

# **Diplomarbeit**

## **Die diastolische Dysfunktion und ihr Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit bei PatientInnen mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades**

eingereicht von

**Teresa Sassmann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**klinischen Abteilung für Pulmonologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. Gabor Kovacs**

und

**Dr. med. univ. Philipp Douschan**

Graz, den 13.05.2019

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, den 13.05.2019*

*Teresa Sassmann eh.*

## Danksagungen

Meinem Hauptbetreuer, Priv.-Doz. Dr. Gabor Kovacs, möchte ich herzlich danken für die großartige Möglichkeit, meine Diplomarbeit unter seiner kompetenten und professionellen Anleitung zu verfassen. Durch ihn war es mir möglich nicht nur einen Einblick in das große Feld der klinischen Forschung zu bekommen, sondern Teil eines renommierten Forschungsteams zu werden. Vielen Dank für deine stetige Unterstützung!

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem Zweitbetreuer, Dr. med. univ. Philipp Douschan aussprechen, der mich im gesamten Verlauf meiner Diplomarbeit mit enormer fachlicher Kompetenz und großem Engagement unterstützt hat. Geduldig bot er mir Hilfestellung, wenn ich nicht vorankam. Philipp ermöglichte es mir, meine Ergebnisse am internationalen Kongress der European Respiratory Society zu präsentieren; für mich der Höhepunkt einer guten und vertrauensvollen Zusammenarbeit. Vielen Dank für deine viele Zeit, deine Motivation und deinen Zuspruch.

Ferner möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Horst Olschewski, Leiter der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz, für die große Gelegenheit diese Diplomarbeit unter seiner Leitung zu verfassen, bedanken.

Ich danke auch Priv.-Doz. Dr. Grazyna Kwapiszewska-Marsh, Leiterin des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Lungengefäßforschung in Graz, für die große Chance, Teil ihres Forschungsteams sein zu dürfen, Alexander Avian für die kompetente Hilfe bei statistischen Fragen und Daniela Kleinschek für die Bereitstellung von Bildmaterial. Mein Dank richtet sich auch an Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner, für die Bereitstellung von Bildmaterial.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, meinem Vater Andreas und meiner Mutter Bärbel für eure unentwegte Unterstützung, eure Liebe, eure Motivation und euren Glauben an mich. Ohne euch wäre mein Medizinstudium nicht möglich gewesen. Auch meinem Bruder Julian und meiner Großmutter Helga, die ihr meinen Werdegang mit großer Begeisterung verfolgt habt, möchte meinen herzlichen Dank aussprechen. Meiner Familie möchte ich diese Arbeit widmen. Ich danke all meinen Freunden und im Besonderen Anja, Wiebke und Elli für eure langjährige, treue Freundschaft. Bei dir, lieber Tristan möchte ich mich ganz herzlich bedanken, für deine unentwegte, selbstlose Begleitung, deinen liebevollen Rückhalt und deine stetige Unterstützung seit dem ersten Tag meines Studiums.

## Zusammenfassung

Grundlagen und Ziele: Grundlagen und Ziele: PatientInnen mit Leberzirrhose können eine zirrhotische Kardiomyopathie mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion (LVDD) entwickeln. Die Prävalenz der LVDD und ob diese die kardio-pulmonale Belastbarkeit dieser PatientInnen einschränkt ist unklar. Unter der Annahme, dass die LVDD eine häufige Entität bei LeberzirrhotikerInnen darstellt und deren aerobe Leistungskapazität negativ beeinflusst, ist es das Ziel dieser Arbeit, neben der Prävalenz, den Einfluss der isolierten LVDD auf die Belastbarkeit unabhängig vom Child-Pugh (CP)-Score, zu evaluieren.

Methoden: PatientInnen mit Leberzirrhose wurden konsekutiv zwischen 2011 und 2016 an der Medizinischen Universität Graz, Österreich, rekrutiert. Die Ergebnisse von Blutuntersuchungen, Lungenfunktion, Blutgasanalyse, 2D-Echokardiographie, 6-Minuten-Gehtest (6MGT) und Spiroergometrie wurden ausgewertet. Ausschlussgründe waren belastungseinschränkende pulmonale oder kardiale Erkrankungen. Die Beurteilung der LVDD erfolgte nach den aktuellen Empfehlungen der ESC 2016 und der ASE/EACVI 2016.

Ergebnisse: 161 PatientInnen (männlich N=117; Altersdurchschnitt: 58 Jahre (51-63 Jahre)) wurden in die retrospektiven Analysen eingeschlossen. Davon waren N=71 CP A, N=67 CP B und N=23 CP C. Die Prävalenz der LVDD betrug 33%. N=106 hatten keine LVDD, N=26 hatten eine milde, N=24 eine moderate und N=3 eine schwere LVDD. N=2 Personen waren nicht einteilbar. Die Prävalenz der LVDD war höher, je fortgeschrittener die Leberzirrhose war (CPA: 29%, CPB: 27%, CPC: 65%,  $p=0.005$ ). Wenngleich die Gesamtkohorte eine eingeschränkte kardiopulmonale Leistungskapazität mit  $421\pm 93$  m im 6MGT und 59 (46-77) (%Soll) Spitzensauerstoffaufnahme (Peak  $\dot{V}O_2$ ) zeigte, gab es weder signifikante Unterschiede der Leistungsparameter in den LVDD-Gruppen, noch ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem globalen Marker der LVDD  $E/E'$  und der Peak  $\dot{V}O_2$  ( $r_s=-0,049$ ;  $p=n.s.$ ) bzw. dem 6MGT ( $r_s=-0,136$ ;  $p=n.s.$ ).

Schlussfolgerungen: Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, welche den isolierten Einfluss der LVDD auf die Belastbarkeit in LeberzirrhotikerInnen evaluiert hat. Es konnte gezeigt werden, dass die milde und moderate LVDD häufig vorkommt, wohingegen schwere Formen der diastolischen Dysfunktion selten auftreten. Trotz Einschränkungen der aeroben Leistungskapazität konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der LVDD und der Leberzirrhose nachgewiesen werden, sodass die LVDD nicht als Ursache für die Belastungseinschränkung dieser PatientInnen angesehen werden kann.

## Abstract

**Background and aims:** Patients with cirrhosis may develop a cirrhotic cardiomyopathy, which is characterized by left ventricular diastolic dysfunction (LVDD). However, data regarding its prevalence are contradictory. Moreover, whether LVDD has an impact on cardiopulmonary exercise tolerance remains unaddressed. Hence, we aimed to evaluate the prevalence of LVDD and its effect on exercise capacity in cirrhotic patients independent of liver disease severity (Child-Pugh stage (CP) A-C). We hypothesize that LVDD is frequent in liver cirrhosis and influences daily exercise capacity.

**Methods:** Cirrhotic patients were enrolled prospectively between 2011-2016 at the Medical University of Graz. We evaluated cardiopulmonary exercise testing-derived peak-oxygen-uptake (peakV'O<sub>2</sub>), 6-minute-walk-test (6MWT), echocardiography, lung-function-test, blood-gas-analysis and laboratory values. Patients with exercise limiting cardiac or pulmonary comorbidities were excluded. The grading of LVDD based on the current ESC and ASE/EACVI recommendations of 2016.

**Results:** 161 patients (male N=117, mean of age 58years (51-63years)) were included for the retrospective analysis of this study. N=71 had CP A, N=67 CP B and N=23 CP C. The prevalence of LVDD was 33%. N=106 did not have LVDD, N=26 had mild, N=24 moderate and N=3 severe LVDD. N=2 did not match the recommended criteria. The prevalence of LVDD was higher in advanced liver disease (CPA: 29%, CPB: 27%, CPC: 65%, p=0,005). Although the overall study collective had a reduced physical capacity with 421±93m in 6MWT and peakV'O<sub>2</sub> 59 (46-77) (%predicted), markers of LVDD like E/E' were not correlated to 6MWT (r<sub>s</sub>=-0,136; p=n.s.) and peakV'O<sub>2</sub> (r<sub>s</sub>=-0,049; p=n.s.). Moreover, there were no relevant differences between the groups “no LVDD”, “mild LVDD” and “moderate-severe” LVDD and exercise parameters.

**Conclusions:** This is the first study assessing the prevalence and the impact of LVDD on cardiopulmonary exercise capacity in a heterogenous collective with liver cirrhosis. While mild and moderate LVDD were frequent, severe LVDD was a rare finding. LVDD did not turn out to be an independent predictor of exercise limitation, suggesting, that LVDD is not the main cause of poor exercise capacity in cirrhotic patients.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.2 Zirrhotische Kardiomyopathie.....	2
1.2.1 Definition und Grundlegendes .....	3
1.2.2 Der zirrhotische Kreislauf .....	4
1.2.3 Pathomechanismen .....	5
1.2.4 Klinische Befunde der zirrhotischen Kardiomyopathie .....	8
1.3 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bei Leberzirrhose.....	10
1.3.1 Diagnostische Kriterien .....	10
1.3.2 Einteilung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion .....	12
1.3.3 Epidemiologie und Prävalenz.....	14
1.3.4 Klinische Relevanz und prognostische Faktoren.....	15
1.4 Hypothesen und Ziele.....	16
1.4.1 Hauptzielgröße.....	16
1.4.2 Nebenzielgröße.....	16
2 Material und Methoden .....	17
2.1 Methoden der Primärstudie .....	17
2.1.1 Studienpopulation der Primärstudie .....	17
2.1.2 Einschlusskriterien der Primärstudie .....	18
2.1.3 Ausschlusskriterien der Primärstudie .....	18
2.2 Methoden der Diplomarbeit.....	18
2.2.1 Erweiterte Ausschlusskriterien der Diplomarbeit .....	18

2.2.2	Labordiagnostik .....	19
2.2.3	NYHA-Klassifikation.....	19
2.2.4	Lungenfunktionsdiagnostik .....	20
2.2.5	Blutgasanalyse .....	21
2.2.6	Evaluierung der Leberzirrhose .....	22
2.2.7	Elektrokardiogramm.....	23
2.2.8	Echokardiographie.....	24
2.2.9	Einteilung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion .....	28
2.2.10	Evaluierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit .....	29
2.3	Votum der Ethikkommission.....	32
2.4	Statistische Auswertung .....	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Basischarakteristika der Kohorte.....	33
3.1.1	Leberfunktion und Schweregrad der Leberzirrhose .....	34
3.1.2	Lungenfunktion und lungenspezifische Parameter.....	35
3.1.3	Globale Herzfunktion und kardiovaskuläre Beurteilung.....	36
3.1.4	Kardiopulmonale Belastbarkeit .....	38
3.2	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion.....	40
3.2.1	Prävalenz der LVDD bei Leberzirrhose .....	40
3.2.2	LVDD und kardiopulmonale Leistungsfähigkeit .....	42
3.2.3	Diastolische Funktionsparameter und Leberfunktion.....	44
4	Diskussion .....	45
4.1	Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bei Leberzirrhose .....	45
4.2	Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf die Belastbarkeit.....	48
4.3	Limitierungen .....	51
5	Konklusion .....	52
6	Literaturverzeichnis.....	53
	Anhang .....	67

## Glossar und Abkürzungen

6MGT/6MWT	6-Minuten-Gehtest/6-minute walk test
A-(Welle)	Spitzenfluss der späten Füllungsphase des linken Ventrikels
AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AIH	Autoimmunhepatitis
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASE	American Society of Echocardiography
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )
BNP	Brain natriuretic peptide
bzw.	Beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
cm	Centimeter
CNP	C-type natriuretic peptide
CO	Kohlenstoffmonoxid
CP	Child-Pugh
DecT	Dezelerationszeit
DLCOc SB	Hämoglobin-korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (Einatemzugmethode)
DLCOc VA	Hämoglobin- und Alveolarvolumen korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
E-(Welle)	Spitzenfluss der frühen Füllungsphase
E'	Maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAE	European Association of Echocardiography
EEG	Elektroenzephalografie
EK-Nr.	Nummer des Votums durch die Ethikkommission
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid Synthase
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
FEV1/FVC	Tiffeneau-Index
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin (g/dl)
HBV	Hepatitis-B-Virus
Hct	Hämatokrit
HCV	Hepatitis-C-Virus
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter LVEF
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF

HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMV	Herzminutenvolumen
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HRS	Hepatorenales Syndrom
INR	International Normalized Ratio
IPVD	Intrapulmonale Vasodilatation
IQR	Interquartilsbereich
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
K <sup>+</sup>	Kalium
LA	Linkes Atrium
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LKH	Landeskrankenhaus
LUFU	Lungenfunktionsdiagnostik
LV	Linker Ventrikel
LVDD	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVIT	Linksventrikulärer Einflusstrakt
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke diastolisch
LVSd	Interventrikuläre Septumdicke diastolisch
max	Maximal/Maximum
MELD	Model for end-stage liver disease
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MR	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
n.s.	Nicht signifikant
Na <sup>+</sup>	Natrium
NASH	Nicht-alkoholtoxische Steatohepatitis
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-produzierende Synthetase
NT-proBNP	N-terminales pro B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
P-Wert	Wahrscheinlichkeitswert
PBC	Primär biliäre Zirrhose
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
peak AF	Atemfrequenz bei maximaler Belastung
peak BE	Base Excess bei maximaler Belastung
peak HR	Herzfrequenz bei maximaler Belastung
peak V'E	Ventilation bei maximaler Belastung

peak VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung
peak VT	Atemzugvolumen bei maximaler Belastung
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PoPH	Porto-pulmonale Hypertonie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAP	Rechtsatrialer Druck
RVD	Rechtsventrikulärer Diameter
s	Sekunde
SNS	Sympathisches Nervensystem
sO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
TAPSE	Systolische Trikuspidalklappenannulus-Bewegung
TDI	Tissue Doppler Imaging, Gewebe-Doppler-Verfahren
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
TRV	Rückflussgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe
Univ.	Universität(s)/universitär
USA	United States of America
vgl.	Vergleiche
zirrKMP	Zirrhose Kardiomyopathie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erste Beschreibung einer Leberzirrhose 1508 von da Vinci .....	2
Abbildung 2: Ausschnitt aus der Publikation von Kowalski und Abelmann 1953 .....	2
Abbildung 3: Circulus vitiosus des hyperdynamen Syndroms bei Leberzirrhose.....	5
Abbildung 4: Physiologische Mechanismen der Herzmuskelzelle .....	6
Abbildung 5: Lee et al. aus „Cardiac abnormalities in liver cirrhosis“ 1989 .....	9
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und LVDD.....	10
Abbildung 7: Analysegerät ABL 800 FLEX zur Messung der Blutgase .....	21
Abbildung 8: 12-Kanal-EKG MAC 3500/ GE Healthcare mit Saugelektroden .....	23
Abbildung 9: Echokardiographie-Gerät Vivid E9/GE Healthcare .....	24
Abbildung 10: Messung der LVEF enddiastolisch und endsystolisch (4AC).....	24
Abbildung 11: Gepulste Gewebe-Doppler Sequenz im apikalen 4-Kammer-Blick.....	25
Abbildung 12: Pulse Doppler im apikalen lange-Achse-Schnitt.....	26
Abbildung 13: Planimetrie des linken Atriums im apikalen 4-Kammer-Blick.....	26
Abbildung 14: Rechtsventrikuläre Funktionsparameter RVD, TAPSE (a) und TRV (b)...	27
Abbildung 15: Einteilung der LVDD nach den Empfehlungen der ASE/EACVI 2016 .....	28
Abbildung 16: Equipment eines 6MGT an der pulmologischen Ambulanz .....	29
Abbildung 17: Spiroergometer in der pulmologischen Ambulanz .....	31
Abbildung 18: Ätiologie der Leberzirrhose dieser Kohorte.....	34
Abbildung 19: Einteilung der PatientInnen in die Child-Pugh-Klassen.....	34
Abbildung 20: diastolische, linksventrikuläre- und rechtsventrikuläre Funktion .....	37
Abbildung 21: Ergebnisse des 6MGT .....	38
Abbildung 22: Entwicklung der Atemnot im 6MGT nach BORG.....	38
Abbildung 23: Ergebnisse der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Gesamtkohorte.....	39
Abbildung 24: Prävalenz der LVDD in der Kohorte.....	40
Abbildung 25: Prävalenz der LVDD in Abhängigkeit der Child-Pugh-Klasse.....	40
Abbildung 26: Kardiopulmonale Belastbarkeit und LVDD.....	42
Abbildung 27: Zusammenhang Schweregrad der Leberzirrhose und Belastbarkeit .....	42
Abbildung 28: Zusammenhang diastolischer Funktion und Belastungsparametern .....	43
Abbildung 29: Zusammenhang diastolischer Funktion und Fortschritt der Leberzirrhose.	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorschlag für diagnostische Kriterien der zirrKMP .....	3
Tabelle 2: Zusammenfassung normaler und pathologischer diastolischer Parameter.....	12
Tabelle 3: NYHA-Kriterien.....	19
Tabelle 4: Child-Pugh-Kriterien.....	22
Tabelle 5: West Haven Kriterien zur Einteilung des Schweregrades der HE .....	22
Tabelle 6: Erweiterte Kriterien zur Einteilung der LVDD .....	28
Tabelle 7: Basischarakteristika und laborchemische Parameter der Kohorte .....	33
Tabelle 8: Atemnot-Skala, Lungenfunktionsmuster und Rauchverhalten .....	35
Tabelle 9: Kapilläre Blutgasanalyse und Lungenfunktionsparameter der PatientInnen .....	35
Tabelle 10: Vitalparameter und EKG-Parameter des Kollektivs .....	36
Tabelle 11: Kardiovaskuläre Komorbiditäten der PatientInnen.....	36
Tabelle 12: Linksventrikuläre systolische-, diastolische- und rechtsventrikuläre Funktion	36
Tabelle 13: Ergebnisse der Spiroergometrie .....	39
Tabelle 14: Charakteristika der LeberzirrhotikerInnen ohne LVDD versus LVDD .....	41
Tabelle 15: Korrelationen zwischen Belastungsparametern und Zeichen der LVDD .....	43
Tabelle 16: Korrelationen zwischen Belastungsparametern und Zeichen der LVDD nach Korrektur auf den CP-Score .....	43

# 1 Einleitung

PatientInnen mit Leberzirrhose und portalen Hypertonus können im Zuge ihrer Grunderkrankung zahlreiche Störungen entwickeln, die potentiell auch andere Organe wie Lungen, Nieren, das Gehirn und das Immunsystem betreffen können [1]. Zunehmendes klinisches und wissenschaftliches Interesse wurde durch die Entdeckung einer häufigen, aber in Ruhe zumeist maskierten Funktionsstörung des Herzens bei LeberzirrhotikerInnen ausgelöst. Dieser Befund- und Symptomkomplex wurde unter dem Begriff „zirrhotische Kardiomyopathie“ (zirrKMP) zusammengefasst [2–4]. Vor allen Dingen scheint die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) als potentieller Frühmarker der zirrKMP einen negativen Einfluss auf das Überleben der Betroffenen zu haben [5]. Wie viele der LeberzirrhotikerInnen eine diastolische Funktionsstörung aufweisen konnten jedoch vorangegangene Studien nicht einheitlich klären [6,7].

Dass LeberzirrhotikerInnen mit Erkrankungsfortschritt zunehmend schlechter bei kardiopulmonalen Belastungstests abschneiden, konnte von Teammitgliedern unseres Arbeitskreises am Ludwig-Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung bereits dargelegt werden [8]. Hinsichtlich der Tatsache, dass dies einen negativen Einfluss auf das Überleben dieser Menschen hat, ist es umso wichtiger, alle in Frage kommenden Faktoren, die diese Leistungseinschränkung bedingen, zu eruieren. Ob das Vorhandensein einer LVDD die Belastbarkeit der PatientInnen negativ beeinflusst und somit eine klinisch relevante Entität darstellt wurde bis dato noch nicht ausreichend untersucht [4,8–10].

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Prävalenz der LVDD in einem prospektiven, heterogenen PatientInnenkollektiv von Menschen mit Leberzirrhose zu ermitteln und den Einfluss der LVDD auf die kardiopulmonale Belastbarkeit bei LeberzirrhotikerInnen zu evaluieren.

## 1.2 Zirrhotische Kardiomyopathie

Im Jahr 1508 beschrieb Leonardo da Vinci in einer Randnotiz zur Zeichnung "del vecchio" die erste Leberzirrhose der Medizingeschichte (vgl. Abbildung 1) [11,12].



Abbildung 1: Erste Beschreibung einer Leberzirrhose nach Obduktion eines über 100-Jährigen (links). Ebenfalls im Jahr 1508 brachte da Vinci anatomische Zusammenhänge zwischen Leber, Herz, Lungen und Nieren zu Papier (rechts), ohne zu ahnen, dass die Leberzirrhose diese Organe in ihren Komplikationen miteinander vereint [13].

Geprägt wurde der Begriff der Leberzirrhose rund 300 Jahre später (1819) von dem französischen Internisten René Laënnec [14,15]. Sie ist das Endstadium schwerer, entzündlicher und nekrotisierender Leberzellschädigung [16]. Neben klassischen Folgen wie portale Hypertonie, Aszites und Ösophagusvarizen können verschiedenste Organsysteme betreffende Komplikationen, wie eine hepatische Enzephalopathie, ein hepatorenales Syndrom, ein hepatopulmonales Syndrom oder eine porto-pulmonale Hypertonie, auftreten [17–22]. Eine hyperdynamische Zirkulation mit einem erhöhten Herzminutenvolumen und einem reduzierten systemischen Gefäßwiderstand bei Leberzirrhose beschrieben erstmals Henry Kowalski und Walter Abelmann im Jahr 1953 [23] (vgl. Abbildung 2).

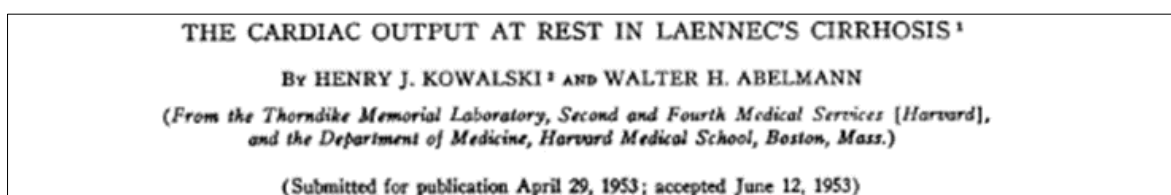


Abbildung 2: Ausschnitt aus der Publikation von Kowalski und Abelmann im Journal of Clinical Investigation 1953

Fünf Jahre später wurden in einer Serie an durchgeführten Autopsien an LeberzirrhotikerInnen, strukturelle Veränderungen am Herzen in Abwesenheit anderer kardialer Erkrankungen beobachtet [24]. Spätestens jedoch nachdem in den frühen 1990er Jahren vom Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen im Rahmen invasiver Eingriffe wie Lebertransplantation oder transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt-Implantation (TIPS) berichtet wurde, wuchs zunehmend das Interesse an der Erforschung dieser kardialen Komponente des zirrhotischen Krankheitsbildes [25–28]. Zahlreiche in den darauffolgenden Jahren durchgeführten experimentellen und klinischen Studien sollten die Annahme einer eigenständigen Erkrankung bei Leberzirrhose bestätigen und führten letztlich zur Begriffsdefinition der „zirrhotischen Kardiomyopathie“ im Jahr 2005 [2,3,29].

### 1.2.1 Definition und Grundlegendes

Die zirrKMP definiert sich als eine chronische kardiale Erkrankung mit Abnahme der myokardialen Kontraktilität bei Stress und/oder diastolischer Funktionsstörung sowie elektrophysiologischen Veränderungen in Abwesenheit anderer Herzerkrankungen, einhergehend mit einer Leberzirrhose. Tabelle 1 zeigt die, im Zuge des Weltkongresses für Gastroenterologie 2005, erarbeiteten diagnostischen und supportiven Kriterien [4,30–32].

Diagnostische Kriterien	Supportive Kriterien
<b>Systolische Dysfunktion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlender Anstieg des HMV unter Belastung</li> <li>• Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe &lt; 55%</li> </ul>	<b>Elektrophysiologische Veränderungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronotrope Inkompetenz</li> <li>• Elektromechanische Dissoziation/-Dyssynchronie</li> <li>• Verlängerte QT-Zeit</li> </ul>
<b>Diastolische Dysfunktion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E/A – Ruhe &lt; 1.0 (alterskorrigiert)</li> <li>• Verlängerte Dezelerationszeit (&gt;200ms)</li> <li>• Verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (&gt; 80ms)</li> </ul>	<b>Weitere Kriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergrößerter linker Vorhof (LA)</li> <li>• Zunahme der myokardialen Masse</li> <li>• Erhöhtes BNP, pro-BNP und Troponin I</li> </ul>

Tabelle 1: Vorschlag für diagnostische und supportive Kriterien der zirrKMP

Die Auslegung der Kriterien, insbesondere wie viele der Parameter für die Diagnosestellung der zirrKMP benötigt werden, bleibt unklar. Die Prävalenz wird zwischen 23-39% angegeben [33,34], wobei eine systolische Dysfunktion in 3-25% [35,36], eine LVDD bei 17-60% [7,37], eine QT-Verlängerung bei 40-55% [31,38,39] und eine autonome Dysfunktion bei 39-80% der PatientInnen gesehen wird [40–42]. Die Prävalenz nimmt tendenziell mit Progredienz der Lebererkrankung zu [4,20,43,44].

In den 1960er Jahren wurde zunächst der toxische Effekt von Alkohol für die kardialen Veränderungen verantwortlich gemacht [45]. Mittlerweile sind sich die AutorInnen verschiedenster Studien jedoch einig, dass die zirrhKMP unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose in Erscheinung tritt [4,43,44,46,47]. Sogar in Kindern mit biliärer Atresie wurden strukturelle, funktionelle und elektrophysiologische Veränderungen des Herzens beobachtet [48,49]. Die Tatsache, dass diese Veränderungen nach Wiederherstellung der physiologischen Zirkulation durch TIPS oder Lebertransplantation teilweise reversibel sind, stützt die Annahme einer eigenständigen Erkrankung der Leberzirrhose [49–53].

Wenngleich zielgerichtete Therapien, vor allem gegen Gene, die in der Pathogenese der Vasodilatation bei zirrhKMP involviert sind, in Zukunft eine Rolle spielen könnten, stellt die Lebertransplantation derzeit die einzige etablierte Therapie dar [54–57]. Empfohlen wird daher eine symptomorientierte Herzinsuffizienz-Therapie nach den aktuellen Leitlinien der „American College of Cardiology“ und der „American Heart Association“ [58].

### **1.2.2 Der zirrhotische Kreislauf**

Mit Progredienz der Leberzirrhose und des portalen Hypertonus kommt es zu einer Verschiebung des zirkulierenden Blutvolumens mit Auswirkungen, die das gesamte Herzkreislaufsystem betreffen [59,60]. Das Blut staut sich, trotz portokavaler Anastomosen, in die der Leber vorgeschalteten Gefäße des Splanchnikusgebietes zurück und übt dort Spannungen auf die Gefäßwände aus [61–63].

Im Verlauf kommt es zur Aktivierung zahlreicher Vasodilatoren von denen Stickstoffmonoxid (NO) als potentester Mediator von größter Bedeutung ist [64–78]. Ergänzend hierzu ist der Abbau dieser Mediatoren durch die Einschränkung der metabolischen Leberfunktion reduziert [1]. Eine erhöhte Aktivität der verschiedenen NO-produzierenden Synthetasen (NOS) spielt in der Pathophysiologie ebenfalls eine entscheidende Rolle [79–81]. Aufgrund von bakterieller Überbesiedelung, veränderter Darmpermeabilität und bakterieller Translokation bei Leberzirrhose wird eine immunologische Dysfunktion begleitend beschrieben. Im Serum befindliche pro-inflammatorische Zytokine induzieren die Freisetzung weiterer Vasodilatoren [82,83]. Diese bewirken, bedingt durch die lokale Gefäßerweiterung im Splanchnikusgebiet, eine Umverteilung des zirkulierenden Blutes in Richtung Intestinum und damit eine effektive zentrale Hypovolämie [60,84,85]. Zudem erreichen die Mediatoren lokal und via Shunt-Systeme das zentral-arterielle System [86,87].

Barorezeptoren registrieren die induzierte Reduktion der Vor- und Nachlast und aktivieren endogene vasokonstriktorische Systeme, wie das sympathische Nervensystem (SNS), Vasopressin und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Doch mit Progression der Lebererkrankung überwiegen die Vasodilatoren die Vasokonstriktoren und die vermehrte Wasserrückresorption trägt schließlich zur Entstehung eines hyperdynamen Syndroms mit einem erhöhten Herzminutenvolumen (HMV) bei (vgl. Abbildung 3) [1,60,88–91].

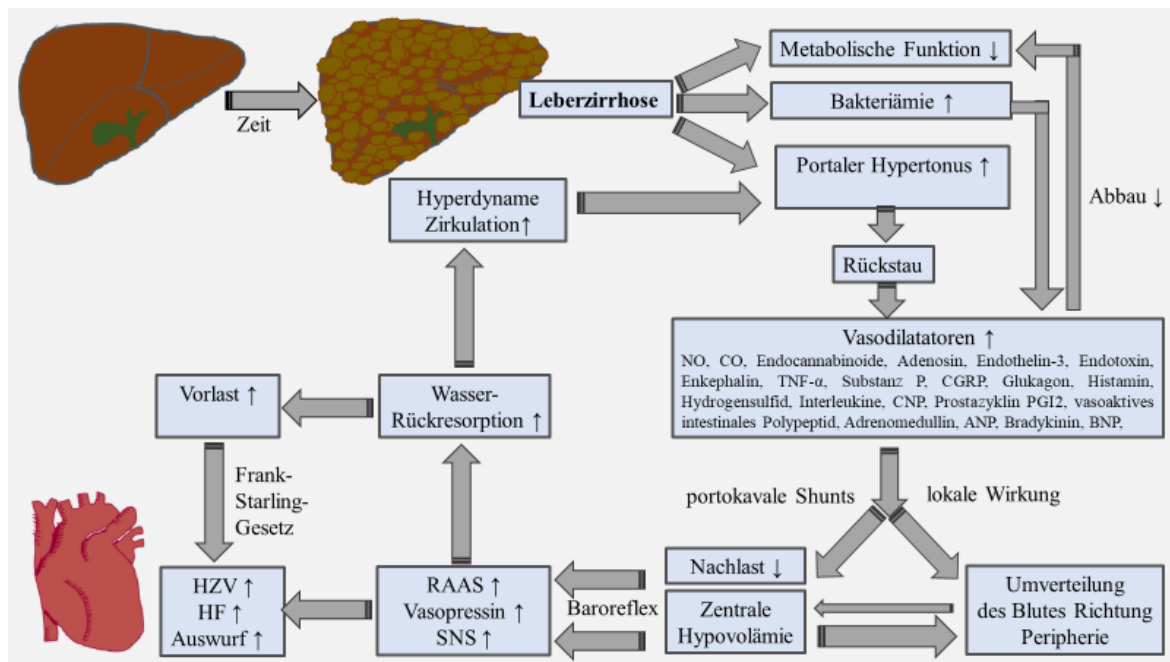


Abbildung 3: Circulus vitiosus des hyperdynamen Syndroms bei Leberzirrhose

In der hyperdynamen Zirkulation sprechen einige der PatientInnen mit der Zeit nicht mehr auf die freigesetzten Vasokonstriktoren an und bleiben hypoton [92–94]. Auch das HMV kann ab einem gewissen Punkt durch eine vermehrte catecholaminerge Stimulation nicht weiter gesteigert werden [94,95]. Die zirrKMP ist in diesen Menschen manifest.

### 1.2.3 Pathomechanismen

Bei der zirrKMP werden strukturelle und funktionelle kardiale Veränderungen beobachtet, die die Kontraktilität, die Herzfrequenz als Teil des autonomen Nervensystems, die diastolische Füllung und die Repolarisation betreffen können. Aufgrund der Komplexität ist die Pathophysiologie zur Entstehung der zirrKMP noch nicht vollständig geklärt.

Das SNS bewirkt im Gesunden durch Stimulation der  $\beta_1$ -Adrenozeptoren eine Aktivierung von  $G_{\alpha s}$ -Proteinen, die eine Signaltransduktionskaskade in Gang setzen. Die aktivierte

Adenylatcyclase führt zu einer cAMP-Erhöhung, welche eine intrazelluläre Calcium-(Ca<sup>2+</sup>) - Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirkt. Transmembranäre Ca<sup>2+</sup>-Kanäle führen bei Depolarisation zu einem Ca<sup>2+</sup>-Einstrom ins Zellinnere mit der Folge der weiteren Freisetzung des sarkoplasmatischen Ca<sup>2+</sup>. Ca<sup>2+</sup> bindet am Troponin-C und es kommt zu einer verstärkten Kontraktion mit Steigerung der Herzfrequenz.

cAMP aktiviert daneben die Proteinkinase A, welche durch Phosphorylierung von Phospholamban die Trennung von Ca<sup>2+</sup> und Troponin-C bewirkt. Ca<sup>2+</sup> wird wieder in das sarkoplasmatischen Retikulum aufgenommen, wodurch die diastolische Relaxation gefördert wird. Zudem sind Ca<sup>2+</sup>-Pumpen und Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>-Austauscher an der Absenkung des intrazellulären Ca<sup>2+</sup> in der Diastole beteiligt (vgl. Abbildung 4) [1].

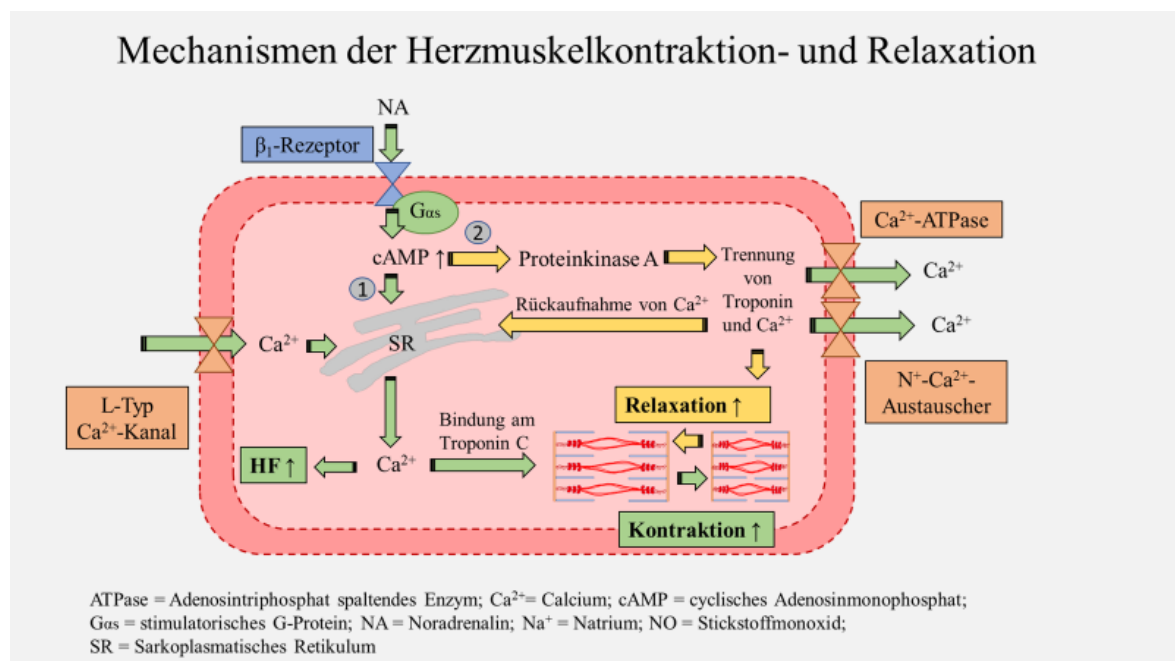


Abbildung 4: physiologische Mechanismen zur Kontraktion und Relaxation der Herzmuskelzelle

Bei permanenter Katecholaminfreisetzung, wie es in der hyperdynamen Zirkulation der Fall ist, nimmt die Sensitivität der Barorezeptoren ab und es kommt zu einer Down-Regulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren [96,97]. Eine veränderte Signaltransduktion der  $\beta_1$ -Rezeptoren durch eine verminderte Expression von G-Proteinen und Adenylatcyclasen werden bei Leberzirrhose begleitend beobachtet [56,98]. Für die gestörte Rezeptoraffinität wird eine veränderte Membranzusammensetzung der Herzmuskelzelle bei Leberzirrhose verantwortlich gemacht. Die Cholesterol/Phospholipid-Imbalance macht die Membran starr und hemmt die Funktion der eingelagerten  $\beta_1$ -Rezeptoren,  $K^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Kanäle [99,100]. Im Tiermodell wurde zusätzlich eine Reduktion der L-Typ- $Ca^{2+}$ -Kanäle beobachtet [101,102].

Neben Störungen der Rezeptoren und Veränderungen in der Membranzusammensetzung sind auch eine Vielzahl humoraler kardiodepressiver Mediatoren wie NO, CO und endogene Cannabinoide in die Pathogenese involviert. Sie bewirken durch unterschiedliche Mechanismen eine verminderte intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung und hemmen so die myokardiale Kontraktion und die chronotrope Funktion [72,102–105]. Die Freisetzung dieser Stoffe wird durch im Serum kumulierende Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Nuclear factor-kappaB und Interleukin-1 $\beta$  weiter gefördert [103,106]. Die Verbesserung der Kontraktilität im zirrhotischen Tiermodell durch Inhibierung dieser Mediatoren, zeigt die pathogenetische Rolle dieser Stoffe [77,103,104,106,107]. Endotoxine hemmen die Kontraktilität daneben über einen  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängigen Weg [108]. In weiteren Studien konnten auch Gallensäuren und die Nitrierung myokardialer Proteine als Ursache für die eingeschränkte Kontraktilität und Chronotropie erkannt werden. Der Pathomechanismus ist noch weitgehend unbekannt [48,109,110].

Auch die Pathogenese der LVDD ist nur teilweise verstanden. Nachdem eine verlängerte intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration während der Diastole sowohl die aktive Relaxation als auch die passive Steifheit beeinflusst, können sämtliche Veränderungen der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle, -Austauscher oder -Pumpen zur Entstehung beitragen [1]. So konnte eine veränderte Funktion des  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers bei Leberzirrhose nachgewiesen werden [111]. Ferner zeigte sich im zirrhotischen Tiermodell eine pathologische Titin-Modulation sowie eine veränderte Kollagen-Zusammensetzung zu Gunsten des steiferen Kollagens I, wodurch die passive Entspannung der Myofilamente und damit die Elastizität beeinträchtigt wird [112]. Eine mögliche Erklärung für diese strukturellen Veränderungen wird in der gesteigerten Entzündung und Apoptose bei der Leberzirrhose vermutet. Beides hat, durch Änderung der Extrazellulärmatrix, die Bildung interstitieller Fibrose und Hypertrophie eine Störung der Relaxation zur Folge [1,113–117]. Ein hohes intrazelluläres  $\text{Ca}^{2+}$ , NO, CO, TNF- $\alpha$ , Noradrenalin, Angiotensin II und endogene Opioide induzieren vermehrt Apoptose. Aldosteron zeigte hierüber hinaus durch Radikalbildung am Herzen eine gesteigerte Entzündungsreaktion [1,118]. Wird hingegen der Nuclear factor-kappaB inhibiert, so kann eine Besserung der diastolischen Flussparameter erzielt werden [107].

Schließlich werden Störungen der Ionenkanäle als Ursache für elektrophysiologische Veränderungen vermutet. So konnten Veränderungen von  $\text{K}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle in Kardiomyozyten in Verbindung mit QT-Zeit-Verlängerung und elektromechanischer Entkopplung gebracht werden [101,109,119].

### 1.2.4 Klinische Befunde der zirrhotischen Kardiomyopathie

In Ruhe erscheinen diese PatientInnen, aufgrund des hohen HMV und des niedrigen systemischen Widerstands, kardial kompensiert [2,120]. Kommt es allerdings zu physischen, pharmakologischen oder hämodynamischen Stresssituationen, kann das Herz diese zusätzliche Belastung unter Umständen nicht mehr kompensieren. So konnten verschiedene Studien unter ergometrischer Belastung bei LeberzirrhotikerInnen einen insuffizienten Anstieg der LVEF, der Herzfrequenz und des Herzindex, ein erhöhtes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) und eine autonome Dysfunktion feststellen [4,9,50]. Selbst minimale Anstrengungen wie ein Kipptischversuch, können bei Leberzirrhose zu einem Abfall des Blutdrucks und des HMV führen [121]. Ein vermindertes kardiovaskuläres Ansprechen auf Sympathomimetika als Ursache für die eingeschränkte Herzfunktion unter Belastung konnte in zahlreichen klinischen Studien bestätigt werden und geht mit einer verminderten Baroreflexsensibilität einher [9,42,97]. Im Dobutamin-Stress-Test zeigten LeberzirrhotikerInnen trotz erhöhter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) in Ruhe eine reduzierte Spitzen-LVEF unter Dobutamin-Gabe im Vergleich zur Kontrolle [35,122]. Die Verabreichung von Isoproterenol führte daneben zu einem inadäquaten Herzfrequenzanstieg [123]. Unter Angiotensin-II- und Terlipressin- Gabe normalisierte sich der systemische Widerstand, jedoch stieg der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAWP) ohne Erhöhung des HMV [124,125].

Besonders in hämodynamischen Belastungssituationen mit raschem Anstieg der Vorlast kommen diese Veränderungen zu tragen. So zeigten retrospektive Analysen von Ripoll et al. in 23% der PatientInnen bei Reperfusion nach Transplantation der Leber einen Abfall des Schlagvolumens mit Erhöhung des PAWP [126]. Weitere Studien berichteten sogar über ein akutes Herzversagen bei 3-7% der PatientInnen nach Lebertransplantation, welches mit einer Mortalität von 40% einherging [25,27,36,127]. Nach TIPS wurden postinterventionell dilatierte linke Herzhöhlen bis hin zu Phasen akuter kardialer Dekompensation dokumentiert [28,51]. Infektionen können das Herzkreislaufsystem zusätzlich belasten. So dokumentierten Ruiz-del-Arbol et al. ein signifikant vermindertes HMV bei LeberzirrhotikerInnen mit spontan bakterieller Peritonitis [128].

Aktuelle Studien gehen davon aus, dass die zirrKMP zur Entstehung eines hepatorenenalen Syndroms beiträgt, und das Überleben der PatientInnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose negativ beeinflusst [129,130].

Da die zirrKMP oftmals erst in kardio-zirkulatorischen Belastungssituationen in Erscheinung tritt, wird sie als subklinische Entität betrachtet [7]. Eine Erklärung für die Unterdiagnostik der zirrKMP gab Samuel Lee, Leiter der klinischen Abteilung für Gastroenterologie der Memorial University of Newfoundland, Kanada und einer der führenden AutorInnen zur Aufklärung der Pathogenese der zirrKMP in einer Publikation von 1989 (Abbildung 5).

**Perhaps this represents underdiagnosis—that is, there may be some substance to the cardiologists' opinion that hepatologists cannot hear gallop rhythms and the hepatologists' suspicion that cardiologists rarely examine anything below the diaphragm.**

Abbildung 5: Lee et al. aus „Cardiac abnormalities in liver cirrhosis“ publiziert im *West J Med* 1989 [131]

Um Komplikationen vorzubeugen, ist eine frühzeitige Diagnose erstrebenswert. In der Praxis gestaltet sich diese gerade mit der konventionellen Echokardiographie herausfordernd. Unspezifische strukturelle Veränderungen, wie eine Dilatation der linken Herzhöhlen, ein erhöhtes LVEDV und eine verdickte Herzwand sind bei Leberzirrhose häufiger zu finden. Ebenso abnorme diastolische Funktionsparameter [3,7,132–134]. Dagegen zeigen nur wenige PatientInnen eine reduzierte LVEF oder ein vermindertes HMV in Ruhe als Zeichen einer systolischen Dysfunktion [6,50]. Mittels Strain-Rate-Echokardiographie wird derzeit eine neue diagnostische Möglichkeit etabliert, um eine latente systolische Funktionsstörung frühzeitig detektieren zu können [7,135].

Eine Verlängerung der QT-Zeit bei Leberzirrhose tritt häufig auf und korreliert mit dem Erkrankungsfortschritt [38,39,43,136]. Die klinische Relevanz elektrophysiologischer Veränderungen bei Leberzirrhose ist jedoch umstritten. So wurde die QT-Verlängerung in Zusammenhang mit plötzlichen Herztod gebracht und die Länge der QT-Zeit korrelierte invers mit der Überlebensrate [43,137]. Dagegen zeigte sich im zirrhotischen Tiermodell eine geringere Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen trotz QT-Verlängerungen im Vergleich zur Kontrolle und in einer klinischen Studie von Bal et al. zeigte sich kein Zusammenhang zwischen QT-Zeit und der Mortalität [38,138]. Bei einigen LeberzirrhotikerInnen mit QT-Verlängerung wurde zudem eine Verlängerung der elektrischen Systole im Vergleich zur mechanischen Systole beobachtet. Die Relevanz dieser elektromechanischen Dissoziation ist jedoch unklar [1,139–141].

### 1.3 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bei Leberzirrhose

Eine LVDD bei Leberzirrhose beschrieben erstmalig Pozzi et al. im Jahr 1997 [2]. Nachdem jegliche strukturelle kardiale Veränderungen mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken die Funktion des linken Ventrikels beeinträchtigen, wird die LVDD bei Leberzirrhose als Frühform der zirrKMP angesehen [57,122,142,143].

Hierbei kommt es zu einer beeinträchtigten linksventrikulären Relaxation mit einer erhöhten Steifheit des Ventrikels und gesteigerten Füllungsdrücken [144]. Sie kann asymptomatisch oder symptomatisch im Sinne einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)) bzw. ohne erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)) sein. Es wird auch eine Herzinsuffizienz mit einer leicht reduzierten LVEF definiert (heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF)). Wenngleich eine LVDD oft mit einer Herzinsuffizienz vergesellschaftet ist, weisen nicht alle PatientInnen mit HFpEF, HFmrEF oder HFrEF per se eine LVDD auf (vgl. Abbildung 6) [57,142,145].

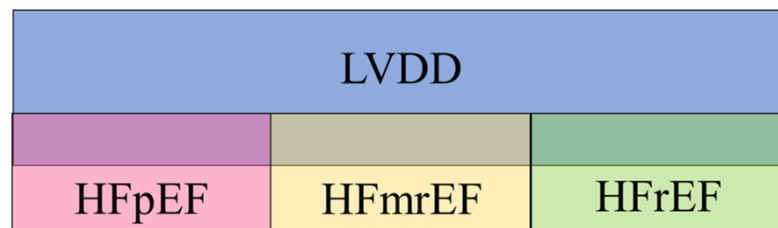


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und LVDD

#### 1.3.1 Diagnostische Kriterien

Die Beurteilung der LVDD erfolgt standardisiert mittels 2-D-Echokardiographie [57,144]. Aus hämodynamischer Sicht kann die Diastole in vier Phasen unterteilt werden: In der ersten Phase kommt es zur Entspannung des Ventrikels, ohne dass er sich mit Blut füllt. Die Dauer dieser isovolumetrischen Relaxation (IVRT) gibt dabei Auskunft über die diastolische Funktion. In der zweiten Phase wird die linke Herzkammer rasch gefüllt, wobei 75% des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) einströmen. Hierbei kann die maximale transmitrale Blutflussgeschwindigkeit (E-Welle) und die Dauer der E-Welle (Dezelerationszeit (DecT)) evaluiert werden. Die dritte Phase, die Diastase, kann für die Beurteilung der LVDD vernachlässigt werden. In der vierten Phase wird die Kammer durch die atriale Kontraktion weitere um 25% des LVEDV gefüllt. Die maximale transmitrale Blutflussgeschwindigkeit kann nun in Form der A-Welle gemessen werden [146,147].

Das Gewebe-Doppler-Verfahren (Tissue Doppler Imaging (TDI)) ermöglicht die Messung der maximalen frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit ( $E'$ ), welche bei weitgehender Alters- und Volumenunabhängigkeit, die beste non-invasive Methode zur Bestimmung der Relaxation darstellt. Die  $E/E'$ -Ratio hat sich ebenfalls als zuverlässiger Indikator zur Abschätzung der Füllungsdrücke bewährt [148]. Der linksatriale Volumen-Index (LAVI) und die Rückflussgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe (TRV) sind weitere Parameter zur Bestimmung der diastolischen Funktion [7,144,149]. Die Stressechokardiographie stellt eine ergänzende Modalität zum Screening einer LVDD dar [57,150].

Mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie können nur Geschwindigkeiten gemessen werden, die nur einen wagen Rückschluss auf die linkskardialen Druckverhältnisse zulassen. Die invasive Druckmessung mittels Rechtsherzkatheter ist hingegen Goldstandard zur Beurteilung der Füllungsdrücke. So kann durch Messung des PAWP, sofern keine Vitien vorhanden sind, auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) rückgeschlossen werden. Aufgrund der Invasivität spielt diese Modalität in der klinischen Routine zur Diagnose einer LVDD eine untergeordnete Rolle [151,152].

Die Messung der Myokard-Verformung über die Zeit „Strain-Rate Imaging“ stellt eine neue, winkelunabhängige Analysemethode zur Beurteilung der kardialen Mechanik dar. Sie kann sowohl via TDI, als auch mittels zweidimensionaler Bildgebung (speckle tracking) evaluiert werden [147]. Bislang zeigte sich jedoch keine zusätzliche diagnostische Aussagekraft gegenüber der etablierten Messmethoden [7,135,153]. Seit kurzem ist es möglich, eine Echtzeit-3D-Echokardiographie durchzuführen. Welche Rolle diese Modalität in der Diagnose der LVDD spielen könnte werden künftigen Studien ergeben [154].

Die Kardio-MR gilt als Goldstandard für die Bestimmung der linksventrikulären Funktion. Hypertrophie, Fibrose-Areale und myokardiale Ödeme können auf eine Restriktion hinweisen. Die bisherigen Erfahrungen mit der Kardio-MR sind jedoch limitiert [155–157].

Trotz zahlreicher Studien konnten bis dato nur das BNP und sein biologisch inaktives Signalpeptid NT-pro-BNP als zuverlässige Marker für die LVDD gezeigt werden. Die Rolle von ANP, Troponin I und Troponin T in LVDD wird hingegen noch diskutiert [158–163].

### 1.3.2 Einteilung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

Die LVDD lässt sich in drei Grade einteilen. Grad I entspricht einer isolierten Relaxationsstörung. Bei normalen linksatrialen Drücken (LAP) ist der Entspannungsprozess verzögert, was sich in Form einer verlängerten IVRT und DecT zeigt. Gleichzeitig kommt es aufgrund der gestörten Dehnungsfähigkeit der Kammer zu einer Abnahme der Myokard- und der passiven Einflussgeschwindigkeit, sodass  $E'$  abnimmt und  $A > E$  wird.

Grad II der LVDD entspricht einer Pseudonormalisierung, da das E/A-Verhältnis normal erscheint. Mit zunehmender Relaxationsstörung und verlangsamter Ventrikelfüllung kommt es zu einer chronischen linksatrialen Volumenbelastung. Die damit verbundene Dilatation des LA ist die Ursache für die Abnahme der Vorhofkontraktion, sodass  $E > A$  wird. In diesem Stadium kann auch eine erhöhte TRV neben einer verkürzten IVRT und DecT in Erscheinung treten. Bedingt durch die verminderte Compliance mit Abnahme der maximalen Myokardgeschwindigkeit ( $E'$ ) steigt das Verhältnis von  $E/E'$ .

Bei der LVDD Grad III überwiegen die restriktiven Effekte des linken Ventrikels und die Füllungsdrücke sind stark erhöht. IVRT und DecT sind verkürzt,  $E'$  nimmt weiter ab. Aufgrund der zunehmenden Dilatation und Insuffizienz des LA verringert sich die A-Wellengeschwindigkeit in dem Maße, dass sie weniger als die Hälfte der E-Wellengeschwindigkeit erreicht. Einen Überblick der erwarteten Werte sowie Interpretation der Compliance und der Füllungsdrücke anhand der Gruppen gibt Tabelle 2 [57,144,147].

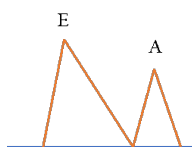
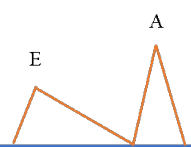
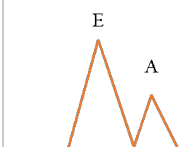
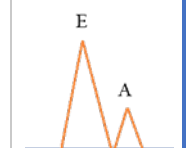
	Normal	LVDD I	LVDD II	LVDD III
<b>Mitral E/A</b>	$> 0,8$ 	$\leq 0,8$ 	$> 0,8$ bis $< 2$ 	$\geq 2$ 
<b>Mean <math>E/E'</math></b>	$< 10$	$< 10$	10 - 14	$> 14$
<b><math>E'</math> (septal/lateral) (cm/s)</b>	$\geq 7 / \geq 10$	$< 7 / < 10$	$< 7 / < 10$	$< 7 / < 10$
<b>Peak TRV (m/s)</b>	$\leq 2,8$	$\leq 2,8$	$> 2,8$	$> 2,8$
<b>LAVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	$\leq 34$	$\infty$	$> 34$	$> 34$
<b>DecT (m/s)</b>	$> 220$	$> 220$	140 - 220	$< 140$
<b>IVRT (m/s)</b>	$> 110$	$> 110$	60 - 110	$< 60$
<b>LV Relaxation</b>	Normal	Reduziert	Reduziert	Reduziert
<b>LAP/ LVEDP</b>	Normal	Normal	Erhöht	Erhöht

Tabelle 2: Zusammenfassung normaler und pathologischer diastolischer Parameter anhand der Gruppen

Trotz stetiger Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten stellt die Beurteilung der LVDD nach wie vor eine Herausforderung dar [57]. Dies ist nicht zuletzt der Tatsache verschuldet, dass zahlreiche unterschiedliche, teils widersprüchliche Empfehlungen zur Einteilung der LVDD existieren [164].

Zum Zeitpunkt der Begriffsdefinition der zirrKMP im Jahr 2005 wurde die diastolische Dysfunktion mit einer alterskorrigierten E/A Ratio  $<1$ , einer DecT mit  $>200$ ms und einer IVRT  $>80$  ms definiert (siehe Anhang) [165]. Mittlerweile ist bekannt, dass diese Marker bei starker Abhängigkeit von Vor- und Nachlast sowie dem Alter weder sensitiv noch spezifisch für die Diagnose der LVDD sind [144,149].

2009 veröffentlichte die „American Society of Echocardiography“ (ASE) und die „European Association of Echocardiography“ (EAE), heute „European Association of Cardiovascular Imaging“ (EACVI), Empfehlungen zur Beurteilung der LVDD unter Berücksichtigung neuer Modalitäten (TDI) (siehe Anhang). Mit zahlreichen Kriterien und verschiedenen Algorithmen war das Handling jedoch komplex und uneinheitlich [164]. Für mehr Praktikabilität im klinischen Alltag publizierten Nagueh et al. 2016 ein Update der Leitlinien [144,166].

In diesem werden PatientInnen anhand von E/E', E', LAVI und erstmalig auch TRV den Gruppen „Normal“, „Nicht einteilbar“ und „LVDD“ zugeteilt. Nur wer in dem ersten Algorithmus eine LVDD oder eine andere kardiale Erkrankung aufweist wird einem zweiten, komplexen Algorithmus unterzogen, welcher zusätzlich E/A und E berücksichtigt (siehe Anhang). Daneben beinhaltet diese Publikation eine Tabelle mit etablierten Markern und Cut-off-Werten für die Gruppen der LVDD (siehe Anhang). Es bleibt unklar, wie viele Parameter für die Einteilung in die jeweilige Gruppe benötigt werden [144].

Während der Algorithmus der ASE/EACVI wenig Handlungsfreiraum zulässt, erlauben die Guidelines der ESC 2016 eine individuelle Handhabung ihrer vorgeschlagenen Parameter mit weniger strengen Grenzwerten und erreichen so eine höhere Sensitivität (siehe Anhang) [57,167].

### 1.3.3 Epidemiologie und Prävalenz

Eine direkte Assoziation zwischen Lebererkrankung und der Entwicklung einer LVDD ist bislang nicht bewiesen. Die Ergebnisse einiger Studien zeigen jedoch, dass die LVDD unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose in Erscheinung tritt [46,47,168,169]. Zahlreiche Studien fanden einen Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsfortschritt der Leberzirrhose und dem Auftreten und Schweregrad der LVDD [37,82,168], wohingegen andere AutorInnen keine Korrelationen zeigten [6,7,47,170]. Risikofaktoren für die Entstehung einer LVDD in der Normalbevölkerung sind weibliches Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern und arterielle Hypertonie [57,144]. Ob diese Risikofaktoren auch für bei LVDD bei Leberzirrhose gelten, ist unklar.

Die Beurteilung der LVDD erfolgte bislang auf Basis unterschiedlicher Empfehlungen und individueller Auslegung der Parameter. Entsprechend zeigte die Anwendung verschiedener Guidelines schwankende Prävalenzen. So konnten AutorInnen wie Wong et al., die sich an die Kriterien des Konsensus 2005 in Montreal orientierten, bei ihren LeberzirrhotikerInnen eine Prävalenz zwischen 40-60% verzeichnen. [7,37,168]. Unter Anwendung der 2009 ASE/EAE-Empfehlungen, welche sich durch eine uneinheitliche Handhabung auszeichneten, schwankte die Häufigkeit der LVDD sogar zwischen 17-60% [7,37].

Interessante Ergebnisse brachte die retrospektive Auswertung von Almeida et al., die jüngst den Einfluss der neuen ASE/EACVI-Algorithmen 2016 im Vergleich zu den aus den ASE/EAE aus dem Jahr 2009 in einem portugiesischen, nicht-zirrhosischen Kollektiv mit 1000 TeilnehmerInnen untersuchten. So verzeichneten sie eine Prävalenz der LVDD von 1% mit dem Algorithmus von 2016 im Vergleich zu 38% mit dem von 2009 [171]. Auch Huttin et al. erreichten unter Verwendung der neuen Algorithmen bei ihren 1485 nicht-zirrhosischen TeilnehmerInnen eine Prävalenz von 1% im Vergleich zu 6% (2009) [172].

Inwiefern sich die neuen ASE/EACVI- Empfehlungen auf die Prävalenz der LVDD in einem zirrhosischen Kollektiv auswirkt, wurde bislang noch nicht untersucht.

### 1.3.4 Klinische Relevanz und prognostische Faktoren

Eine LVDD bleibt lange Zeit und auch in späten Stadien asymptomatisch [142]. Wenn sie im Sinne einer HFpEF oder HFmrEF symptomatisch wird, können Betroffene unter Belastungsdyspnoe, Beinödemen, thorakalem Engegefühl und Leistungsminderung leiden [142,173]. Die LVDD kann eine systolische Herzinsuffizienz oder eine postkapilläre pulmonale Hypertonie zur Folge haben [57,144]. Als prognostischer Marker für die LVDD ist die Spitzen-Sauerstoffaufnahme etabliert [174].

Die klinische Relevanz der LVDD wird in hämodynamischen Belastungssituationen deutlich. So berichteten Merli et al. über einen Anstieg der diastolischen Blutflussparameter nach TIPS bei 11 PatientInnen mit Leberzirrhose. Sie erklärten sich den Anstieg der Werte durch eine erhöhte Ventrikel-Steifheit, die den Ventrikel an einer adäquaten Reaktion auf die Vorlast-Erhöhung nach TIPS hindert [53]. Kovács et al. stellten bei ihren 11 PatientInnen nach TIPS einen signifikanten Anstieg des PAWP von  $9,6 \pm 7,3$  mmHg präinterventionell auf  $19,3 \pm 5,8$  mmHg postinterventionell ( $p < 0,05$ ) mit persistierenden dilatierten Vorhöfen fest [175]. In weiteren Studien war eine  $E/A$ -ratio  $\leq 1$  mit einer höheren Mortalität nach TIPS assoziiert und ein unabhängiger Prädiktor für die Schwere der Lebererkrankung und die Mortalität [176,177].

Unabhängig von hämodynamischen Extremsituationen zeigten Ruíz-del-Árbol et al. in ihrer Kohorte von 80 LeberzirrotikerInnen in Abhängigkeit der LVDD-Schweregrade eine hochsignifikant verringerte 1-Jahres-Überlebensrate. Zudem konnte  $E/E'$  als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität festgestellt werden [120]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Karagiannakis et al. [178]. Trotz der Vielzahl an Studien, die über den negativen Einfluss der LVDD auf das Überleben berichteten, konnten Alexopoulou et al., Merli et al., Sampaio et al. und Nazar et al. keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate mit LVDD versus ohne LVDD bei diesen PatientInnen nachweisen [6,7,170,179].

Mit dem Fortschreiten der Leberzirrhose sinken die Leistungen der Betroffenen in Belastungstests kontinuierlich ab [4,180]. Dieses wurde auch Teammitgliedern unseres Arbeitskreises bestätigt [8]. Dass eine systolische Dysfunktion mit chronotroper Inkompetenz und einen unzureichenden Anstieg des HMV unter Belastung mit der verringerten Leistungskapazität der LeberzirrotikerInnen assoziiert ist, konnten verschiedene Autoren bereits zeigen [9,35,125].

Doch Wong et al. fanden in ihrem prospektiven Kollektiv von 39 LeberzirrhotikerInnen zusätzliche Hinweise, die die LVDD als eine Ursache für die eingeschränkte Belastbarkeit bei diesen PatientInnen darstellen könnte [4]. Auch im nicht-zirrhosischen Kollektiv konnte in einer großen US-amerikanischen Studie mit 2867 nicht-kardial vorbelasteten TeilnehmerInnen gezeigt werden, dass pathologische diastolische Funktionswerte mit einer schlechten Leistungskapazität einhergehen [181].

Dies gibt Grund zur Annahme, dass eine LVDD auch bei LeberzirrhotikerInnen einen negativen Einfluss deren Belastbarkeit haben könnte. Bislang wurde allerdings keine Studie durchgeführt, um die Ergebnisse von Wong et al. zu untermauern. Vor dem Hintergrund des häufig subklinischen Verlaufs der LVDD bei LeberzirrhotikerInnen, ist es das Anliegen dieser Arbeit darzulegen, in wie weit pathologische diastolische Funktionsparameter die Belastbarkeit dieser PatientInnen limitiert.

## **1.4 Hypothesen und Ziele**

Die Häufigkeit der LVDD bei Leberzirrhose wird in der aktuellen Fachliteratur uneinheitlich angegeben. Bislang gibt es keine Studien, die den Einfluss der neuen Grenzwerte der ASE/EACVI 2016 auf die Prävalenz der LVDD im zirrhosischen Kollektiv untersuchten. Ob die LVDD ein unabhängiger Prädiktor für die aerobe Leistungskapazität bei LeberzirrhotikerInnen darstellt ist ebenfalls nicht bekannt. Unter der Annahme, dass die LVDD in Leberzirrhose häufig ist und einen negativen Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit dieser PatientInnen hat, ist es das Ziel dieser Arbeit, die Prävalenz der LVDD anhand etablierter Parameter in einem großen, heterogenen zirrhosischen Kollektiv zu ermitteln und den Einfluss der LVDD auf die Leistungskapazität zu evaluieren.

### **1.4.1 Hauptzielgröße**

Nullhypothese: Das Vorhandensein einer LVDD bei LeberzirrhotikerInnen hat keinen signifikanten Einfluss auf deren kardiopulmonale Belastbarkeit.

Alternativhypothese: Das Vorhandensein einer LVDD bei LeberzirrhotikerInnen hat einen signifikanten Einfluss auf deren kardiopulmonale Belastbarkeit.

### **1.4.2 Nebenzielgröße**

Nebenzielgröße stellt die Prävalenz der LVDD bei LeberzirrhotikerInnen dar.

## **2 Material und Methoden**

Es handelt sich bei dieser Diplomarbeit um die retrospektive Datenauswertung einer prospektiven Querschnittskohorte. Im Kapitel 2.1 wird zunächst auf die Charakteristik der Primärstudie eingegangen, und anschließend, im Kapitel 2.2 der Material- und Methodenteil dieser Studie näher erläutert.

### **2.1 Methoden der Primärstudie**

Zweck der Primär-Studie „Prävalenz von pulmonalen Gefäßerkrankungen bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades“ war die Erfassung der Häufigkeit der porto-pulmonalen Hypertonie (PoPH) und des hepatopulmonalen Syndroms (HPS).

Zwischen Mai 2011 und April 2016 wurden fortlaufend ambulante und stationäre PatientInnen rekrutiert, die aufgrund eines portalen Hypertonus auf der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie sowie der klinischen Abteilung für Pulmonologie am LKH-Univ. Klinikum Graz in Behandlung waren. Für das Screening nach PoPH und HPS wurden die TeilnehmerInnen in die pulmologische Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz einbestellt. Neben einer ausführlichen Anamnese erfolgten Lungenfunktionsdiagnostik, transthorakale Echokardiographie inklusive Kontrastechokardiographie des rechten Herzens, Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest (6MGT), Elektrokardiogramm (EKG), klinische Untersuchungen, kapilläre Blutgasanalyse (BGA) sowie eine venöse Blutentnahme. Ab Juni 2012 wurde zudem bei 172 dieser PatientInnen eine Gewebe-Doppler-Untersuchung des Herzens durchgeführt.

#### **2.1.1 Studienpopulation der Primärstudie**

In die Primär-Studie wurden 205 konsekutive PatientInnen mit einem zirrhotischen und nicht-zirrhotischen portalen Hypertonus eingeschlossen. Die Diagnose wurde von ÄrztInnen der Gastroenterologie und Hepatologie des LKH-Univ. Klinikums Graz mittels Leberbiopsie oder anhand von typischen klinischen, sonographischen und laborchemischen Kriterien gestellt.

### **2.1.2 Einschlusskriterien der Primärstudie**

Es wurden alle volljährigen männlichen und weiblichen TeilnehmerInnen eingeschlossen, die einen portalen Hypertonus zirrhotischer oder nicht-zirrhotischer Natur, unabhängig der Ätiologie und des Erkrankungsfortschrittes (Child-Pugh A, B, C), aufwiesen. Die PatientInnen willigten mit einer schriftlichen Einverständniserklärung der Teilnahme an der Studie zu.

### **2.1.3 Ausschlusskriterien der Primärstudie**

PatientInnen, die andere Ursachen einer pulmonalen Hypertonie als die PoPH aufwiesen wurden nicht in die Primär-Studie eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren: Myokardinfarkt, thromboembolisches Geschehen oder Ösophagusvarizenblutung innerhalb der letzten sechs Monate, schwere obstruktive ( $FEV_1/FVC < 70\%$  und  $FEV_1 < 40\%$ ) und/oder restriktive pulmonale Erkrankungen,  $LVEF < 55\%$ , hämodynamisch relevante kardiale Vitien, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie  $> \text{°I}$ , HIV-Infektion, therapierefraktärer Aszites, Status post Lebertransplantation, sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

## **2.2 Methoden der Diplomarbeit**

### **2.2.1 Erweiterte Ausschlusskriterien der Diplomarbeit**

Weitere Ausschlusskriterien wurden für die retrospektiven Analysen dieser Diplomarbeit folgend definiert:

- Isolierter Pfortaderhochdruck ohne Leberzirrhose (N=8)
- Zustand nach TIPS (N=1)
- Fehlende Gewebe-Doppler Untersuchung, (N=24)
- Unkontrollierter arterieller Hypertonus (N=7)
  - diagnostizierter arterieller Hypertonus mit Ruhewerten von  $\geq 140/90\text{mmHg}$  mit oder ohne antihypertensive Therapie oder
  - Blutdruckwerte am Tag der Spiroergometrie von  $\geq 160/100\text{mmHg}$  ohne diagnostizierte arterielle Hypertonie (in Ruhe)
- Höhergradige Herzrhythmusstörungen (N=0)
- Vorliegen einer PoPH (N=4)

### 2.2.2 Labordiagnostik

Das durchgeführte Routinelabor beinhaltete die Bestimmung von Blutbild, Differentialblutbild, Gerinnung, Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnsäure, GFR), Leberfunktionsparameter (Leberenzyme, Bilirubin), Lebersyntheseparameter (Albumin, Gesamt-Proteine), Herzparameter (NT-pro-BNP), Triglyceride, Cholesterin, CRP und Nüchtern-Glucose. Die Blutentnahme erfolgte am LKH-Univ. Klinikum Graz. Eigens für die Diplomarbeit wurde kein Blut abgenommen.

### 2.2.3 NYHA-Klassifikation

Die „New York Heart Association“ (NYHA)-Klassifikation dient der Beurteilung der Leistungseinschränkung von PatientInnen [163]. Die Einteilung in die Gruppen I-IV erfolgte anhand von der subjektiv empfundenen Atemnotsymptomatik bei körperlicher Belastung. Die PatientInnen wurden von ÄrztInnen der klinischen Abteilung für Pulmologie des LKH-Univ. Klinikums Graz eingeteilt (vgl. Tabelle 3).

Stadium	Definition
<b>NYHA I</b>	Keine Symptome und keine Limitierung bei gewöhnlicher körperlicher Belastung.
<b>NYHA II</b>	Milde Symptome (zum Beispiel Atemnot) und leichte Einschränkung bei körperlicher Belastung.
<b>NYHA III</b>	Mäßig-schwere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgrund von Symptomen, sogar bei geringer körperlicher Belastung.
<b>NYHA IV</b>	Schwerste Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bereits in Ruhe treten Symptome der Atemnot und Erschöpfung auf.

Tabelle 3: NYHA-Kriterien

## 2.2.4 Lungenfunktionsdiagnostik

Spirometrie [182,183], Bodyplethysmographie [184] und DLCO-Messung [185] wurden unter Standardbedingungen in der pulmologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz von erfahrenem Personal durchgeführt. Die Spirometrie und die Messung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) erfolgten mit dem Master-Screen-PFT/Jaeger<sup>®</sup>, die Bodyplethysmographie mit dem Master-Screen Body/Jaeger<sup>®</sup>. Vor der Untersuchung wurden Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Hämoglobinwert und Daten zur Raucheranamnese erfasst. Für die Bodyplethysmographie nahmen die PatientInnen in der Untersuchungskammer Platz. Nach ausreichender Instruktion zum Testablauf und Verschluss der Kammer wurden die PatientInnen gebeten das Mundstück mit Strömungssensor (Pneumotachograph) mit den Lippen fest zu umschließen. Eine luftdichte Nasenklemme wurde angebracht, um zu gewährleisten, dass die ganze Atemluft durch das Mundstück strömt. Zur Adaptation an die Umgebung erfolgten zunächst einige spontane Atemzüge, bis die kompensierten Atemschleifen gleichmäßig und reproduzierbar waren [186]. Anschließend sollten die PatientInnen gegen einen Strömungswiderstand am Mundstück ein- und ausatmen.

Für die Spirometrie wurden die PatientInnen aufgefordert langsam maximal, bis zum Erreichen eines Plateaus, auszuatmen und daraufhin zügig einzuatmen. Mit Hilfe dieses Manövers konnte die forcierte Vitalkapazität (FVC) ermittelt werden. Im Anschluss sollten sie so schnell und kräftig wie möglich expirieren (Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>)). Die Messungen wurden wiederholt, bis drei akzeptable Versuche entsprechend der Akzeptanz- und Reproduzierbarkeitskriterien, nach den Empfehlungen der ERS [182] und der deutschen Atemwegsliga [187], aufgezeichnet wurden. Mit Hilfe der Spirometrie lässt sich der Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/FVC) berechnen. Unter Zuhilfenahme der Bodyplethysmographie lässt sich auf die die totale Lungkapazität (TLC) schließen.

Für die DLCO-Messung atmeten die PatientInnen zunächst vier Mal ruhig ein und aus. Danach wurden sie aufgefordert, möglichst lange ausatmen, um daraufhin so tief wie möglich einzuatmen und die Luft in maximaler Inspirationstiefe für 10 Sekunden anzuhalten. Nach erneutem Ausatmen sollten sie Mundstück umgehend loslassen. Mit Hilfe dieser Messung und des aktuellen Hämoglobinwertes lassen sich die DLCOc VA (korrigiertes Hämoglobin- und Alveolarvolumen) sowie die DLCOc SB (single breathe, Hämoglobin-korrigiert) berechnen.

## 2.2.5 Blutgasanalyse

Für die Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches wurde eine kapilläre Blutgasanalyse (BGA) im Rahmen der Spiroergometrie durchgeführt. Die Blutgase wurden am hyperämisierten Ohrläppchen, das mit einer vasodilatativen Salbe (Finalgon®-Salbe/Boehringer Ingelheim Pharma) für eine Dauer von zehn Minuten lokal vorbehandelt wurde, entnommen. Die Entnahme via Lanzette und Glaskapillare, erfolgte nach ordnungsgemäßer lokaler Desinfektion und Trocknung der Entnahmestelle mit herunterhängendem Blutropfen in sitzender Position der PatientInnen. Diese Methode ist mit einer arteriellen BGA vergleichbar und eignet sich somit zur Analyse der Blutgase [188]. Die Glaskapillaren, frei von Luftbläschen und thrombosierten Material, wurden zur Messung mit dem Analysegerät ABL 800 FLEX/ Radiometer GmbH konnektiert (vgl. Abbildung 7). Um dennoch zu vermeiden, dass mögliche Gerinnsel in das Analysegerät gelangen, wurde mit „Clot Catchern“ gearbeitet. Folgende Parameter wurden gemessen: Blutgase (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, AaDO<sub>2</sub>), Oxymetrie (Hb, sO<sub>2</sub>, Hct), Elektrolyte (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>), Metaboliten (Glucose, Lactat) und Sauerstoff Status (Bikarbonat) [188].

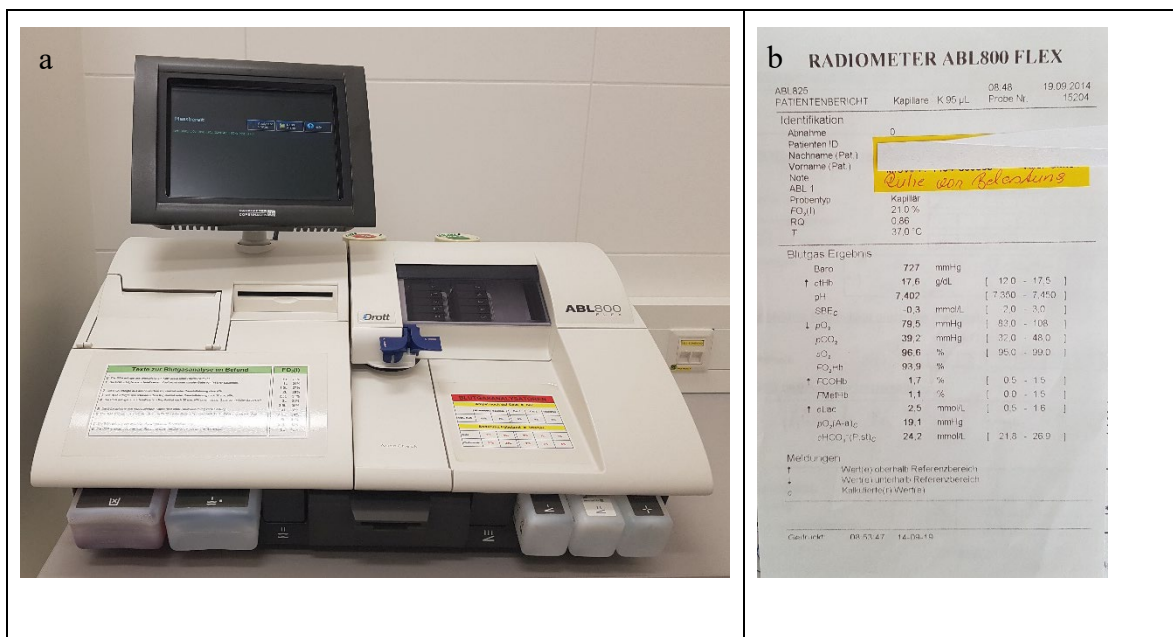


Abbildung 7: a: Analysegerät ABL 800 FLEX zur Messung der Blutgase; b: eine Beispiel BGA.

## 2.2.6 Evaluierung der Leberzirrhose

CP-Kriterien und MELD-Score werden zur Evaluierung der Leberzirrhose berechnet [189].

### 2.2.6.1 Child-Pugh-Score

Die Ermittlung der Child-Pugh-Klasse (A-C) erfolgte mit Hilfe von klinischen und laborchemischen Parametern (vgl. Tabelle 4). Je nach Schweregrad wurden 1-3 Punkte vergeben, addiert und den Gruppen A-C zugeteilt, wobei Child-Pugh A eine milde, Child-Pugh B eine moderate und Child-Pugh C eine schwere Leberzirrhose widerspiegelt [190].

Parameter	Punkte (Score)		
	1	2	3
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	> 2,8
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3
Aszites	kein	mild	massiv
Enzephalopathie	0	I - II	III - IV
Child-Pugh A	5 - 6 Punkte (Score)		
Child-Pugh B	7 - 9 Punkte (Score)		
Child-Pugh C	10 - 15 Punkte (Score)		

Tabelle 4: Child-Pugh-Kriterien

Aszites wurde mit Hilfe von 2-D Ultraschall in die Kategorien „kein“ (kein Nachweis von Aszites), „mild“ (nur mittels Sonographie nachweisbar) und „massiv“ (klinischer und sonographischer Nachweis von Aszites) eingeteilt [191]. Der Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie (HE) wurde nach den West-Haven Kriterien (vgl. Tabelle 5) anhand von Bewusstseinslage, Orientierung bzw. Kognition und neurologische Veränderungen in fünf Klassen (0-IV) eingeteilt [192].

Klasse	Bewusstsein, Orientierung, Kognition	Neurologie
0	normal	normal
I	Benommenheit, Milde Desorientierung Geringe Aufmerksamkeitsspanne	Reflexe normal, EEG normal, Keine Asterixis
II	Somnolenz, Lethargie, Moderate Desorientierung und Verwirrtheit	Reflexe lebhaft, Asterixis EEG pathologisch
III	Zunehmende Somnolenz, Starke Desorientierung und Verwirrtheit, Dysarthrie	Reflexe lebhaft, Kloni, EEG pathologisch, Asterixis
IV	Sopor, Koma	Areflexie, EEG pathologisch

Tabelle 5: West Haven Kriterien zur Einteilung des Schweregrades der HE

### 2.2.6.2 MELD-Score

Der MELD-Score (model for end-stage liver disease) dient der Einschätzung der 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit und damit der Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Es können 6-40 Punkte erreicht werden. Je höher der MELD-Score, desto fortgeschrittener ist die Leberzirrhose und umso größer ist das Mortalitätsrisiko [193]. Der MELD-Score wird nach folgender Formel berechnet:

$$10 \times (0,957 \times \ln (\text{Kreatinin})) + 0,378 \times \ln (\text{Billirubin}) + 1,12 \times \ln (\text{INR}) + 0,643$$

### 2.2.7 Elektrokardiogramm

Die 12-Kanal-Ruhe-EKG-Untersuchung mit dem MAC 3500/GE Healthcare erfolgte bei allen PatientInnen in der pulmologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz. Beurteilt wurde der mit 50mm/s geschriebene EKG-Streifen durch erfahrene ÄrztInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie (vgl. Abbildung 8). Die QT-Zeit wurde mit einem EKG-Lineal abgemessen. Zur Korrektur der QT-Zeit wurde die für LeberzirrhotikerInnen empfohlene Formel nach Fridericia verwendet [194].

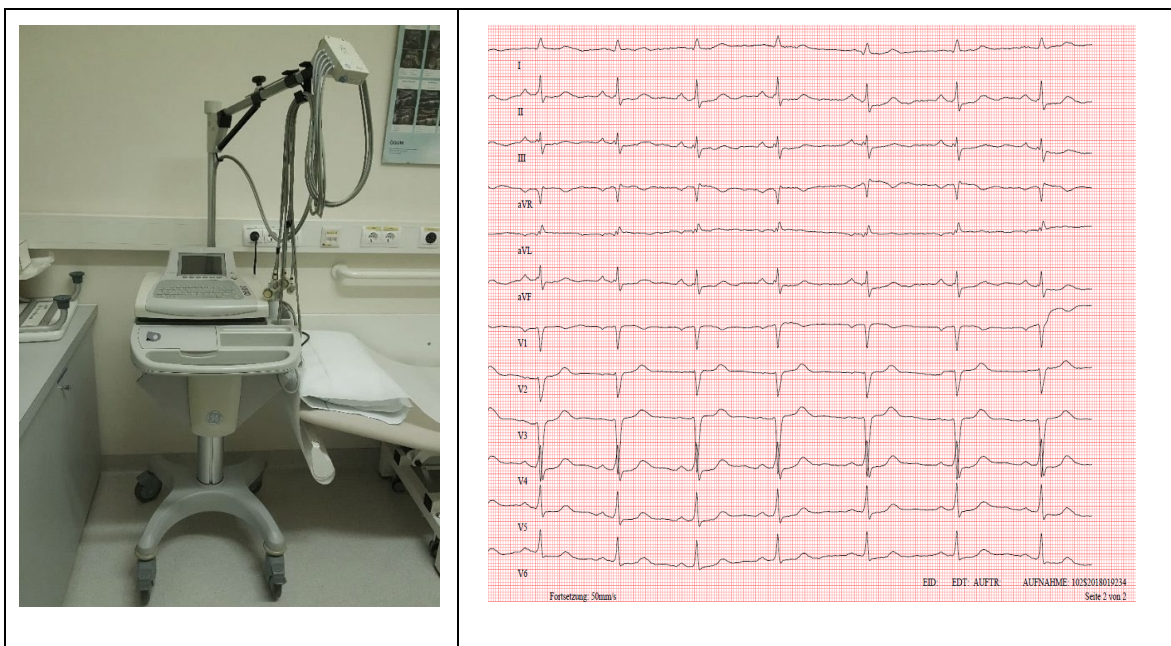


Abbildung 8: 12-Kanal-EKG MAC 3500/ GE Healthcare mit Saugelektroden (links) und ein Beispiel-EKG (rechts)

## 2.2.8 Echokardiographie

Zur Evaluierung der Herzfunktion wurden echokardiographische Untersuchungen mit dem Vivid E9/GE Healthcare von erfahrenen ÄrztInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie durchgeführt (vgl. Abbildung 9). Alle Bilder erfolgten in den empfohlenen Schnitten und Sequenzen, die folgend näher beschrieben werden [57,144,147].



Abbildung 9: Echokardiographie-Gerät Vivid E9/GE Healthcare

### 2.2.8.1 Linksventrikuläre systolische Funktion

Zur Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurden linksventrikuläres (LV) enddiastolisches- und endsystolisches Volumen im apikalen 4-Kammer-Blick gemessen und mittels monoplaner Simpson-Methode ( $LVEF (\%) = \frac{LVEDV (4AC) - LVESV (4AC)}{LVEDV (4AC)} \times 100\%$ ) auf die LVEF geschlossen (vgl. Abbildung 10) [147,195].

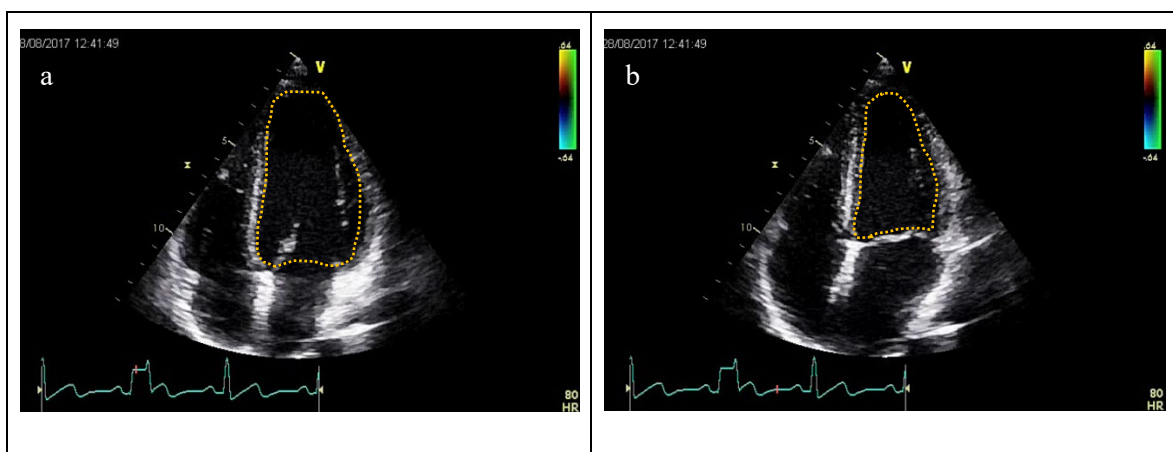


Abbildung 10: Messung der LVEF enddiastolisch (8a) und endsystolisch (8b) im apikalen 4-Kammer-Blick (4AC)

Enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), posteriore Wand diastolisch (LVPWd) und interventrikuläres Septum diastolisch (LVSD) wurden zur Beurteilung von linksventrikulärer Herzgröße und Wandstärke in der parasternal-langen Achse (M-Mode) gemessen.

### 2.2.8.2 Linksventrikuläre diastolische Funktion

Für die Beurteilung der diastolischen Ventrikelfunktion wurden die maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit ( $E'$ ) und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) im apikalen 4-Kammer-Blick mittels gepulsten Gewebe-Dopplers herangezogen. Der Cursor befand sich 5-10 mm cranial des basalen inferoseptalen und lateralen Mitralrings. Die Messwerte beziehen sich, falls nicht anders beschrieben, auf die gemittelten Werte von  $E'$  (vgl. Abbildung 11).

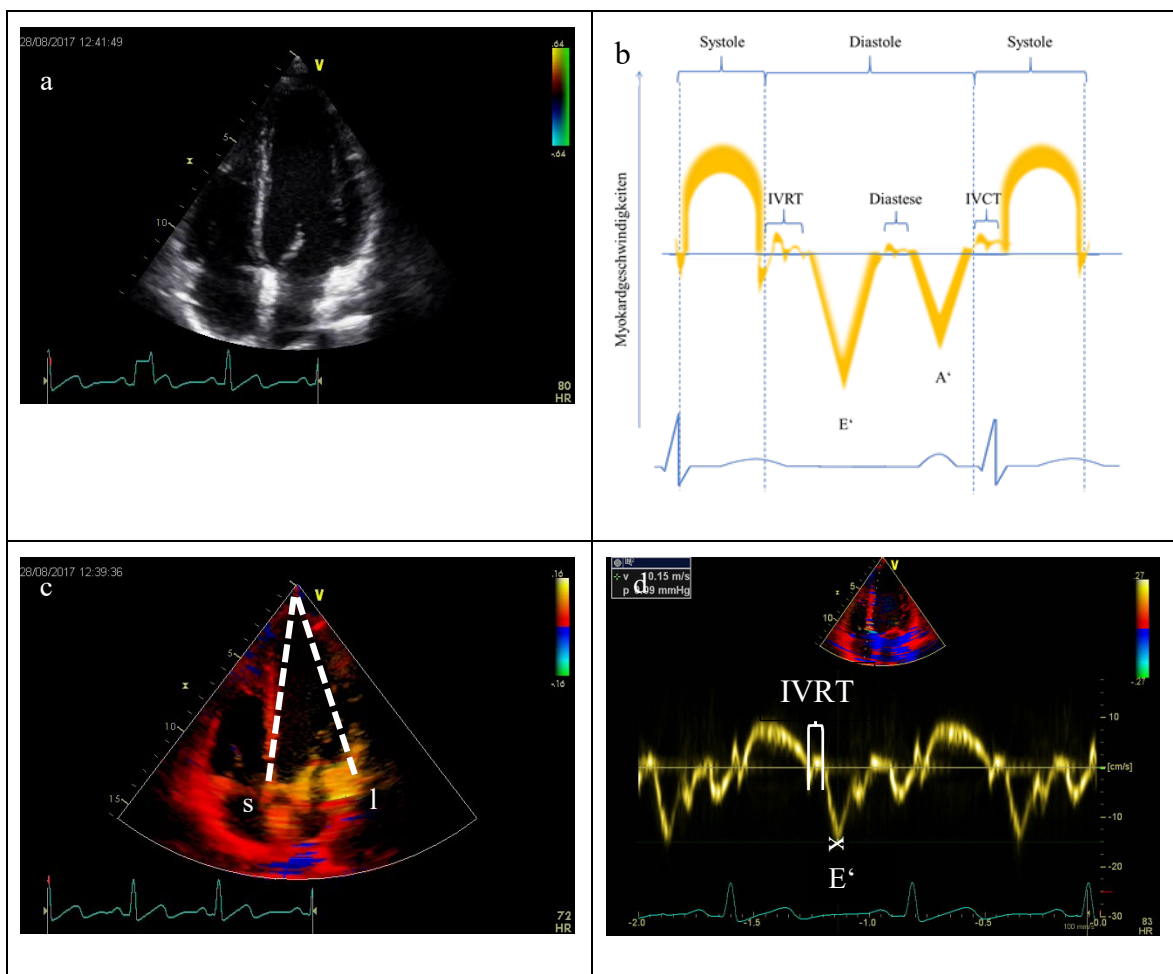


Abbildung 11: Gepulste Gewebe-Doppler Sequenz im apikalen 4-Kammer-Blick.

Links oben (a) zeigt das Herz im apikalen 4-Kammer-Blick, unten (c) wurde eine Gewebe-Doppler-Sequenz hineingelegt und die optimale Positionierung des Cursors septal (s) und lateral (l) demonstriert. In der gepulsten Gewebe-Doppler-Sequenz (b/d) können IVRT und  $E'$  (hier: septal) gemessen werden.

Die standardisierten Messungen der transmitralen Blutflussgeschwindigkeiten erfolgten in der apikal langen Achse auf Höhe der Tenting Area, der Fläche zwischen Mitralklappenannulus und geschlossenen Mitralsegeln. Mittels gepulsten Doppler-Spektrums wurden E-Welle (maximale frühdiastrische Geschwindigkeit über der Mitralklappe), A-Welle (maximale spätdiastrische Geschwindigkeit über der Mitralklappe) und Dezelerationszeit (DecT) gemessen (vgl. Abbildung 12). Durch Division des Wertes der E-Welle durch den Wert von E' ergibt sich die E/E'-Ratio, ein globaler Marker für den linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck (LVEDP) und die LVDD.

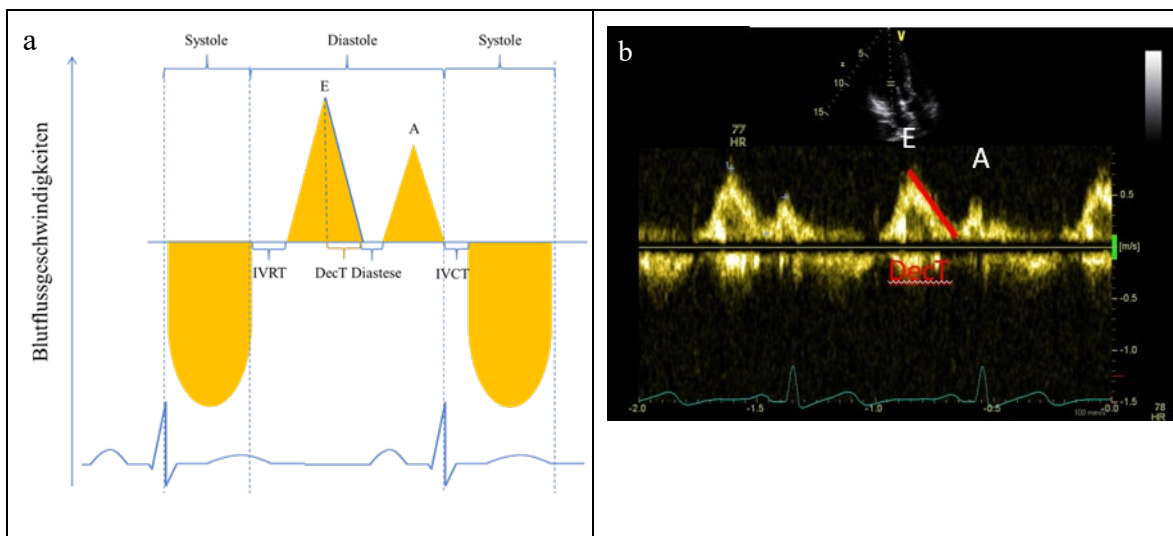


Abbildung 12: Pulse Doppler im apikalen lange-Achse-Schnitt. a und b zeigen das gepulste Doppler-Spektrum des transmitralen Flusses mit E-Welle, A-Welle und DecT abgebildet.

Die Messung des linken Atriums erfolgte im apikalen 4-Kammer-Blick enddiastolisch mittels Scheibchensummationsmethode (MOD). Für die Ermittlung des linksatrialen Volumen-Index (LAVI) wurden folgende Formeln angewandt (vgl. Abbildung 13).

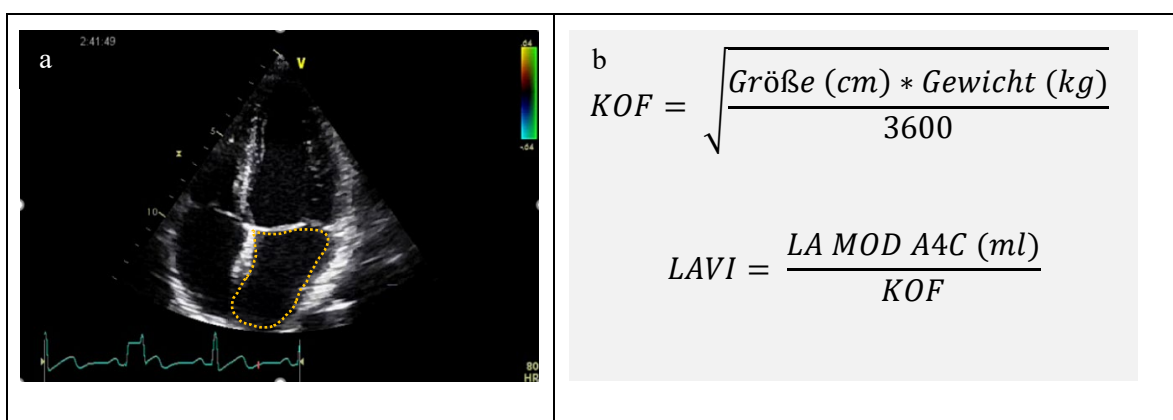


Abbildung 13: Planimetrie des linken Atriums 4-Kammer-Blick: Um die linksatriale Fläche abzuschätzen, wurden die Konturen der maximalen Vorhofdehnung enddiastolisch nachgezeichnet und mittels Scheibchensummationsmethode auf das Volumen des LA geschlossen.

### 2.2.8.3 Rechtsventrikuläre Funktion

Rechtsventrikuläre Funktionsparameter wurden nach den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der European Respiratory Society (ERS), ASE und der EACVI erhoben [196,197]. Die Messungen erfolgten im apikalen 4-Kammer-Blick. Der rechtsventrikuläre Durchmesser wurde enddiastolisch auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus gemessen. Durch Anwendung des M-Modus wurde die systolische Trikuspidalklappenannulus-Bewegung (TAPSE) ermittelt. Die Ermittlung der Höhe der maximalen Flussgeschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz (TRV) erfolgte unter Zuhilfenahme des CW-Dopplers. Unter Verwendung der modifizierten Bernoulli-Gleichung kann der systolische pulmonalarterielle Druck (SPAP) abgeschätzt werden (vgl. Abbildung 14).

Modifizierte Bernoulli-Gleichung:  $SPAP = 4 \times TRV^2 + \text{geschätzter RAP}$

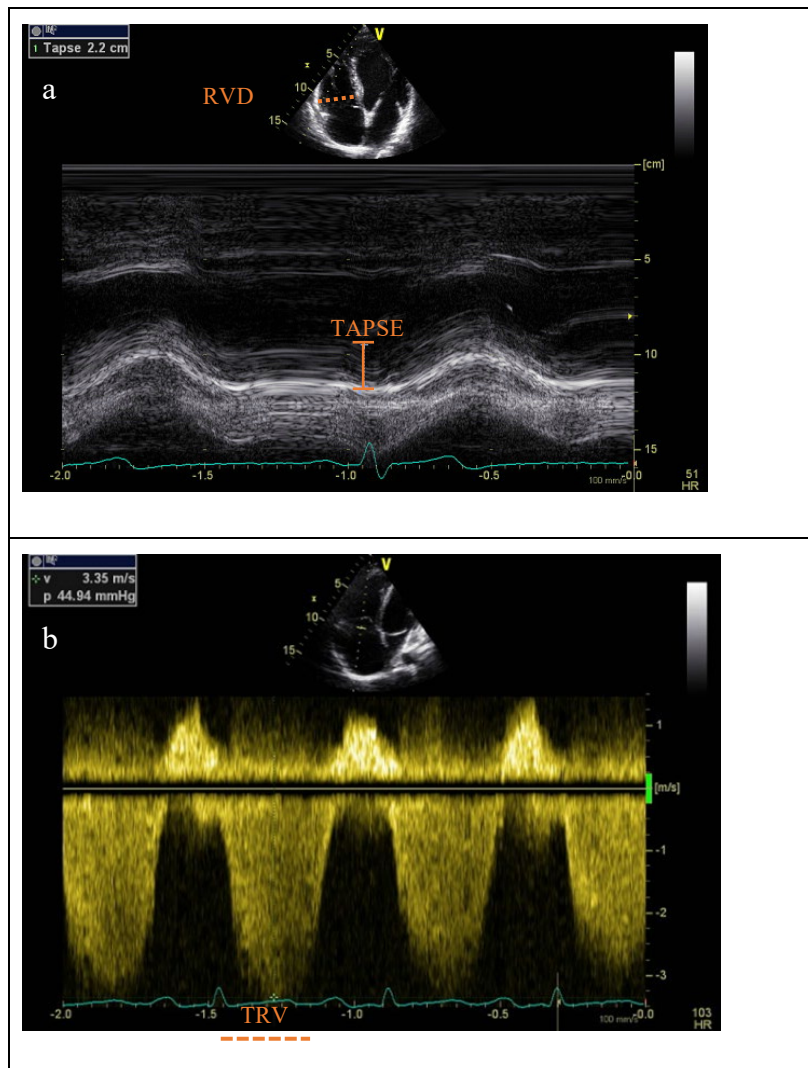


Abbildung 14: Rechtsventrikuläre Funktionsparameter RVD, TAPSE (a) und TRV (b)

### 2.2.9 Einteilung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

Die Einteilung der PatientInnen erfolgte nach der aktuellen Leitlinie der ESC 2016 und unter Zuhilfenahme der aktuell empfohlenen Grenzwerte nach der ASE/EACVI 2016. Anhand der wichtigsten Marker der LVDD, E/A und E/E' wurden sie den Gruppen „Normal“, „LVDD I“, „LVDD II“ und „LVDD III“ zugeteilt (N= 148) (vgl. Abbildung 15) [57,144].

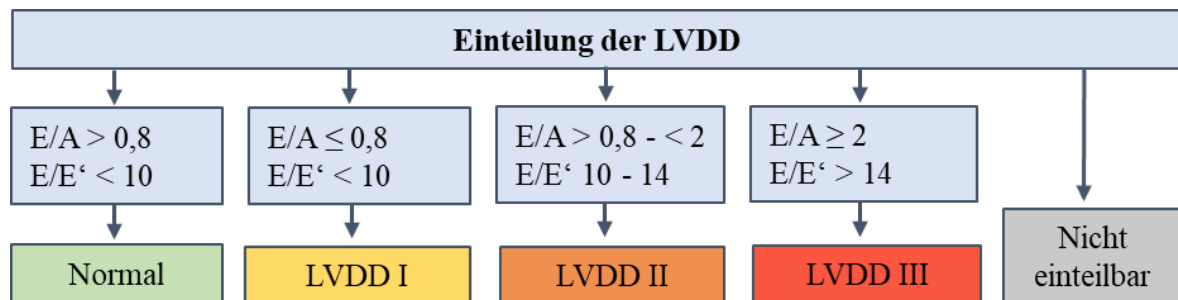


Abbildung 15: Einteilung der LVDD basierend auf den Empfehlungen der ASE/EACVI 2016

PatientInnen, die durch dieses Verfahren „nicht einteilbar“ waren (N=13), wurden unter Zuhilfenahme supportiver Kriterien (vgl. Tabelle 6) nach den Empfehlungen der ASE/EACVI 2016 sowie der ESC 2016 einer Gruppe zugeteilt [57,144,164].

Supportive Kriterien (SK)	Normal	LVDD I	LVDD II	LVDD III
E'(septal/lateral) (cm/s)	≥ 7/ ≥ 10	< 7/ < 10	< 7/ < 10	< 7/ < 10
TRV (m/s)	≤ 2,8	≤ 2,8	> 2,8	> 2,8
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	≤ 34	∞	> 34	> 34
IVRT (m/s)	> 110	> 110	60 - 100	< 60
DecT (m/s)	> 220	> 220	140 - 220	< 140

Tabelle 6: Erweiterte Kriterien zur Einteilung der LVDD

## 2.2.10 Evaluierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit

Für die Ermittlung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit erfolgten 6MGT und eine Spiroergometrie als etablierte Belastungsuntersuchungen [198,199].

### 2.2.10.1 6-Minuten-Gehtest

Der 6MGT ist eine anerkannte Methode zur Ermittlung der kardiopulmonalen Belastbarkeit und erfolgte unter Standardbedingungen in der pulmologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz [198]. Er hat bei leichter Durchführbarkeit und minimal apparativen Aufwand ähnliche Aussagekraft wie die Spiroergometrie [200]. Die PatientInnen wurden aufgefordert so schnell wie möglich zu gehen, bis sechs Minuten vorüber waren oder Erschöpfung auftrat [201]. Zielgröße des 6MGT ist die erreichte Gehstrecke in Metern. Zur Quantifizierung der subjektiv empfundenen Anstrengung wurde alle 2 Minuten die category ratio-10 Skala nach Borg erfragt, die von 0 (keine Anstrengung oder Luftnot) bis 10 (maximale Anstrengung bzw. Luftnot) reicht und eine gute Reproduzierbarkeit zeigt [202]. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden bei Start und Ende des Tests mittels Pulsoxymetrie (Fingertip Pulse Oximeter MD300D/HABEL Medizintechnik®) gemessen (vgl. Abbildung 16). Für die Gehstrecke wurden individuelle Sollwerte berechnet [203].

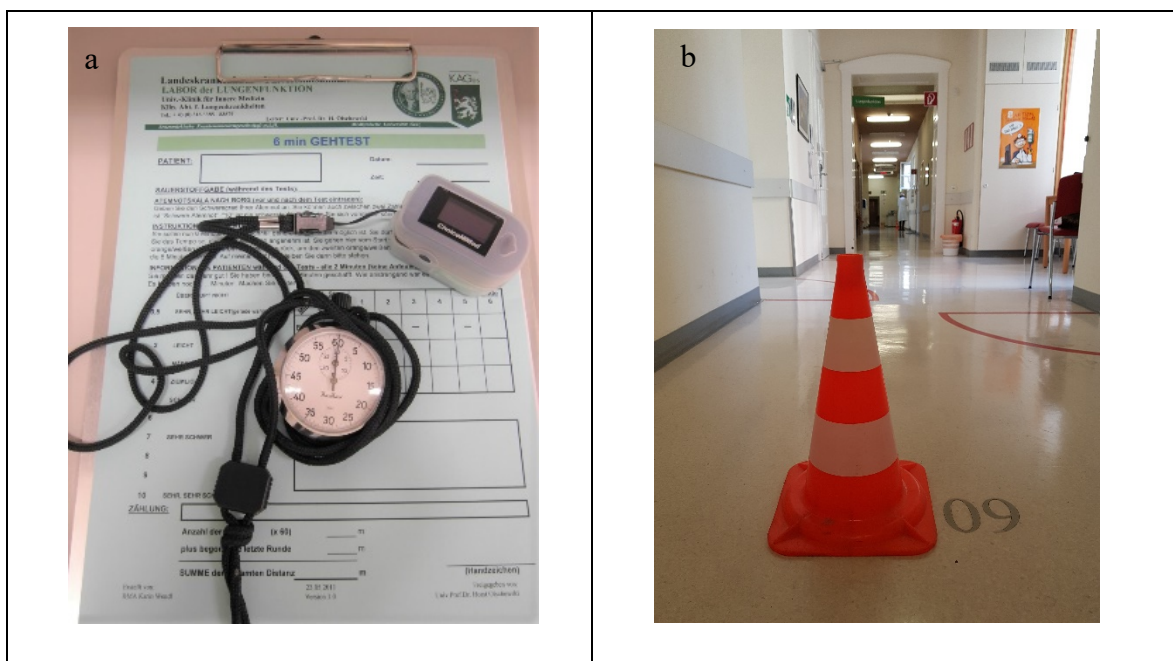


Abbildung 16: Equipment eines 6MGT (a) in der Pulmonologie-Ambulanz (b)

### 2.2.10.2 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist die umfassendste Untersuchung zur Evaluierung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Sie ist komplikationsarm und ermöglicht die objektive Beurteilung von Atemmechanik, Gasaustausch, Herzkreislauffunktion und Muskelaktivität und erlaubt damit die Differenzierung zwischen kardiovaskulärer, pulmonaler, metabolischer und muskulärer Ausbelastung [10,204,205]. Zielparameter für diese Arbeit waren Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ), Ventilation ( $\dot{V}E$ ) mit Atemfrequenz (AF) und Tidalvolumen (VT), maximale Herzfrequenz (HR), Baseexcess (BE), Sauerstoffpuls ( $O_2$  Puls), Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ), Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) und Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ), jeweils bei maximaler Belastung (Peak) [199].

Die Untersuchungen erfolgten mit dem Liegend-Ergometer Ergoline ergoselect 1200/ Bergmann Medizintechnik GmbH (vgl. Abbildung 17 a) und wurden unter Standardbedingungen in der pulmologischen Ambulanz von erfahrenem Personal durchgeführt. Auf geeignete Umgebungsfaktoren wie 18-24°C Raumtemperatur, bequeme Kleidung und nicht Nüchternheit wurde geachtet. Keiner erfüllte eine Kontraindikation für die Spiroergometrie [205].

Nach genauer Einweisung der PatientInnen zum Testablauf erfolgten eine kapilläre BGA (vgl. Kapitel 2.2.5) und die Messung des arteriellen Blutdrucks mittels Manschette am Oberarm nach Riva-Rocci. Nasenklemme und Mundstück, welches mit einem Flowmeter und einem Gasanalyse-Gerät verbunden war, wurden angebracht. Dies ermöglicht die kontinuierliche Messung der Atemtätigkeit, des Sauerstoffverbrauches und der Produktion von Kohlenstoffdioxid. Herzfrequenz und Herzaktivität wurden mittels 12-Kanal-EKG überwacht (vgl. Kapitel 2.2.3). Nach einer initialen Ruhe-Phase von 2 Minuten bei 0 Watt, begann die Untersuchung nach WHO-Stufenprotokoll [206,207]. Die PatientInnen wurden aufgefordert mit einer Geschwindigkeit von 55-65 Umdrehungen/min zu treten. Die Belastung wurde, beginnend mit 25 Watt, alle 2 Minuten stufenweise um 25 Watt gesteigert. Beim Erreichen einer neuen Leistungsstufe wurden die Blutdruck-Messungen wiederholt und Atemgase sowie Informationen aus dem EKG notiert.

Die jeweilige Untersuchung dauerte bis zum Erreichen der individuellen Ausbelastung (6-10 Minuten) oder bis zum Auftreten von Abbruchkriterien (Angina Pectoris, elektrokardiographische Ischämiezeichen (ST-Strecken-Senkungen, ST-Strecken-Hebungen, neu aufgetretene Blockbilder), höhergradige Arrhythmien, ein Blutdruckabfall

>20mmHg, ein Blutdruckanstieg >250/120mmHg, Blässe, Schwindel oder Zeichen eines respiratorischen Versagens) [205]. Eine erneute BGA wurde unmittelbar vor Abbruch der Untersuchung sowie 3 Minuten und 8 Minuten nach Belastung durchgeführt.

Für jeden der TeilnehmerInnen wurde ein Protokoll (vgl. Abbildung 17 b) angelegt. Dieses umfasste neben personenbezogenen Daten und Medikamentenanamnese relevante Vorerkrankungen, die die Belastungsuntersuchung beeinflussen könnten, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, des Respirationstraktes und des Bewegungsapparates. Auch Symptome wie „Atemnot“, „Beinbeschwerden“ und „Druck auf der Brust“ wurden während der Untersuchung auf einer Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 10 (trifft absolut zu) von den PatientInnen bewertet. Darüber hinaus wurden die individuellen Abbruchsgründe und die Mitarbeit der PatientInnen von 1 (sehr gut) bis 10 (schlecht) sowie besondere Vorkommnisse notiert.

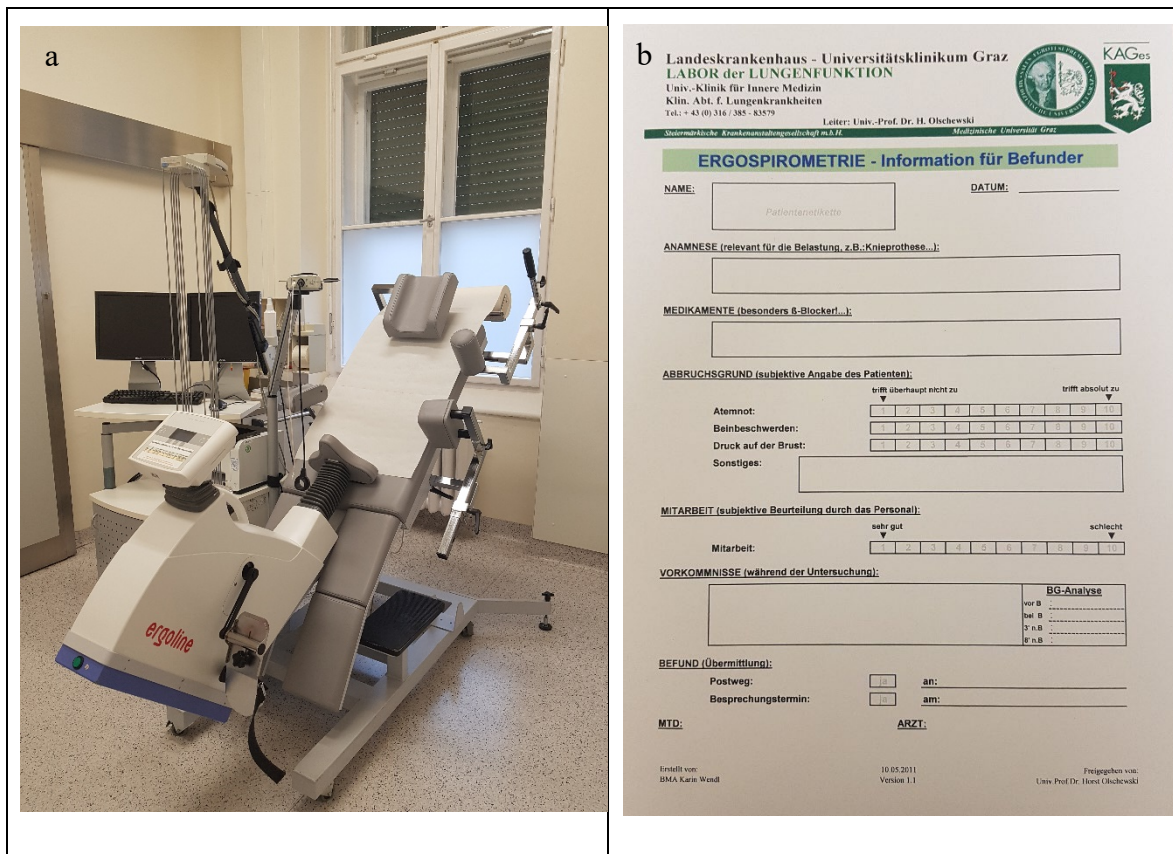


Abbildung 17: a: Spiroergometer in der pulmologischen Ambulanz (links), b: zusätzliches Protokoll (rechts)

## 2.3 Votum der Ethikkommission

Für die Durchführung der Studie (EK.-Nr. 1434/2017) wurde am 17.11.2017 ein Votum, bzw. am 07.11.2018 ein Folgevotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erteilt. Die Teilnahme an der Primärstudie setzte die unterschriebene Einverständniserklärung der PatientInnen voraus. Die Untersuchungen waren aufgrund des größtenteils nicht-invasiven (Echokardiographie, Spiroergometrie, 6MGT) oder minimal-invasiven Charakters (venöse Blutentnahme, kapilläre BGA) komplikationsarm.

## 2.4 Statistische Auswertung

PatientInnen-bezogene Daten wurden anonymisiert und auf einem gesicherten Server der Medizinischen Universität Graz gespeichert und von einer Firewall geschützt. Die PatientInnen wurden mit einer Studien-ID anonymisiert. Die Speicherung der Daten erfolgte in Microsoft Office Excel 2016. Diagramme wurden via Excel, Tabellen mit Hilfe von Microsoft Office Word 2016 erstellt. Die retrospektive Datenanalyse erfolgte mittels induktiver und deskriptiver Statistik. Dafür wurde das Statistik Programm „IMB SPSS Statistics 25“ verwendet. Metrische, normalverteilte Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben, metrisch und nicht-normalverteilte Variablen mit Median und Interquartilsbereichen (25.% - 75.% Perzentile). Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk Test.

Zur Testung auf Unterschiede in der Häufigkeit nominaler Variablen wurde der Chi-Quadrat Test angewendet. Gruppenvergleiche mit kleinen Stichproben erfolgten mit Fisher's exakten Test. Bei normalverteilten Variablen erfolgte der Gruppenvergleich mit einer ANOVA. Bei nicht-normalverteilten Variablen kam der Kruskal-Wallis Test zum Einsatz. Die Post-hoc Analysen für normalverteilte und nicht normalverteilte Variablen wurden mittels Bonferroni Korrektur adjustiert.

Die Analysen des Zusammenhanges erfolgten bei normalverteilten Variablen mittels Pearson Korrelationskoeffizienten, bei nicht-normalverteilten Parametern wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's Rho  $\rho(r_s)$ ) berechnet. Um den Einfluss möglicher Drittvariablen zu berücksichtigen wurden parametrische bzw. nicht-parametrische partielle Korrelationen durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Basischarakteristika der Kohorte

Von 2011-2016 wurden 205 konsekutive PatientInnen mit Leberzirrhose rekrutiert. In die retrospektiven Analysen wurden, nach Definition weiterer Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.2), 161 PatientInnen eingeschlossen. Der Großteil des Kollektivs war männlich (73%). Demographische Basischarakteristika und laborchemische Parameter der Kohorte zeigt Tabelle 7.

Variable	Mittelwert $\pm$ SD/ Median (IQR)
Alter (Jahren)	58 (51 – 63)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4
Child-Pugh-Score	7 (5 - 9)
MELD-Score	9 (13 – 18)
Hb (g/dl)	12,5 $\pm$ 2,3
Bilirubin ( $\mu$ mol/l)	1,3 (1,2 – 1,6)
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,7 – 1,0)
Harnsäure (mg/dl)	5,8 $\pm$ 2
GFR (ml/min/ 1,72m <sup>2</sup> )	87,5 $\pm$ 22
NT-proBNP (pg/ml)	101 (60 – 217)
INR	1,3 (1,2 -1,6)
Albumin (g/dl)	3,8 $\pm$ 0,7

Tabelle 7: Basischarakteristika und laborchemische Parameter der Kohorte

Die Mehrheit der Kohorte (N=110, 68%) erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchungen eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern.

### 3.1.1 Leberfunktion und Schweregrad der Leberzirrhose

Alkohol (ASH) war die führende Ursache für die Leberzirrhose, gefolgt von Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion, Nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) und Autoimmunhepatitis (AIH), während biliäre Ursachen (PBC, PSC, biliäre Atresie, weitere), Hämochromatose, Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion, Mb. Wilson,  $\alpha$ -1-Antitrypsinmangel und kryptogene Ursachen selten waren (vgl. Abbildung 18).

