagen des Beitrags benötigen eine ausführlichere Darstellung zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend**8** Wie viel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrags und die Bearbeitung des Quiz benötigt?

Einsendeschluss  
24.02.2015  
VNR 2760809003743570016

Nehmen Sie online teil bei <http://cme.thieme.de> oder senden Sie den vollständigen Antwortbogen  
zusammen mit einem an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den  
**Georg Thieme Verlag KG, Stichwort „CME“, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart**