

# SEMINAR

## Hepatische Enzephalopathie

# Komplexe neuropsychiatrische Störung bei Leberpatienten

W. Scheppach

**Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine reversible neuropsychiatrische Störung, die als Komplikation einer chronischen oder akuten Lebererkrankung auftritt. Bei der Suche nach Auslösern sollten Infektionen und Magen-Darm-Blutungen im Vordergrund stehen. Diese bizarre Krankheit schränkt die Lebensqualität massiv ein und muss daher umfassend angegangen werden.**

— Ursächlich im Vordergrund steht die Leberzirrhose als chronische Störung mit oftmals fluktuierenden HE-Episoden. Genannt, aber nicht weiter ausgeführt, seien die HE-Varianten bei akutem Leberversagen und portosystemischem Shunt. Die biochemischen und physiologischen Aspekte dieses bizarren Krankheitsbildes werden bei Häussinger et al. behandelt [1].

Eine Graduierung der HE wurde nach den West-Haven-Kriterien vorgenommen (Tab. 1) [2]. Pathophysiologische Teilaspekte der Gehirnleistungsstörung sind Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke, aberrierende Neurotransmitter, eine gesteigerte zerebrale Glutaminsynthese und proinflammato-

rische Zytokine. Eine Triggerfunktion haben mutmaßlich Ammoniak und andere Stickstoffmetaboliten, die bei verminderter hepatischer Klärfunktion bzw. infolge von Umgehungskreisläufen aus dem Darm in die systemische Zirkulation eingeschwemmt werden. Letzterer Aspekt bildet einen Angriffspunkt für therapeutische Ansätze.

### Auslöser

Bei Auftreten oder Verschlechterung einer HE sollte zügig nach auslösenden Faktoren gefahndet werden. Im Vordergrund stehen (meist bakterielle) Infektionen, z. B. Pneumonie, Harnwegsinfekt oder spontane bakterielle Peritonitis. Letztere kann oligosymptomatisch



Prof. Dr. med.  
**Wolfgang Scheppach**  
Stiftung Juliusospital  
Würzburg

**MMW-Fortbildungsinitiative:**  
Gastroenterologie für den Hausarzt  
Regelmäßiger Sonderteil der  
MMW-Fortschritte der Medizin.



**Herausgeber:**  
Gesellschaft für Gastroenterologie  
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar  
Tel.: 089/3265-3672  
E-Mail: info@gfgb.org  
Internet: www.gfgb.org

**Redaktion:**  
Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg  
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München  
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen  
Prof. Dr. med. H. S. Fießl, München

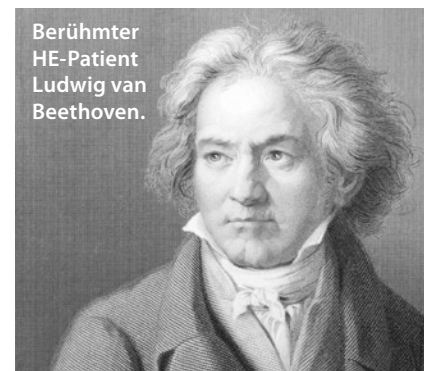
verlaufen, weshalb eine diagnostische Aszitespunktion mit Bestimmung der Zahl neutrophiler Granulozyten (weniger präzise: Leukozyten) und die Anlage von Asziteskulturen anzuraten ist.

Häufig wird eine HE auch durch gastrointestinale Blutungen getriggert, wobei nur in der Hälfte der Fälle Ösophagusvarizen als Blutungsquelle identifiziert werden. In das Darmlumen getretenes Blut setzt große Mengen von Hämoglobin frei, welches verdaut wird und zur Bildung von Ammoniak und anderen Stickstoffmetaboliten führt. Abführende Maßnahmen (Einläufe, im Extremfall eine orthograde Darmlavage) können dabei selbst im Komastadium den leberkranken Patienten aufwachen