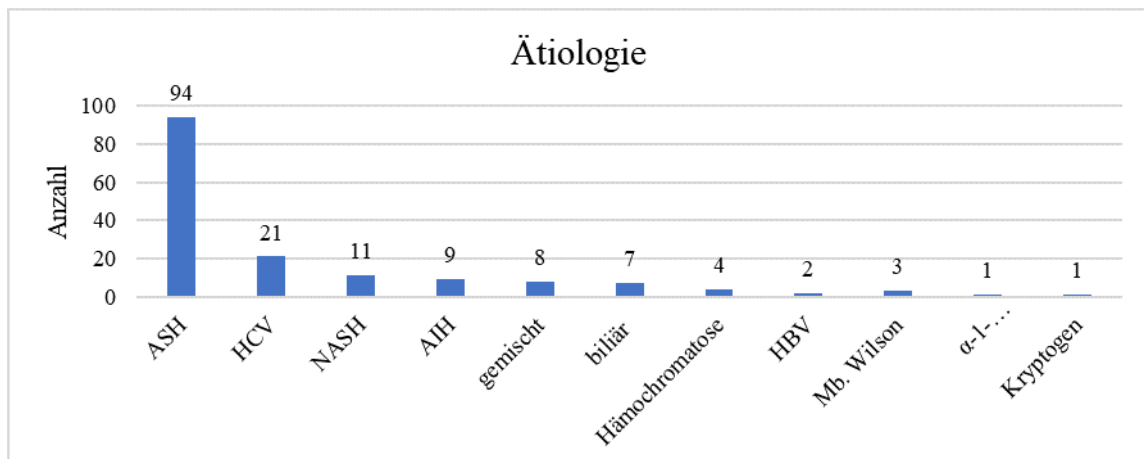


Abbildung 18: Ätiologie der Leberzirrhose dieser Kohorte

Bezüglich der Syntheseparameter der Leber wiesen N=91 Personen (57%) normale Serum-Albumin-Werte und N=70 (43%) einen Albumin-Mangel auf. Die INR war bei N=151 Personen (94%) verlängert. 42% der Kohorte hatte einen Aszites (N=40 mild, N=25 massiv). Die Mehrheit (89%) hatte keine hepatische Enzephalopathie, 11% litten unter einer HE<sup>o</sup>. Der mediane MELD-Score betrug 9, der mediane CP-Score 7 (vgl. Tabelle 7). Die PatientInnen zeigten eine heterogene Verteilung der Child-Pugh-Klassen mit N=71 PatientInnen in Child-Pugh A, N=67 in Child-Pugh B und N=23 in Child-Pugh C (vgl. Abbildung 19).

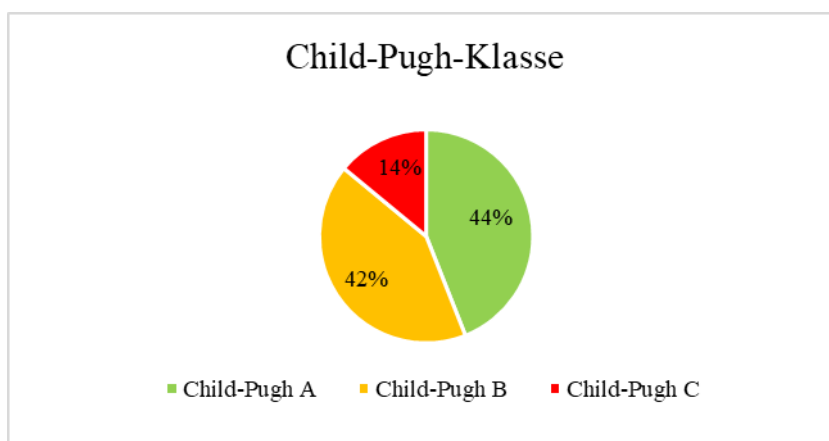


Abbildung 19: Einteilung der PatientInnen in die Child-Pugh-Klassen

### 3.1.2 Lungenfunktion und lungenspezifische Parameter

Die Mehrheit (97%) des Kollektivs (N=161) gab keine oder eine leichte Belastungseinschränkung/Atemnot im Alltag an (NYHA I und II), während 3% über stärkere Symptome (NYHA III) klagten. Keiner hatte Beschwerden in Ruhe. Das Rauchverhalten der Kohorte ist in Tabelle 8 abgebildet.

Variable		Anzahl (%)
NYHA N=161	I	80 (50%)
	II	76 (47%)
	III	5 (3%)
	IV	-
Raucher N=155	ja	57 (38%)
	quit	46 (30%)
	nie	49 (32%)

Tabelle 8: Atemnot-Skala, Lungenfunktionsmuster und Rauchverhalten

Die Kohorte zeigte normale Parameter der kapillären BGA und normale Lungenfunktionswerte in Ruhe (vgl. Tabelle 9).

Variable	Mittelwert $\pm$ SD/ Median (IQR)
pH	7,44 $\pm$ 0,03
PO <sub>2</sub> (mmHg)	82 $\pm$ 9
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	33 (30 – 35)
BE (mmol/l)	-1,4 $\pm$ 2,5
sO <sub>2</sub> (%)	97 $\pm$ 1
AaDO <sub>2</sub> (mmHg)	23 $\pm$ 9
FVC (%soll)	96 $\pm$ 17
FEV1 (%soll)	91 $\pm$ 17
FEV1/FVC Ratio	76 (72 – 80)
TLC (%soll)	99 $\pm$ 14
DLCO <sub>c</sub> SB (%soll)	81 $\pm$ 17
DLCO <sub>c</sub> VA (%soll)	88 $\pm$ 15

Tabelle 9: Kapilläre Blutgasanalyse und Lungenfunktionsparameter der PatientInnen

### 3.1.3 Globale Herzfunktion und kardiovaskuläre Beurteilung

In Tabelle 10 sind die Ruhe-Vitalparameter und die QTc-Zeit dargestellt.

Variable	Mittelwert $\pm$ SD/ Median (IQR)
Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ )	68 $\pm$ 12
Blutdruck systolisch (mmHg)	118 $\pm$ 15
Blutdruck diastolisch (mmHg)	76 $\pm$ 10
QTc (ms) Fridericia	471 (431 – 517)

Tabelle 10: Vitalparameter und EKG-Parameter des Kollektivs in Ruhe

Als globaler Marker der Herzinsuffizienz war das NT-proBNP in der Gesamtkohorte grenzwertig erhöht (vgl. Tabelle 7). N=42 Personen (26%) litten unter kardio-vaskulären Komorbiditäten (vgl. Tabelle 11).

Variable	Anzahl (%)	
Kardio-vaskuläre Vorerkrankungen N=161	keine	117 (73%)
	Arterielle Hypertonie	32 (20%)
	Koronare Herzkrankheit	9 (6%)
	Thromboembolisches Geschehen > 6 Monate	5 (3%)
	Vorhofflimmern	2 (1%)

Tabelle 11: Kardiovaskuläre Komorbiditäten der PatientInnen

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung. Alle PatientInnen hatten eine normale linksventrikuläre systolische Funktion ohne relevante Wandbewegungsstörungen oder abnorme Septumbewegungen.

Variable	Mittelwert $\pm$ SD/ Median (IQR)
LVEF (%)	68 $\pm$ 7
LVEDD (cm)	4,9 $\pm$ 0,6
IVSd (mm)	9 (7 - 12)
LVPWd (mm)	10 (8 – 11)
LAVI ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	35 $\pm$ 10
E (cm/s)	77 $\pm$ 19
E' (mean) (m/s)	0,09 (0,08 – 0,11)
E/E' (mean)	9 (7,6 – 10,3)
TRV (m/s)	2,4 $\pm$ 0,3
IVRT (m/s)	93 $\pm$ 23
DecT (m/s)	230 (194 – 275)
RVD (cm)	3,9 $\pm$ 0,6
TAPSE (cm)	2,5 (2,2 – 2,8)
SPAP (mmHg)	27 (24 – 31)

Tabelle 12: Linksventrikuläre systolische -, diastolische - und rechtsventrikuläre Funktion

N=47 (29%) Personen zeigten eine geringgradige Dilatation des linken Ventrikels, N=9 (6%) eine leichte linksventrikuläre Hypertrophie (vgl. Tabelle 12).

In Bezug auf die diastolischen Funktionsparameter waren LAVI, E, TRV, IVRT und DecT in der Gesamtkohorte pathologisch verändert, während sich die Medianwerte von E' und E/E', als Hauptmarker der LVDD, grenzwertig normal zeigten. Das Kollektiv wies eine global normwertige rechtsventrikuläre Herzfunktion auf (vgl. Abbildung 20) [57,144].

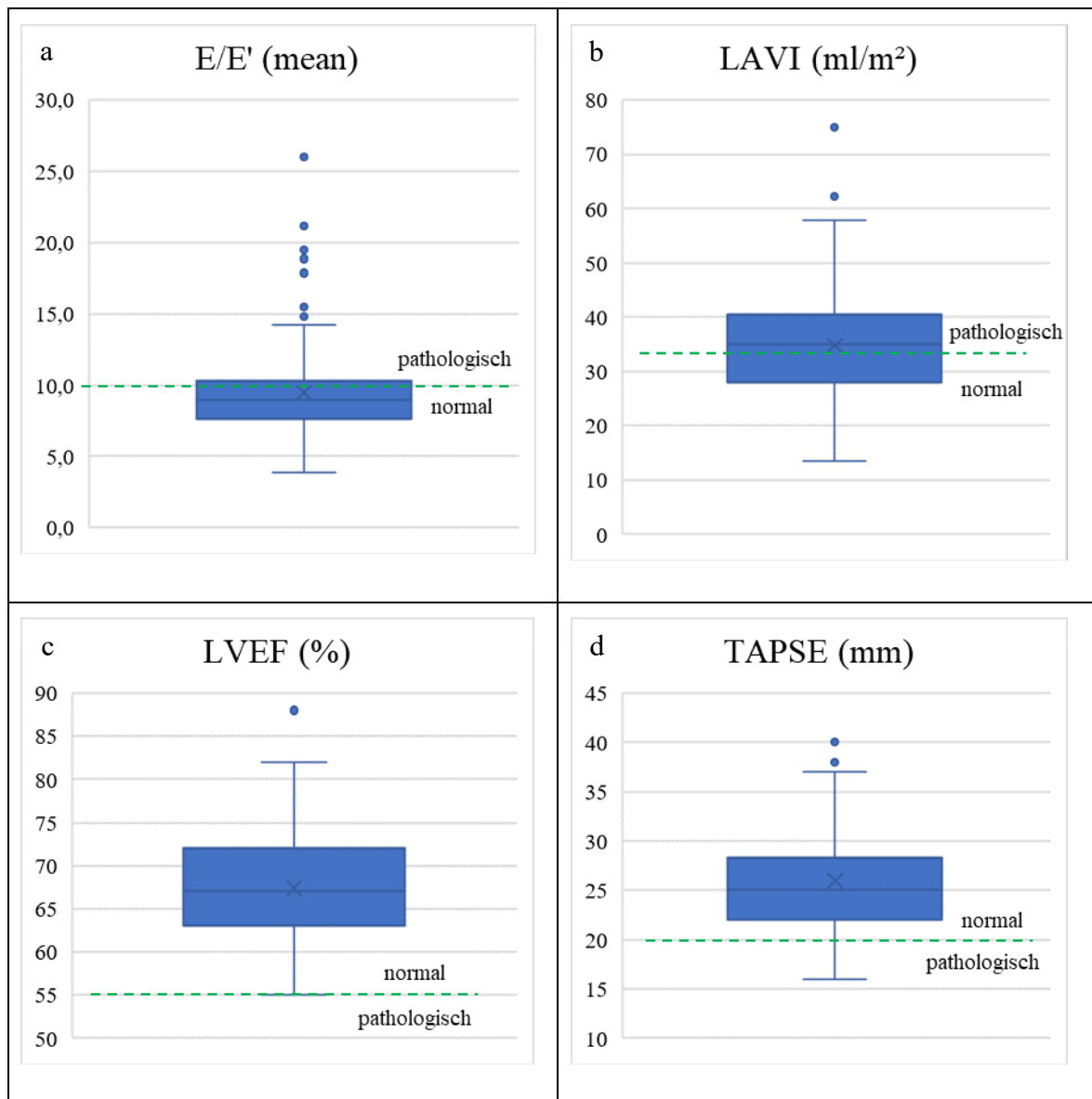


Abbildung 20: diastolische Funktion (a, b), normale linksventrikuläre systolische- (c) und rechtsventrikuläre Funktion (d)

### 3.1.4 Kardiopulmonale Belastbarkeit

#### 3.1.4.1 6-Minuten-Gehtest

Im 6MGT legte die Gesamtkohorte eine Wegstrecke von  $421\text{m} \pm 93\text{m}$  zurück (vgl. Abbildung 21).

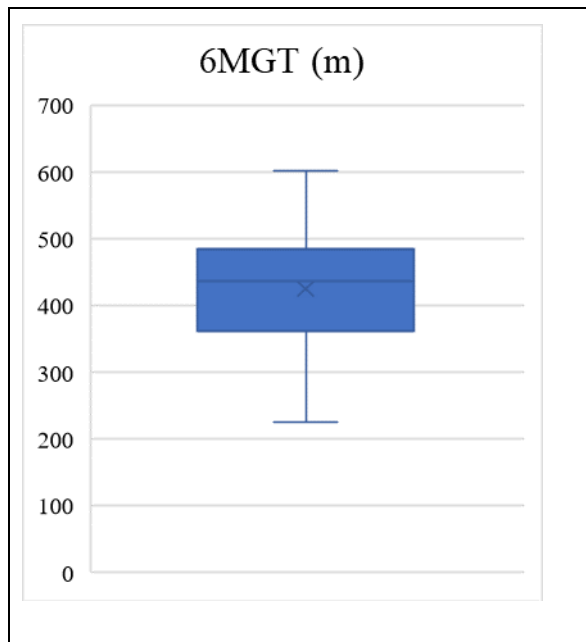


Abbildung 21: Ergebnisse des 6MGT

Abbildung 22 zeigt die Entwicklung der Atemnot nach BORG von Beginn (Minute 0) bis Ende (Minute 6) des Gehtests.

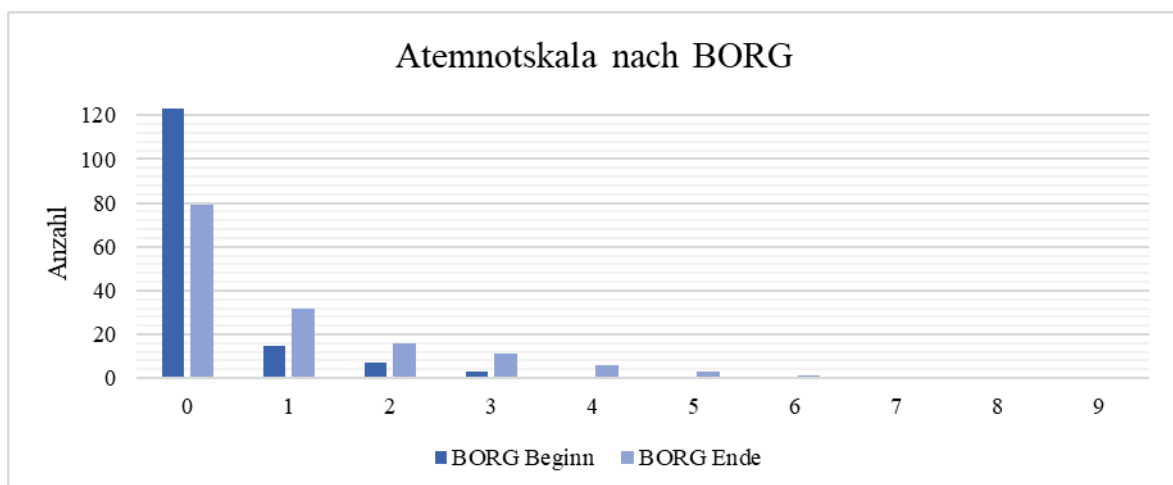


Abbildung 22: Entwicklung der Atemnot im 6MGT nach BORG

### 3.1.4.2 Spiroergometrie

Auch in der Spiroergometrie war die Kohorte mit einer  $\dot{V}O_2$  max von 16,6 ml/kg/min bzw. einer Peak  $\dot{V}O_2$  von 59% vom Soll leistungslimitiert (vgl. Abbildung 23).

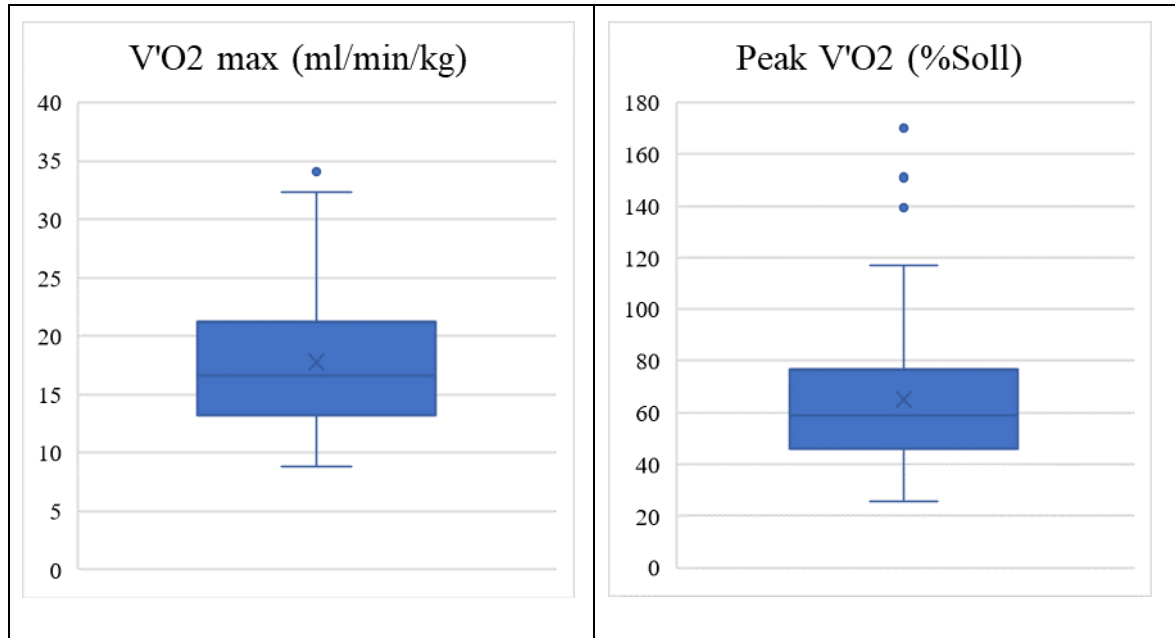


Abbildung 23: Ergebnisse der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Gesamtkohorte

So zeigte das Gesamtkollektiv eine mittelgradig eingeschränkte aerobe Leistungskapazität mit wenig ausgenutzter Herzfrequenzreserve (Peak HR) sowie unvollständig ausgenutzter respiratorischer (Peak  $\dot{V}E$ , Peak VT, Peak AF) und anaerober Reserve (Peak BE) (vgl. Tabelle 13). Der häufigste subjektive Abbruchgrund war muskulär bedingt (80%), gefolgt von Atemnot (37%), sonstigen Gründen (9%) (Probleme mit Mundstück/Nasenklemme, Lagerungsprobleme, Schmerzen, Durst, Husten, Klaustrophobie) und Schwindel (2%). Niemand gab belastungsinduzierte Angina pectoris-Beschwerden an.

Variable	Mittelwert $\pm$ SD/ Median (IQR)
$\dot{V}O_2$ max (ml/kg/min)	16,6 (13,2 – 21,2)
Peak $\dot{V}O_2$ (%Soll)	59 (46 – 77)
Peak HR (1/min) (%Soll)	43 (29 – 65)
Peak $\dot{V}E$ (l/min) (%Soll)	67 (52 – 87)
Peak VT (l) (%Soll)	86 (66 – 119)
Peak AF (1/min) (%Soll)	62 (46 – 85)
Peak AaDO <sub>2</sub> (mmHg) (%Soll)	26,4 $\pm$ 10,7
Peak BE (mmol/l) (%Soll)	55 (29 – 78)
O <sub>2</sub> Puls max	4,2 (1,9 – 5,1)
Peak pO <sub>2</sub> (mmHg)	82 $\pm$ 12
Peak pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35 $\pm$ 4

Tabelle 13: Ergebnisse der Spiroergometrie

## 3.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

### 3.2.1 Prävalenz der LVDD bei Leberzirrhose

Die Prävalenz der LVDD betrug in der Gesamtkohorte 33% (53/161). N=26 (16%) der PatientInnen hatten eine milde LVDD (I), N=24 (15%) eine moderate (II) und N=3 (2%) eine schwere (III). Zwei PatientInnen waren nicht einteilbar (vgl. Abbildung 24).

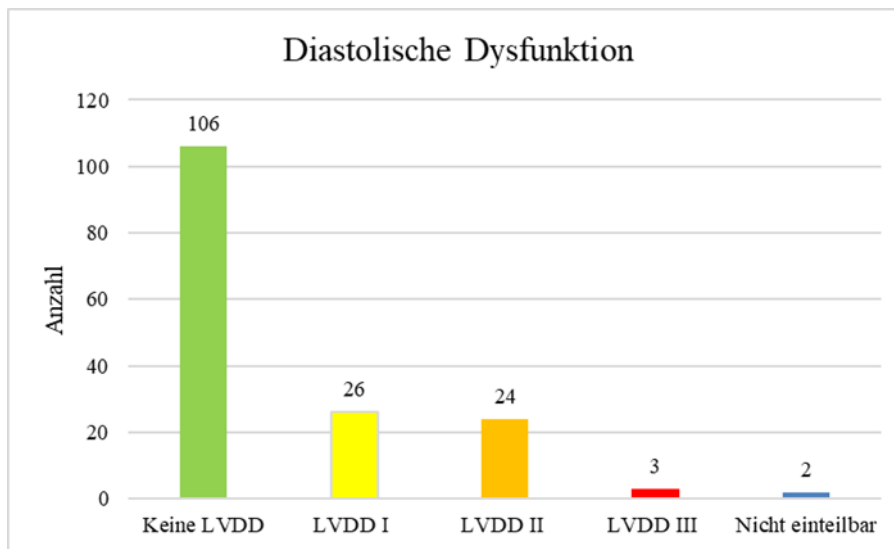


Abbildung 24: Prävalenz der LVDD in der Kohorte

Wie in Abbildung 25 gezeigt, war die Prävalenz der LVDD in fortgeschrittener Leberzirrhose signifikant höher ( $p=0,005$ ). So hatten 29% der LeberzirrhotikerInnen mit Child-Pugh A eine LVDD, mit Child-Pugh B waren es 27% und mit Child-Pugh C 65%.

