



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Beziehungen zwischen konventionellen hepatologischen Parametern, Plasma-Aminosäuren, Kynurenin und hepatischer Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose. Eine Hauptkomponentenanalyse.**

Autor: Gunter Greulich  
Einrichtung: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. E. Holm

Für die Entstehung der hepatischen Enzephalopathie (HE) werden grundsätzlich eine Leberparenchymschädigung und portosystemische Umgehungskreisläufe verantwortlich gemacht. Es ist aber zumindest für Patienten mit Leberzirrhose nicht genügend geklärt, welches pathogene-tische Gewicht diesen Basisbedingungen der HE jeweils zukommt. Deshalb wurden in der vor-liegenden Dissertation bei Zirrhosekranken biochemische Indikatoren des Leberversagens einerseits und des Shuntvolumens andererseits simultan erfaßt, die Mittelwerte der betreffen- den Parameter den Stadien der HE zugeordnet und Kovariationen der biochemischen Werte untereinander, wie auch mit dem mentalen Zustand faktorenanalytisch dargestellt.

Die Daten stammen von 66 Patienten mit Leberzirrhose und 15 metabolisch gesunden Ver-gleichspersonen. Nach Child-Pugh ließen sich 5 Patienten dem Stadium A, 25 dem Stadium B und 36 dem Stadium C zuordnen. Das Bilirubin variierte von 0,4 bis 41 mg/dl, der Quick-Wert von 9 bis 100%, das Albumin von 11 bis 43 g/l und das venöse Plasmaammoniak von 45 bis 359 µg/dl. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mußten die Patienten mit mindestens zwei von den vier aufgeführten Parametern bestimmte Grenzwerte unter- bzw. überschreiten. Es wurden vier Kollektive gebildet. Die gesunden Kontrollen repräsentierten die Gruppe A, während die Zirrhosepatienten entsprechend den klinischen Schweregraden der HE den Grup- pen B (keine HE, n = 37), C (HE-Stadien 1 und 2, n = 21) und D (HE-Stadien 3 und 4, n = 8) zugeteilt wurden. Parameter der Untersuchungen waren konventionelle klinisch-chemische Größen, das Plasmaammoniak (enzymatische Analyse), die Plasmaaminosäuren (Säulen- chromatographie) einschließlich Tryptophan (HPLC), Kynurenin (HPLC) und die freien Fett- säuren (enzymatische Bestimmung). Die Irrtumswahrscheinlichkeiten für Unterschiede zwischen den Kollektiven ergaben sich aus dem U-Test. In die Faktorenanalyse (Hauptachsen- methode, Varimax-Rotation) wurden folgende Variable einbezogen: HE-Stadium, Bilirubin, Quick-Wert, Albumin, Methionin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, die verzweigt-kettigen Aminosäuren (VAS), Kynurenin, Ammoniak und die Summe der freien Fettsäuren.

Unter den Plasmaaminosäuren zeigte besonders Methionin eine ziemlich enge Beziehung zum Ausmaß der Enzephalopathie. Gemeinsam war den Aminosäuren Methionin, Phenylalanin und Tyrosin, daß sie zwischen den Gruppen B und C keine wesentlichen Unterschiede zeigten, dann aber in der Gruppe D extrem pathologische Werte erreichten. Dagegen war die Konzen- tration des Gesamt-Tryptophans in keinem der drei Patientenkollektive gegenüber den Kon- trollen signifikant verändert. Die VAS erwiesen sich in den Gruppen B und C als erheblich vermindert, in der Gruppe D aber nicht. Neben Bilirubin war Kynurenin die einzige Substanz, die bei den Zirrhosekranken ohne HE nur gering erhöhte und bei allen Patienten mit HE - ungeachtet des Schweregrades - stark erhöhte Spiegel zeigte. Die Spiegel der freien Fettsäuren nahmen von der Gruppe A bis zur Gruppe D kontinuierlich zu.

In der Korrelationsmatrix unterschieden sich 43 von den 91 Koeffizienten signifikant von Null ( $p < 0,05$ ). Entsprechend den Eigenwerten dieser Matrix wurden fünf Faktoren extrahiert, die zusammen 78,8 % der Gesamtvarianz reproduzierten. In der Dimension des ersten Faktors sammelten sich (mit Gewichtszahlen über  $\pm 60$ ) die HE-Stadien, das Bilirubin, der Quick-Wert, sowie die Aminosäuren

Methionin, Phenylalanin und Tyrosin. Der zweite Faktor repräsentierte die VAS, der dritte Albumin und Tryptophan und der vierte lediglich das Plasmaammoniak. Dem fünften Faktor schließlich ordneten sich - mit gegensinnigen Vorzeichen der Ladungen - Kynurenin und die freien Fettsäuren zu.

Aus der Diskussion sei hervorgehoben, daß sich die Verminderung der VAS, wie sie in den Patientenkollektiven B und C bestand, im Kollektiv D offenbar deshalb nicht mehr nachweisen ließ, weil hier die Auswirkung des Leberumgehungskreislaufes durch den Einfluß der Leberschädigung antagonisiert wurde. Dem Faktorenmuster war in erster Linie zu entnehmen, daß die Stadien der HE in enger Beziehung zu den Parametern der Leberfunktion stehen, aber nicht mit den Spiegeln der VAS kovariieren, die bekanntlich durch Leberumgehungskreisläufe gesenkt werden. Die Unabhängigkeit der HE-Stadien von den Konzentrationen des venösen (!) Plasmaammoniaks, des Tryptophans und des Kynurenins schließt relevante neurotrope Effekte des Ammoniaks und von Tryptophanderivaten nicht aus; die betreffenden Effekte dürften aber im Allgemeinen eine Leberinsuffizienz voraussetzen. Insgesamt macht das Faktorenmuster deutlich, daß die häufig benutzte Bezeichnung "portosystemische Enzephalopathie" zumindest teilweise eine irreführender Terminus ist.