Tab. 1 **Schweregrade der HE nach den West-Haven-Kriterien**

0	Keine Störung (latente HE)
1	Geringe Bewusstseinstörung, Euphorie oder Ängstlichkeit, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Müdigkeit, Rechenschwäche (Addition)
2	Lethargie oder Apathie, geringfügige zeitliche oder örtliche Desorientiertheit, geringfügige Persönlichkeitsveränderungen, inadäquates Verhalten, Rechenschwäche (Subtraktion)
3	Somnolenz (abnorme Schläfrigkeit) bis Semistupor (Starrezustand bei Bewusstsein), Reaktion auf verbale Reize, Verwirrtheit, starke Desorientiertheit
4	Koma (keine Reaktion auf verbale Reize oder Schmerzreize)

Mod. n. [2]



Berühmter HE-Patient Ludwig van Beethoven.

© Soubrette / iStock

lassen. Weniger häufige Auslöser sind eine Hyponatriämie, eine Dehydrierung, eine exzessive Proteinaufnahme oder eine Obstipation. Auch Medikamente wie Diuretika, Benzodiazepine, Opiate u. a. können eine HE auslösen.

### Prognostische Bedeutung

Das Auftreten einer ersten HE-Episode ist für den weiteren Krankheitsverlauf prognostisch bedeutsam. So betrug nach einer Untersuchung von Jepsen et al. [3] die Einjahresmortalität bei enzephalopathischen Patienten mit Leberzirrhose 67% im Vergleich zu 17% ohne zirrrosentypische Komplikationen. Ist eine Lebertransplantation avisiert, sollte sie zügig angegangen werden, da die HE als Indikator einer fortgeschrittenen Grunderkrankung zu werten ist.

### Diagnostik

Unter dem Zeitdruck des Praxisalltags begnügt sich der behandelnde Arzt meist mit einem allgemeinen Eindruck von Bewusstsein, Verhalten, intellektueller Leistungsfähigkeit und neurologischem Befund des leberkranken Patienten. Bei erhaltener Fassade kann jedoch die flüchtige subjektive Wahrnehmung die tatsächliche Leistungseinschränkung unterschätzen. Bereits die Schriftprobe ist ein Schritt in Richtung auf eine Objektivierung der HE. Den derzeitigen Goldstandard stellen psychometrische Tests dar, z. B. der Zahlenverbindungstest oder der Liniennachfahrttest [4]. Der hiermit verbundene Zeitaufwand soll nicht gelegnet werden.

Gut reproduzierbar und nicht von Lerneffekten überlagert ist die Flimmerfrequenzanalyse, die allerdings einen hohen apparativen Aufwand bedeutet. Die venöse Ammoniakkonzentration spielt in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle, weil sie mit dem HE-Grad nicht korreliert und keine prognostische Aussage über den Krankheitsverlauf zulässt [2]. Außerdem stellt eine valide Bestimmung sehr hohe Anforderungen an die Präanalytik (Blutabnahme aus nicht gestauter Vene, sofortiges Abzentrifugieren der zellulären Blutbestandteile), was im klinischen Alltag in der Regel nicht realisierbar ist.



© BankgPhotos / iStock

Bei der Diagnose der HE kann der Liniennachfahrttest eingesetzt werden.

### Therapie

Die erste Frage gilt der HE-auslösenden Ursache. Liegt eine bakterielle Infektion vor? Bestehen Anhaltspunkte für eine gastrointestinale Blutung? Könnten z. B. Diuretika überdosiert sein oder gar zu einer Elektrolytstörung geführt haben? Erst im zweiten Schritt wird der Einsatz von Pharmaka diskutiert.

**Disaccharide** · Eine Laktulose, ein synthetisches Disaccharid aus Fruktose und D-Galaktose, ist seit seiner Einführung [5] zum klinischen Standard der HE-Therapie geworden. Autoren einer Metaanalyse kamen zwar im Jahr 2004 zu der Bewertung, dass es „derzeit weder einen Grund gäbe, die Behandlung der HE mit Laktulose zu empfehlen noch sie abzulehnen“ [6]. Angesichts plausibler Wirkmechanismen im Kolon, der pharmakologischen Unbedenklichkeit und positiver kontrollierter Studien sollte dennoch an der Substanz festgehalten werden. Die individuelle Dosierung orientiert sich an der Stuhlfrequenz und -konsistenz [7].