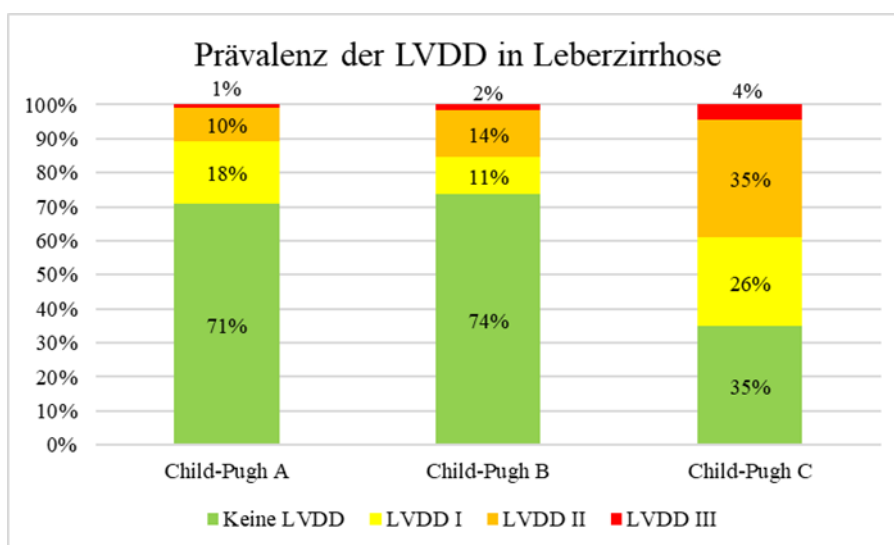


Abbildung 25: Prävalenz der LVDD in Abhängigkeit der Child-Pugh-Klasse

Die Gruppen der moderaten - und schweren LVDD wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen für die weiteren Gruppenvergleiche zusammengefügt. Die Mittelwertvergleiche der Demographie, Leber-, Lungen- und Herzfunktion zwischen den Gruppen „Keine LVDD“, „Milde LVDD“ und „Moderat-schwere LVDD“ zeigt Tabelle 14.

Variable	Keine LVDD N=106	LVDD I N=26	LVDD II+III N=27	P-Wert
Alter (Jahre)**	54 (49 – 61) <sup>2,1</sup>	62 (54 – 66) <sup>0</sup>	58 (53 – 62) <sup>0</sup>	p<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	26 (23 - 28) <sup>2</sup>	26 (24 - 29)	27 (24 - 34) <sup>0</sup>	p=0,032
NYHA I/II/III	53/51/2 50%/48%/2%	15/10/1 58%/38%/4%	11/14/2 41%/52%/7%	p=0,361
Aszites* kein/wenig/massiv	62/27/11 62%/27%/11% <sup>1</sup>	14/2/7 61%/9%/30% <sup>0,2</sup>	10/11/6 37%/41%/22% <sup>1</sup>	p=0,023
Raucher (%)	41 (68%)	10 (67%)	6 (32%)	p=0,345
β-Blocker (%)	70 (66%)	18 (69%)	21 (78%)	p=0,501
CP-Score*	7 (5 – 8) <sup>2</sup>	6 (5 – 8)	9 (6 – 10) <sup>0</sup>	p=0,024
MELD-Score	13 (9 – 17)	10 (8 – 15)	16 (10 - 22)	p=0,080
NT-proBNP	97 (58 – 167)	90 (50 – 194)	112 (38 – 242)	p=0,314
HF (/min)	68 ± 12	76 ± 15	69 ± 13	p=0,075
QTc (ms)	465 (430 – 505)	492 (433 – 533)	486 (439 – 523)	p=0,067
pH	7,44 ± 0,03	7,45 ± 0,03	7,45 ± 0,02	p=0,161
PO <sub>2</sub> (mmHg)	82 ± 9	83 ± 8	80 ± 10	p=0,989
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	33 (31 – 36)	35 (30 – 36)	32 (28 – 34)	p=0,120
BE (mmol/l)	-1,5 ± 2,2	-1,0 ± 3,1	-1,3 ± 2,8	p=0,774
sO <sub>2</sub> (%)	97 (96 – 98)	97 (97 - 98)	97 (96 - 98)	p=0,999
AaDO <sub>2</sub> (mmHg)	22 (17 – 28)	19 (16 – 28)	28 (18 - 33)	p=0,689
FVC (%Soll)	96 ± 17	99 ± 15	92 ± 14	p=0,758
FEV1 (%Soll)	90 ± 17	94 ± 15)	89 ± 19	p=0,793
FEV1/FVC Ratio	76 (72 – 79)	76 (74 – 78)	77 (74 – 83)	p=0,095
TLC (%Soll)	99 ± 15	102 ± 16	95 ± 11	p=0,565
DLCO <sub>c</sub> SB (%Soll)	81 ± 17	88 ± 16	79 ± 20	p=0,676
DLCO <sub>c</sub> VA (%Soll)	87 ± 16	92 ± 16	93 ± 18	p=0,160
LVEF (%)	67 ± 6	70 ± 8	69 ± 7	p=0,465
LVEDD (cm)*	5,0 ± 0,6 <sup>1</sup>	4,4 ± 0,5 <sup>0, 2</sup>	5,0 ± 0,5 <sup>1</sup>	p=0,007
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )*	34 ± 9 <sup>2</sup>	34 ± 13	40 ± 8 <sup>0</sup>	p=0,039
RVD (cm)	3,9 ± 0,6	3,6 ± 0,6	4,0 ± 0,6	p=0,176
TAPSE (cm)	2,5 (2,2 – 2,8)	2,3 (2,1 – 2,6)	2,6 (2,4 – 3,2)	p=0,171
SPAP (mmHg)	27 (24 – 31)	27 (24 – 31)	28 (25 – 33)	p=0,074

Tabelle 14: Charakteristika der LeberzirrhotikerInnen ohne LVDD verglichen mit milder und moderat-schwerer LVDD

\* Vergleich aller drei Gruppen signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,001

<sup>0</sup> signifikanter Unterschied im post hoc Test zu LVDD 0 (Keine LVDD)

<sup>1</sup> signifikanter Unterschied im post hoc Test zu LVDD I

<sup>2</sup> signifikanter Unterschied im post hoc Test zu LVDD II/III

### 3.2.2 LVDD und kardiopulmonale Leistungsfähigkeit

Hinsichtlich der Belastbarkeit gab es weder im 6MGT ( $p=0,117$ ) noch in der Peak  $V'O_2$  ( $p=0,055$ ) signifikante Unterschiede zwischen den LVDD-Gruppen (vgl. Abbildung 26).

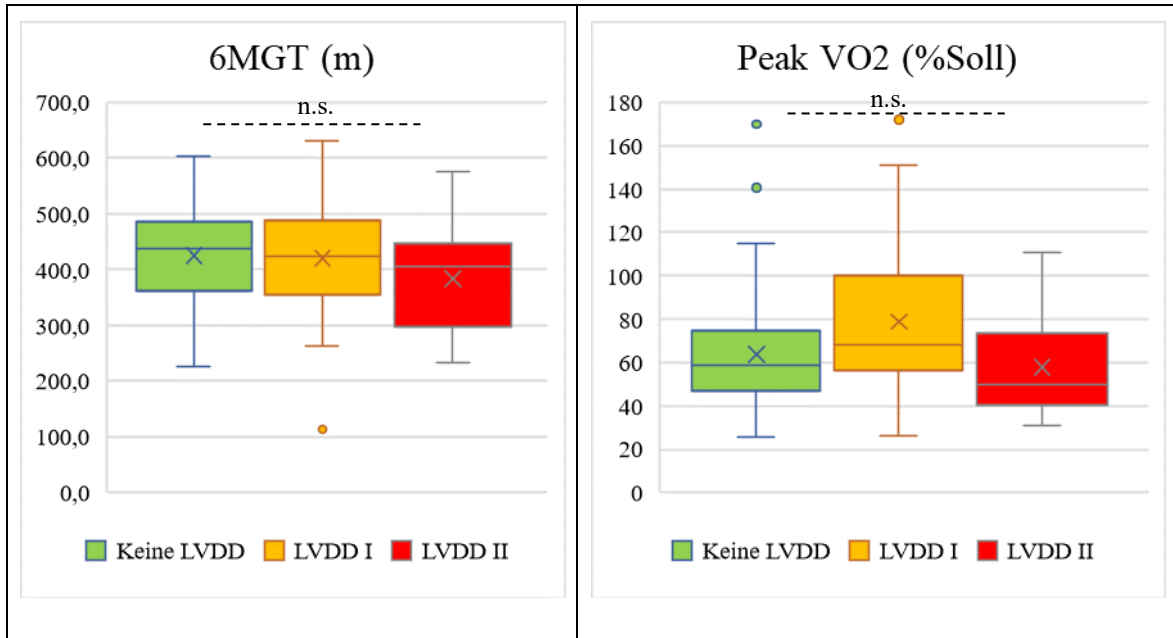


Abbildung 26: Kardiopulmonale Belastbarkeit und LVDD

Daneben zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leberzirrhose und der Leistungskapazität. So korrelierten Child-Pugh-Score und 6MGT ( $r_s=0,501$ ;  $p<0,001$ ) bzw. Peak  $VO_2$  ( $r_s=0,593$ ;  $p<0,001$ ) sowie MELD-Score und 6MGT ( $r_s=0,426$ ;  $p<0,001$ ) bzw. Peak  $VO_2$  ( $r_s=0,545$ ;  $p<0,001$ ) signifikant miteinander. Diese Korrelation zeigte sich bezüglich den Child-Pugh-Klassen (vgl. Abbildung 27).

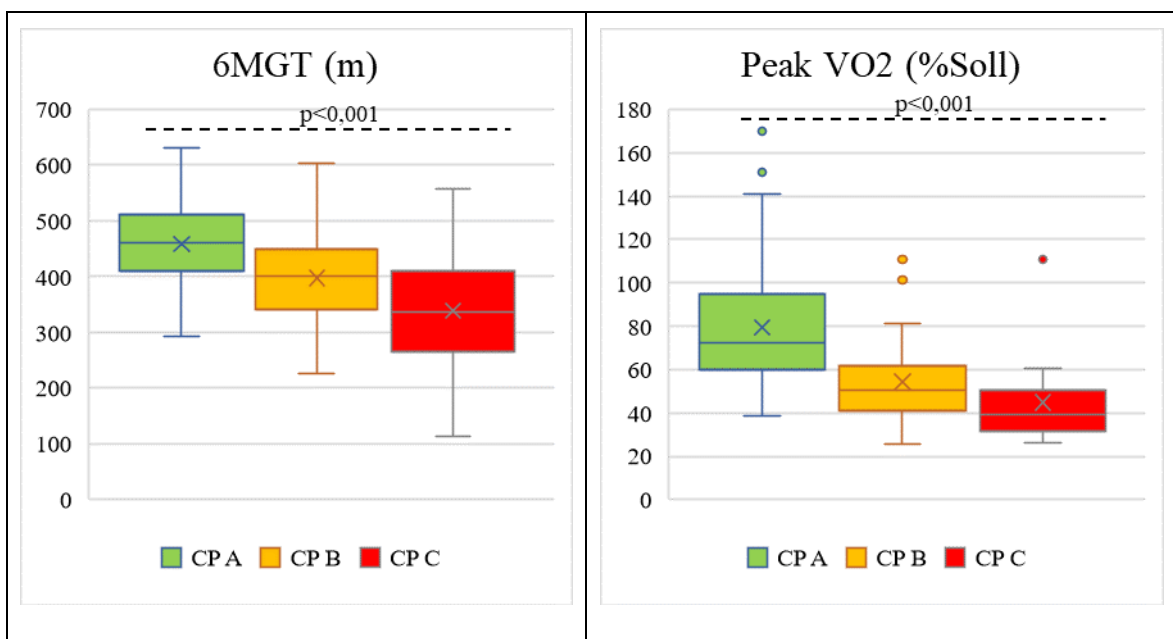


Abbildung 27: Zusammenhang zwischen Schweregrad der Leberzirrhose (CP-Klasse) und Belastbarkeit

$E/E'$ , als globaler Marker der LVDD, korrelierte nicht mit dem 6MGT und schwach mit der Peak VO<sub>2</sub> (vgl. Abbildung 28).

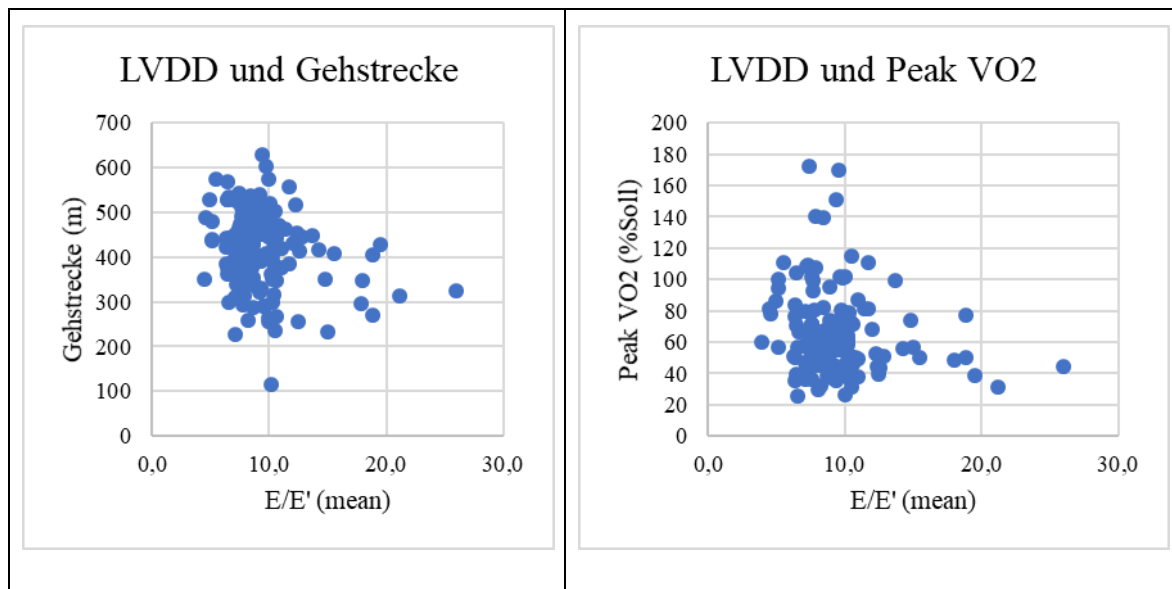


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen diastolischer Funktion und Belastungsparametern

Supportive Marker der LVDD, wie  $E'$ , IVRT und DecT korrelierten weder mit der Peak VO<sub>2</sub>, noch mit der Gehstrecke. Einen schwach signifikanten Zusammenhang mit den Belastungsparametern zeigten jedoch LAVI und TRV (vgl. Tabelle 15).

Variable	6MGT (Korrelationskoeffizient Spearman-Rho ( $r_s$ ), Signifikanz)	Peak VO <sub>2</sub> (Korrelationskoeffizient Spearman-Rho ( $r_s$ ), Signifikanz)
$E'$ (mean) (m/s)	$r_s = 0,136$ ; n.s.	$r_s = -0,033$ ; n.s.
$E/E'$ (mean)	$r_s = -0,161$ ; n.s.	$r_s = -0,173$ ; $p < 0,05$
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	$r_s = -0,257$ ; $p < 0,05$	$r_s = -0,248$ ; $p < 0,05$
TRV (m/s)	$r_s = -0,258$ ; $p < 0,05$	$r_s = -0,183$ ; $p < 0,05$
IVRT (m/s)	$r_s = -0,067$ ; n.s.	$r_s = 0,113$ ; n.s.
DecT (m/s)	$r_s = -0,163$ ; n.s.	$r_s = -0,110$ ; n.s.

Tabelle 15: Korrelationen zwischen Belastungsparametern und Zeichen der LVDD

Nach Durchführung nicht-parametrischer partieller Korrelationsanalysen mit Adjustierung auf den Child-Pugh-Score, korrelierte allerdings keiner der LVDD-Marker mehr mit den Belastungsparametern Peak VO<sub>2</sub> und dem 6MGT (vgl. Tabelle 16).

Variable	6MGT (Korrelationskoeffizient Spearman-Rho ( $r_s$ ), Signifikanz)	Peak VO <sub>2</sub> (Korrelationskoeffizient Spearman-Rho ( $r_s$ ), Signifikanz)
$E/E'$ (mean)	-	$r_s = -0,049$ ; $p = 0,567$
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	$r_s = -0,109$ ; $p = 0,197$	$r_s = -0,060$ ; $p = 0,476$
TRV (m/s)	$r_s = -0,165$ ; $p = 0,053$	$r_s = -0,082$ ; $p = 0,340$

Tabelle 16: Korrelationen zwischen Belastungsparametern und Zeichen der LVDD nach Korrektur auf den CP-Score

### 3.2.3 Diastolische Funktionsparameter und Leberfunktion

E/E' zeigte sowohl mit dem Child-Pugh-Score ( $r_s=0,254$ ;  $p<0,05$ ), als auch mit dem MELD-Score ( $r_s=0,194$ ;  $p<0,05$ ) einen schwachen statistisch signifikanten Zusammenhang (vgl. Abbildung 29).

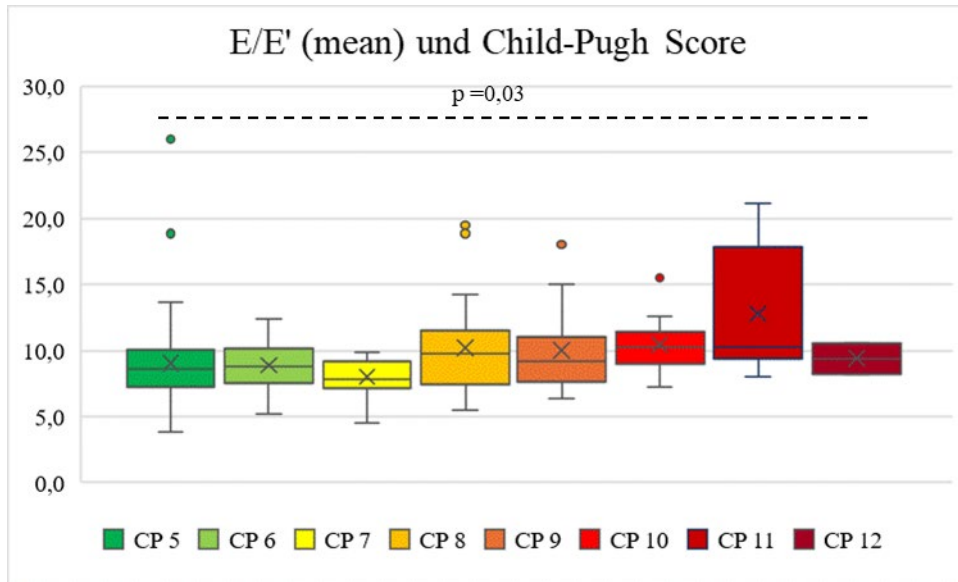


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen diastolischer Funktion und Fortschritt der Leberzirrhose

Ebenso korrelierte der LAVI mit dem Child-Pugh-Score ( $r_s=0,337$ ;  $p<0,001$ ) und mit dem MELD-Score ( $r_s=0,34$ ;  $p<0,001$ ). Schwache Korrelationen gab es daneben zwischen TRV und Child-Pugh ( $r_s=0,187$ ;  $p<0,05$ ), nicht aber mit dem MELD-Score ( $r_s=0,150$ ;  $p<0,065$ ). Weitere diastolische Parameter wie E', DecT und IVRT zeigten weder mit dem Child-Pugh-Score, noch mit dem MELD-Score statistisch signifikante Zusammenhänge.

## 4 Diskussion

### 4.1 Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bei Leberzirrhose

Bezüglich der Prävalenz der LVDD bei LeberzirrhosikerInnen wurden Ergebnisse mit einer Schwankungsbreite von 16-64% publiziert und zeigen so die große Uneinigkeit. Die Einführung neuer Leitlinien im Jahr 2016 sollte diesem Problem entgegenwirken, führte jedoch zu großen Diskrepanzen in der Prävalenz der LVDD im Vergleich zu anderen Leitlinien [144,171,172]. Aufgrund dessen verzichteten wir auf die Anwendung des Algorithmus und entschieden uns für eine Einteilung anhand etablierter Marker mit aktuell empfohlenen Grenzwerten, basierend auf einem Expertenkonsensus [57,144,167]. Die so ermittelte Prävalenz der LVDD betrug in unserer Kohorte 33%, wobei 16% eine LVDD<sup>°I</sup>, 15% eine LVDD<sup>°II</sup> und 2% eine LVDD<sup>°III</sup> aufwiesen.

Unabhängig von der zu Grunde liegenden Leitlinie und den gewählten Kriterien zeigten alle Publikationen, dass die milde LVDD häufig und schwere Formen selten auftreten; unsere Ergebnisse bestätigen dies. So verzeichneten Kazankov et al. 2011 in 53% ihrer 44 prospektiven LeberzirrhosikerInnen eine LVDD, wobei 25% <sup>°I</sup>, 27% <sup>°II</sup> und 2% <sup>°III</sup> aufwiesen [47]. Die Prävalenz in der prospektiven Studie von Karagiannakis et al. 2013 betrug 38% (17/45), wobei 20% eine LVDD<sup>°I</sup>, 18% LVDD<sup>°II</sup> und keiner eine LVDD<sup>°III</sup> hatte [82]. Ähnliche Ergebnisse erzielten Somani et al. 2014 in einem prospektiven Kollektiv mit 60 LeberzirrhosikerInnen, wobei 30% unter einer LVDD litten, davon 25% mit LVDD<sup>°I</sup>, 5% mit LVDD<sup>°II</sup> und keiner mit LVDD<sup>°III</sup> [46]. Dagegen zeigten die 152 LeberzirrhosikerInnen in den retrospektiven Analysen von Nazar et al. im Jahr 2013 mit 57% eine höhere Prävalenz, wovon 41% eine LVDD<sup>°I</sup> und 16% eine LVDD<sup>°II</sup> hatten [6].

Hinsichtlich der Prävalenz war die größte Diskrepanz zwischen unseren Resultaten und den von Papastergiou et al. (60%, N=92), Wong et al. (56%, N=355), Nazar et al. (57%, N=152) und Kazankov et al. (53%, N=44) zu verzeichnen. Die abweichende Prävalenz, könnte in der Tatsache begründet sein, dass unser Kollektiv durch die prospektive Primärstudie vorselektiert war, was eine Limitation dieser retrospektiven Auswertung darstellt. So wurden PatientInnen mit einer LVEF <55% aus den Analysen exkludiert, um den isolierten Einfluss der LVDD auf die Belastbarkeit untersuchen zu können. Möglicherweise befanden sich darunter PatientInnen mit einer LVDD, was die verminderte Prävalenz erklären könnte. Dagegen spricht, dass Wong et al. die LVDD unter der Prämisse der erhaltenen LVEF definierten, sodass eine ähnliche Prävalenz zu erwarten gewesen wäre [168].

Eine weitere Ursache für die Diskordanz der Prävalenzen ist in den angewandten Kriterien der Leitlinien begründet. Denn trotz Anwendung verschiedener Guidelines (Wong et al. mit Kriterien des Weltkongress für Gastroenterologie 2005, Kazankov et al. mit Kriterien der ASE/EAE 2009 und Papastergiou et al. mit Kriterien der ASE 2005) wählten diese AutorInnen mit E/A, DecT und IVRT Marker, die die Prävalenz der LVDD überschätzen können [47,144,147,149]. Diese Tatsache konnten auch Sampaio et al. bestätigen, die in ihrem zirrhotischen Kollektiv (N=109) unter Anwendung transmitraler Flussgeschwindigkeiten eine Prävalenz von 40% verzeichneten, im Vergleich zu 17%, bei zusätzlicher Verwendung von TDI-Markern wie E/E' [7].