Alternativ kann der Zuckeralkohol Laktitol verwendet werden. Auch Laktulose, ein Disaccharid aus D-Glukose und D-Galaktose, ist beim Vorliegen einer Laktoseintoleranz wirksam und wird bei der HE-Therapie in der Dritten Welt genutzt. Die Induktion einer Stärkemalab-

sorption durch Acarbose [8] wäre eine weitere Option, allerdings ohne erkennbare Vorteile gegenüber Laktulose.

**Verzweigt-kettige Aminosäuren** · Bei Patienten mit Leberzirrhose besteht eine Imbalance im Serum zwischen zu viel aromatischen und zu wenig verzweigt-kettigen Aminosäuren (VKAS). Parenterale Aminosäurelösungen mit einem erhöhten Anteil an Valin, Leucin und Isoleucin wurden daher für die Behandlung des Coma hepaticum eingesetzt. Dabei ließ sich kein eindeutiger Behandlungsvorteil gegenüber einer konventionellen Aminosäurelösung herausarbeiten.

Die oralen Darreichungen in Form von Granulaten haben sich aus Gründen der umstrittenen fachlichen Bewertung und der geringen geschmacklichen Akzeptanz gleichfalls nicht durchgesetzt. Einer aktuelle Cochrane-Übersicht kommt zu dem Schluss, dass VKAS bei der HE einen gewissen Benefit aufweisen, dieser aber im direkten Studienvergleich mit anderen Substanzen überprüft werden sollte [9].

**L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)** · Dieses Salz aus zwei Aminosäuren enthält Intermediate des Harnstoffzyklus, dessen Durchsatz es erhöht. Somit wird vermehrt Ammoniak ausgeschieden. LOLA verbessert die overte und minimale HE

im Vergleich zu Placebo signifikant. Es ist in parenteraler und oraler Form verfügbar. Sowohl die tägliche Infusion über sieben Tage als auch die orale Gabe als Granulat senken die Ammoniakkonzentration im Serum und verbessern signifikant die HE [10,11].

Somit hat LOLA einen Stellenwert in der Behandlung der chronischen HE bei Patienten mit Leberzirrhose. Obwohl der Wirkstoff seit Jahrzehnten auf dem Markt ist, bestehen Unklarheiten bezüglich seiner Stellung im therapeutischen Gesamtkonzept. Auch konnte kein Unterschied beim harten Endpunkt „Mortalität“ nachgewiesen werden [12].

**Schwer resorbierbare Antibiotika** · Die oral applizierten und luminal wirkenden Antibiotika Neomycin und Paromomycin waren jahrzehntelang der Goldstandard in der kurzfristigen Behandlung schwerer HE-Episoden. Therapieziel war die Reduktion von Ammoniak-produzierenden intestinalen Bakterien. Obwohl diese Antibiotika kaum resorbiert wurden, bestand doch die Gefahr von Oto- und Nephrotoxizität. Oftmals wurden sie – ohne Evidenz – mit Laktulose kombiniert.

2013 wurde das gut verträgliche und auf seine Wirkung bei HE suffizient getestete Antibiotikum Rifaximin zugelassen [13]. Es ist gegen aerobe und anaerobe Darmbakterien breit wirksam und

wird nach oraler Gabe praktisch nicht resorbiert. Es reduziert die Endotoxämie und führt wahrscheinlich auf diesem Weg zu einer verbesserten portalen und renalen Hämodynamik [14].

Überzeugend sind die kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten: In der kurzfristigen Therapie der akut aufgetretenen overten HE war eine Kombination aus Rifaximin und Laktulose wirksamer als Laktulose allein [15]. Im Einsatz über sechs Monate verringerte Rifaximin den Durchbruch von HE-Episoden besser als Placebo [16]. Diese Remission hielt auch während eines Beobachtungszeitraums von 24 Monaten an [17]. Die langfristige Gabe von Rifaximin verringerte die Häufigkeit von zirrhosetypischen Komplikationen, was bezüglich des Überlebens prognoserelevant war [18].

**Pro-, Prä- und Symbiotika** · Es liegt nahe, über eine Modulation der Darmflora die Ammoniakproduktion und somit die HE beeinflussen zu wollen. Ansatzpunkte sind Probiotika (apathogene Bakterienstämme mit potenziell positiven gesundheitlichen Wirkungen), Präbiotika (v.a. Saccharide mit Wirkungen auf die residente Darmflora) oder Kombinationen aus beiden, sogenannte Symbiotika.

Durch Gabe des probiotischen Gemisches VSL#3 über drei Monate konnten HE-Rezidive wirksamer unterdrückt werden als unter Kontrollbedingungen [19]. Gleichwohl ist die Datenlage für eine generelle Empfehlung zugunsten von Prä-, Pro- oder Symbiotika bei HE derzeit noch unzureichend.

### Ernährung

Die Einschränkung der oralen Eiweißzufuhr war jahrzehntelang als Mittel akzeptiert, die intestinale Bildung von Ammoniak zu drosseln und so einen präzipitierenden Faktor der HE zu beeinflussen. Problematisch war die Beibehaltung einer eiweißarmen Kost in Erholungsphasen der HE, weil hierdurch die für die Leberzirrhose typische Kata-

bolie mit Abbau der Skelettmuskulatur verstärkt wurde. Eine Studie von 2004 legt nahe, dass Patienten mit episodischer HE eine Kost mit normalem Eiweißgehalt erhalten können und dass dies keine negativen Auswirkungen auf den Verlauf der HE hat [20].

Auf eine Proteinrestriktion sollte in allen Krankheitsphasen der Leberzirrhose verzichtet werden.

### Beeinflussung der Fahrtauglichkeit

HE-Episoden vermindern die Lebensqualität des leberkranken Patienten erheblich. So ist auch die Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu steuern, oftmals deutlich eingeschränkt: Nach einer Untersuchung von Kircheis et al. [21] waren nur 39% der Patienten mit overter HE fahrtauglich (verglichen mit 87% der lebergesunden Kontrollpersonen).

Der betreuende Hausarzt steht hier in der Verpflichtung gegenüber der Allgemeinheit, den Patienten auf das erhöhte Unfallrisiko hinzuweisen und ggf. auf eine verkehrsgutachterliche Abklärung zu drängen. Die Aufklärungsgespräche sind oftmals psychologisch schwierig, weil die Patienten mit HE ihre Fahrtüchtigkeit regelhaft überschätzen. Dabei definiert nicht die HE per se die Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit, sondern die individuelle Situation des Patienten angesichts eines reversiblen Krankheitsbildes. ■

*Reduktion der Proteinzufuhr gilt heute als obsolet.*

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie ist eine ernste Komplikation von akuten oder (häufiger) chronischen Leberleiden.
2. Es sollte gezielt nach auslösenden Ursachen wie Infektionen oder Magen-Darm-Blutungen gesucht werden.
3. Bei der medikamentösen Therapie steht die Kombination aus Laktulose und Rifaximin im Vordergrund. Von einer diätetischen Proteinrestriktion wird angesichts der ohnehin katabolen Stoffwechsellage abgeraten.
4. Eine geplante Lebertransplantation sollte angesichts einer HE-Episode stringenter weiterverfolgt werden.

→ Literatur: [springermedizin.de/mmw](http://springermedizin.de/mmw)

→ Title and Keywords: Hepatic encephalopathy – complex neuropsychiatric disorder in liver disease

*Hepatic encephalopathy / liver cirrhosis / ammonia / lactulose / rifaximin / L-ornithine-L-aspartate / nutrition*

→ Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Wolfgang Scheppach  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie / Rheumatologie, Juliuspital Würzburg,  
Juliuspromenade 19, D-97070 Würzburg  
E-Mail: [gastroenterologie@juliuspital.de](mailto:gastroenterologie@juliuspital.de)