Ruiz-del-Arbol et al. (46%, N=80), Karagiannakis et al. (38%, N=45) und Somani et al. (30% N=60) fanden dagegen ähnliche Ergebnisse wie wir [46,82]. Denn, im Gegensatz zu Kazankov et al., die ihre Einteilung ebenso nach den ASE/EAE Kriterien 2009 vornahmen, erfolgte die Beurteilung der LVDD in diesen Studien zusätzlich zu den transmitralen Blutflussgeschwindigkeiten anhand von E/E' [57,144]. Die Verwendung gleicher Parameter könnte die Konkordanz zwischen unseren und den Ergebnissen dieser Studien erklären. Demgegenüber stehen die Resultate von Nazar et al., die trotz Einteilung ihrer Kohorte anhand von E/E', E/A und LAVI eine deutlich höhere Prävalenz von 57% nachwiesen. Allerdings war ihr Kollektiv (N=102) im Vergleich zu unserem kränker mit einem MELD-Score  $15 \pm 7$  und CP A 25%, CP B 38% und CP C 36% vs. MELD-Score 9 (13–18) und CP A 44%, CP B 42% und CP C 14% unserer Kohorte [6].

Den Einfluss der individuellen Interpretation der ASE/EAE Empfehlungen 2009 auf die Prävalenz der LVDD wurde 2016 in einer Studie von Selmerlyd et al. vorgestellt, die 60 Studien, welche sich mit der Beurteilung der LVDD anhand der 2009 Kriterien auseinandersetzen, untersuchten. So werteten sie in einer Metaanalyse die in den Studien verwendeten Interpretationen zur Einteilung der LVDD aus. Anschließend wendeten sie jede dieser zahlreichen Möglichkeiten auf ihr Kollektiv mit 714 PatientInnen an und fanden Prävalenzen zwischen 12-84%, und dass, obwohl die AutorInnen der 60 Studien größtenteils sehr Echokardiographie-erfahren waren. Diese Schwankungsbreite übertrifft sogar jene der AutorInnen, die im Feld der zirrKMP forschen. [164].

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass aufgrund der individuellen Auslegung der echokardiographischen Marker der LVDD ein Vergleich der Prävalenzen, selbst innerhalb derselben Leitlinie, schwierig ist. Einzig die Gegenüberstellung der Marker schafft annähernde Vergleichbarkeit.

Die Einführung des neuen Algorithmus 2016 brachte statt der erhofften vereinfachten Praktikabilität, eine deutliche Abnahme der Prävalenz mit sich [171,172]. Ursächlich dafür ist einerseits die Verwendung strengerer Grenzwerte. So wurde  $E/E'$  von  $> 8$  nun auf  $>14$ ,  $E'$  septal von  $< 8$  cm/s auf 7 cm/s und LAVI von  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup> auf  $> 34$  ml/m<sup>2</sup> korrigiert. Andererseits wurde auf die tendenziell überschätzende DecT verzichtet und stattdessen die TRV, ein Marker der rechtskardialen Nachlasterrhöhung, eingeführt. Die TRV ist aufgrund einer LVDD erst dann erhöht, wenn sich die linkskardialen Füllungsdrücke über den kleinen Kreislauf bis in das rechte Herz fortsetzen. Folglich ist die TRV ein Marker der späten Form der LVDD [174,208]. Hätten wir, zum Vergleich, die Einteilung anhand dieses neuen Algorithmus vorgenommen, läge die Prävalenz der LVDD bei 7% und 17% der PatientInnen wären nicht einteilbar gewesen. Besonders eindrucksvoll ist die Studie Obokata et al., die mit Hilfe des neuen Algorithmus nur 30% der invasiv gesicherten PatientInnen mit HFpEF identifizierten [167]. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der neue Algorithmus bei niedriger Sensitivität und hoher Spezifität zum Screening der LVDD ungeeignet ist.

Befürworter der neuen Empfehlungen wie Lancelotti et al. berichteten hingegen über eine passable Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 74% für die Diagnose der LVDD. Bei 159 PatientInnen wurde der LVEDP invasiv bestimmt und geprüft, wie viele der PatientInnen mit invasiv erhöhten Füllungsdrücken auch echokardiographische Hinweise auf eine LVDD aufwiesen. Dass mit diesem Algorithmus jedoch nur noch 24 der 64 PatientInnen mit erhöhten LVEDP gefunden wurden, blieb unkommentiert. Es wurde aber ein positiv prädiktiver Wert von 39% und ein negativ prädiktiver Wert von 93% berechnet [209]. Andersen et al. ermittelten in einer multizentrischen Studie die invasiven Füllungsdrücke bei 450 PatientInnen und wendeten anschließend den neuen Algorithmus an. Sie hoben die gute Sensitivität (87%) und Spezifität (88%) des Algorithmus hervor, konnten allerdings ebenso nur einen Teil (145/261 (56%)) der Personen mit erhöhtem LVEDP durch den Algorithmus als LVDD identifizieren konnten. Abgesehen davon wendeten sie eine adaptierte Form des 2. Algorithmus an, wodurch sich die hohe Prävalenz erklärt [210]. Mit dem Algorithmus von 2016 lag die Sensitivität in einem Kollektiv (N=90) von Balaney et al. bei 69% und die Spezifität bei 81%, im Vergleich zu dem Algorithmus von 2009 (Sensitivität 79%, Spezifität 70%). In dieser Studie wurden N=35 Personen mit LVDD mit dem 2016 Algorithmus erfasst, wovon N=27 tatsächlich erhöhte Füllungsdrücke aufwiesen. Insgesamt zeigten jedoch N=40 PatientInnen erhöhte Füllungsdrücke. Mit dem Algorithmus aus 2009 wurden dagegen 45 PatientInnen mit LVDD gefunden, von denen N=31 tatsächlich erhöhte LVEDP-Werte aufwiesen [211].

Zusammenfassend sind sich alle genannten AutorInnen einig, dass der neue Algorithmus der ASE/EACVI 2016 nur zum Screening schwerer Formen der LVDD geeignet ist [212]. Leichte Formen, mit (noch) normalen Füllungsdrücken, werden nicht erfasst. Ob dies bei fehlender therapeutischer Konsequenz von den Autoren Nagueh et al. bewusst gewählt wurde, geht aus der Publikation nicht hervor [57,144].

Zuletzt soll nicht unerwähnt bleiben, dass eine LVDD auch in der normalen Bevölkerung eine häufige Entität darstellt. So wies Redfield et al. in einer prospektiven Studie bei 2042 EinwohnerInnen (ab 45 Jahren) von Olmsted County, Minnesota, USA, bei 29% eine LVDD nach. Das Durchschnittsalter betrug in diesem Kollektiv  $62,8 \pm 10,6$  Jahre, im Vergleich zu 58 (51 – 63) Jahren in unserer Kohorte, also ein etwas höheres Alter. Auch die diastolische Funktion wurde anhand von  $E/E'$ ,  $E/A$  und pulmonal-venösen Flusswerten evaluiert, weshalb diese Studie gut mit unserer zu vergleichen ist [142]. Almeida et al. zeigten daneben in der retrospektiven Auswertung von 1000 TeilnehmerInnen aus Porto, Portugal eine Prävalenz der LVDD von 30% unter Verwendung der Kriterien aus dem Jahr 2009. Menschen mit relevanten kardialen Erkrankungen wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Ihre Einteilung nahmen sie anhand der wichtigsten Marker der LVDD  $E/E'$  und  $E/A$ , sowie DecT und LAVI, vor. Das Durchschnittsalter betrug  $62 \pm 10,5$  Jahre [171]. Grewal et al. diagnostizierten eine LVDD sogar in 37% ihrer 2867 PatientInnen. Auch sie evaluierten die LVDD anhand von  $E/E'$ ,  $E/A$  sowie supportiven Parametern und schlossen PatientInnen mit relevanten kardialen Vorerkrankungen aus [181]. Die Ergebnisse dieser Studien, welche prinzipiell mit den Methoden und dem Durchschnittsalter unserer Studie vergleichbar waren, bringen letztlich die Frage auf, inwieweit sich die LVDD bei Leberzirrhose von der LVDD in der Normalbevölkerung unterscheidet.

## 4.2 Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf die Belastbarkeit

In dieser ersten Studie, die den Einfluss einer LVDD auf die Belastbarkeit in einem großen heterogenen Kollektiv von LeberzirrotikerInnen mit normaler systolischer Herzfunktion untersucht hat, konnten wir folgendes beobachten:

1.) Das gesamte Kollektiv zeigte eine global eingeschränkte Leistungskapazität mit einer Gehstrecke von  $421 \pm 93$  m und einer Peak  $VO_2$  von 59% (46-77), einer wenig ausgenutzten Herzfrequenzreserve (43% (29 -65)) und einer unvollständig ausgenutzten respiratorischen (67% (52-87)) sowie anaeroben Reserve (55% (29 -78)). Der häufigste subjektive Abbruchgrund war muskulär bedingt, gefolgt von Dyspnoe.

2.) Nach ersten Analysen fanden wir zunächst vereinzelt schwache Korrelationen zwischen Markern der LVDD und der Belastbarkeit, welche nach Korrektur auf den CP-Score, nicht mehr nachweisbar waren. Zwischen den Gruppen „Normal“, „Mild“ und „Moderat-schwer“ gab es weder in der Wegstrecke noch in der Peak VO<sub>2</sub> signifikante Unterschiede.

3.) Wir bestätigten ferner den in aktueller Literatur vorbeschriebenen Zusammenhang zwischen Markern der LVDD und dem Schweregrad der Lebererkrankung.

Menschen mit Leberzirrhose erbringen bekannterweise schlechtere Leistungen in kardiopulmonalen Belastungstests als gleichaltrige gesunde [9,180,213]. Auch in unserer Kohorte korrelierten Belastungsparameter invers mit dem Fortschreiten der Leberzirrhose anhand von CP-Score und MELD-Score. Weniger als 1/3 der LeberzirrhotikerInnen erreichten dabei ihre maximale Soll-Belastung [214]. Vor dem Hintergrund, dass die Peak VO<sub>2</sub> ein etablierter prognostischer Marker der LeberzirrhotikerInnen darstellt, ist es umso entscheidender eine Ursache für die reduzierte Peak VO<sub>2</sub> zu finden [215].

Studienergebnisse, die eine verminderte Belastbarkeit aufgrund von diastolischer Funktionsstörung in nicht-zirrhatischen Kollektiven zu Tage brachten, legten die Vermutung nahe, dass die LVDD auch bei LeberzirrhotikerInnen die Leistungskapazität beeinträchtigt [181]. In unserer Studie korrelierte jedoch kein Marker der LVDD mit der Peak VO<sub>2</sub> oder dem 6MGT. Dies zeigt eine gewisse Diskrepanz zu den Ergebnissen von Wong et al. auf, die in ihrem prospektiven Kollektiv mit 39 LeberzirrhotikerInnen einen signifikanten Zusammenhang zwischen E/A und Peak VO<sub>2</sub> sahen [4]. Allerdings war E/A der einzige diastolische Funktionsparameter, der mit der Belastbarkeit korrelierte. Aufgrund des nicht-linearen Zusammenhangs zwischen E/A und dem Schweregrad der LVDD (pseudonormale Formen) ist eine Auswertung nur basierend auf E/A nicht zielführend, zumal nur ein Wert von  $<0,8$  tatsächlich pathologisch ist (junge Menschen können physiologischer Weise eine E/A Ratio  $\geq 2$  aufweisen) [147]. Dies lässt auch in Hinblick auf die geringe Power dieser Studie die Schlussfolgerung zu, dass LeberzirrhotikerInnen nicht aufgrund der diastolischen Dysfunktion belastungseingeschränkt sind.

Unser Kollektiv zeigte eine kaum ausgeschöpfte Herzfrequenzreserve (43%). Einerseits ist eine chronotrope Inkompetenz bei Leberzirrhose vorbeschrieben [9,123]. Andererseits erhielten 68% unserer TeilnehmerInnen  $\beta$ -Blockern und stellt dadurch eine Limitation dieser Studie dar.  $\beta$ -Blocker beeinflussen die Spitzenbelastbarkeit nicht, wengleich dies

kontrovers diskutiert wird [216,217]. Die wenig ausgeschöpfte Herzfrequenzreserve, nicht aber das Ausmaß der Belastungseinschränkung, wäre so nachvollziehbar.

Eine nutritiv- und blutungsbedingte Anämie ist bei LeberzirrhotikerInnen keine Seltenheit [218]. Unsere Kohorte wies mit 12,5mg/dL einen normal niedrigen Hb-Wert auf, sodass eine Anämie-bedingte Leistungsminderung als Hauptgrund für die Leistungsminderung in dieser Kohorte hier eher unwahrscheinlich ist [219].

Auch pulmonale Ursachen können die Spitzen-Sauerstoffaufnahme hemmen. Dennoch zeigte die Kohorte, abgesehen von einer leicht erhöhten AaDO<sub>2</sub> von 23 ± 9mmHg, normale Blutgase und physiologische Lungenfunktionsparameter. Auch die erreichte respiratorische Reserve von 67% (Median) ergab keinen eindeutigen Hinweis auf eine pulmonale Ursache der eingeschränkten Belastbarkeit dieser Kohorte.

Metabolische Störungen, wie eine verringerte Glukosespeicherkapazität, eine reduzierte Glukoseproduktion, ein defekter Glykogenabbau und eine Insulinresistenz, kommen bei LeberzirrhotikerInnen gehäuft vor und können die Belastbarkeit beeinflussen [1,220].

Schließlich spielt auch die die Leberzirrhose häufig begleitende Muskelatrophie eine große Rolle in der Leistungsfähigkeit. Bedingt durch Mangelernährung und Bewegungsmangel kommt es zur Dekonditionierung und die PatientInnen schneiden schlechter in Belastungstests ab [1,221,222]. In unserer Studie gaben die PatientInnen als häufigsten subjektiven Abbruchgrund in der Spiroergometrie muskuläre Ursachen an.

Die Zirrhose ist eine Lebererkrankung im Endstadium mit multiplen Folgeerscheinungen. Alle Faktoren, die zu einer Störung der Sauerstofftransportkette führen, sei es auf pulmonaler, zirkulatorischer oder zellulärer Ebene, können die aerobe Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Welche dieser Komponenten nun die Belastbarkeit der LeberzirrhotikerInnen primär beeinflusst, oder ob vielmehr ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren diesen Leistungsknick bewirkt, kann nur in weiteren Studien mit klar definierten Subpopulationen ermittelt werden. Obwohl wir annahmen, dass die LVDD die Leistungskapazität dieser PatientInnen limitiert, konnte für die milden und moderaten Formen der LVDD dieses Kollektivs kein klinisch relevanter Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit gezeigt werden.

In Zusammenschau der erhobenen Daten sehen wir, zumindest in diesem Kollektiv, die periphere muskuläre Erschöpfung als führende Ursache für die Leistungslimitierung.

### 4.3 Limitierungen

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie ist das vorselektionierte Kollektiv nicht zwangsläufig repräsentativ für alle LeberzirrotikerInnen, wenngleich unsere Kohorte mit großer Heterogenität alle Stadien der Leberzirrhose aufwies. PatientInnen mit relevanten Komorbiditäten, sowie einer verminderten LVEF wurden aus dieser Primärstudie ausgeschlossen. LeberzirrotikerInnen mit HFrEF und LVDD wurden somit nicht berücksichtigt. Auch die Anzahl der StudienteilnehmerInnen, insbesondere die ungleiche Verteilung der PatientInnen in den LVDD-Gruppen, stellt eine Limitierung dieser Arbeit dar. So wurde eine zu geringe Anzahl mit einer schweren LVDD gefunden, als das statistische Analysen hätten durchgeführt werden können. Dass isolierte schwere Formen der LVDD die Belastbarkeit dieser Menschen einschränken, ist zwar zu erwarten, konnte jedoch in dieser Studie nicht dargelegt werden. Dennoch konnten wir zeigen, dass die schwere LVDD in isolierter Form nur sehr selten in LeberzirrotikerInnen vorkommt.

Ziel dieser Studie war es, die Belastungsuntersuchungen an einem zirrotischen Kollektiv aus dem klinischen Alltag durchzuführen. Aufgrund dessen behielten alle PatientInnen ihre bestehende medikamentöse Therapie bei. Besonders  $\beta$ -Blocker können, wie bereits erwähnt, die chronotrope Funktion hemmen, was eine weitere Limitierung dieser Diplomarbeit darstellt. Auch nicht erfasste leistungslimitierende Komorbiditäten sind möglich.

Zuletzt bleibt die Schwierigkeit der Einteilung der LVDD aufgrund von unterschiedlichen Definitionen und Grenzwerten der verschiedenen Empfehlungen und Leitlinien ein bestehendes Problem. Aus diesem Grund fiel die Entscheidung, die Klassifizierung der LVDD anhand der aktuellen ESC Leitlinien (2016) unter Berücksichtigung der empfohlenen Grenzwerte der ASE/EACVI (2016) vorzunehmen. Da dies, unseres Wissens nach, die erste Studie ist, die zur Ermittlung der Prävalenz der LVDD bei LeberzirrotikerInnen diese neuen Leitlinien verwendete, ist eine Vergleichbarkeit mit der Prävalenz anderer Studien ist derzeit nur unter Vorbehalt möglich.

## 5 Konklusion

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass sich die Prävalenz der LVDD bei allen LeberzirrhotikerInnen unserer Kohorte nicht wesentlich von der Prävalenz der LVDD in der Gesamtbevölkerung unterscheidet. Die Erkenntnis vorangegangener Studien, dass leichte bis moderate Formen häufig vorkommen und die schwere LVDD selten ist, konnten wir bestätigen. Daneben arbeiteten wir die Herausforderungen in der Beurteilung der LVDD aufgrund unterschiedlicher Empfehlungen und individueller Interpretation der Leitlinien heraus. Die bestehende Diskrepanz der Häufigkeiten der LVDD unter Anwendung des neuen Screening-Algorithmus der ASE/EACVI 2016 wurde schlüssig dargelegt.

Einen klinisch relevanten Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit konnte, zumindest für die leichten und moderaten Formen der LVDD in PatientInnen mit Leberzirrhose, nicht gezeigt werden. Auch die Tatsache, dass keiner der Marker der LVDD mit den Belastungsparametern korrelierte, lässt schlussfolgern, dass die schlechte Leistungskapazität dieser LeberzirrhotikerInnen nicht durch die bestehende LVDD begründbar ist.

Unter Berücksichtigung der zusammengetragenen Daten und Ergebnisse, spielt die LVDD im klinischen Alltag der LeberzirrhotikerInnen, in unseren Augen, keine entscheidende Rolle. Als Teilkomponente der zirrKMP, die in seltenen Fällen und im Rahmen invasiver Eingriffe eine kardiale Dekompensation bewirken kann, ist eine genaue Evaluation der Herzfunktion vor einer Lebertransplantation und einer TIPS für die Prognose ausschlaggebend. Daher sollte bei PatientInnen mit bevorstehenden großen invasiven Eingriffen die LVDD als potentiell prognostischer Indikator herangezogen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Siegenthaler W, Amann-Vesti B, editors. *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen*. 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006.
- [2] Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131–7. doi:10.1002/hep.510260507.
- [3] Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999;97:259–67.
- [4] Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268–75.
- [5] Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 1990;81:III1-7.
- [6] Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;58:51–7. doi:10.1016/j.jhep.2012.08.027.
- [7] Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013;33:1158–65. doi:10.1111/liv.12187.
- [8] Douschan P, Kovacs G, Stadlbauer V, Kniepeiss D, Krones E, Durchschein F, et al. Exercise capacity and exercise hemodynamics in the screening for pulmonary vascular disease (PVD) in patients with portal hypertension – results from a prospective cross-sectional study. *Journal of Hepatology* 2017;66:S568–9. doi:10.1016/S0168-8278(17)31556-8.
- [9] Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326–32.
- [10] Palange P, Carlone S, Forte S, Galassetti P, Serra P. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of patients with ventilatory vs circulatory causes of reduced exercise tolerance. *Chest* 1994;105:1122–6.
- [11] Kurt Kister, Wolfgang Krach. *The Royal Collection*. Süddeutsche Zeitung GmbH 2012.
- [12] Jones R. Leonardo da Vinci: anatomist. *Br J Gen Pract* 2012;62:319. doi:10.3399/bjgp12X649241.
- [13] Keele K., Pedretti C. Leonardo da Vinci: corpus of the anatomical drawings in the Collection of Her Majesty the Queen at Windsor Castle. 4 vols. 1979.
- [14] Duffin JM. Why does cirrhosis belong to Laennec? *CMAJ* 1987;137:393–6.
- [15] Gerabek WE. *Enzyklopädie medizingeschichte*. Band 1, Band 1., 2007.
- [16] Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H, editors. *Pathologie: mit rund 150 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
- [17] Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005;25:1079–90. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01163.x.
- [18] Peck-Radosavljevic M, Angeli P, Cordoba J, Farges O, Valla D. Managing complications in cirrhotic patients. *United European Gastroenterol J* 2015;3:80–94. doi:10.1177/2050640614560452.

- [19] Cohn JN. Renal hemodynamic alterations in liver disease. *Perspect Nephrol Hypertens* 1976;3:255–234.
- [20] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–47. doi:10.1002/hep.20766.
- [21] Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861–80. doi:10.1183/09031936.04.00010904.
- [22] Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359–63.
- [23] Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025–33. doi:10.1172/JCI102813.
- [24] Lunseth JH, Olmstead EG, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *AMA Arch Intern Med* 1958;102:405–13.
- [25] Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. [Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients]. *Zentralbl Chir* 1995;120:435–8.
- [26] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996;25:135–44.
- [27] Dec GW, Kondo N, Farrell ML, Dienstag J, Cosimi AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant* 1995;9:463–71.
- [28] Schwartz JM, Beymer C, Althaus SJ, Larson AM, Zaman A, Glickerman DJ, et al. Cardiopulmonary consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: role of increased pulmonary artery pressure. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:590–4.
- [29] Caramelo C, Fernandez-Muñoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, López-Novoa JM, et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology* 1986;6:129–34.
- [30] Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200–5. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.03252.x.
- [31] Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44:994–1002. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.034.
- [32] Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57:268–78. doi:10.1136/gut.2006.112177.
- [33] Enache I, Oswald-Mammosser M, Woehl-Jaegle M-L, Habersetzer F, Di Marco P, Charloux A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy and hepatopulmonary syndrome: prevalence and prognosis in a series of patients. *Respir Med* 2013;107:1030–6. doi:10.1016/j.rmed.2013.03.010.
- [34] Naqvi IH, Mahmood K, Naeem M, Vashwani AS, Ziaullah S. The heart matters when the liver shatters! Cirrhotic cardiomyopathy: frequency, comparison, and correlation with severity of disease. *Prz Gastroenterol* 2016;11:247–56. doi:10.5114/pg.2016.57962.

- [35] Kim MY, Baik SK, Won CS, Park HJ, Jeon HK, Hong HI, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010;16:376–82. doi:10.3350/kjhep.2010.16.4.376.
- [36] Schnell F, Donal E, Lorho R, Lavoué S, Gacouin A, Compagnon P, et al. Severe left-sided heart failure early after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1296–305. doi:10.1002/lt.21822.
- [37] Papastergiou V, Skorda L, Ligos P, Papakonstantinou N, Giakoumakis T, Ntousikos K, et al. Ultrasonographic prevalence and factors predicting left ventricular diastolic dysfunction in patients with liver cirrhosis: is there a correlation between the grade of diastolic dysfunction and the grade of liver disease? *ScientificWorldJournal* 2012;2012:615057. doi:10.1100/2012/615057.
- [38] Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int* 2003;23:243–8.
- [39] Carey EJ, Douglas DD. Effects of orthotopic liver transplantation on the corrected QT interval in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:320–3.
- [40] Hendrickse MT, Triger DR. Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function. *J Hepatol* 1992;16:177–83.
- [41] Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992;339:1462–4.
- [42] Bajaj BK, Agarwal MP, Ram BK. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. *Postgrad Med J* 2003;79:408–11.
- [43] Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28–34. doi:10.1002/hep.510270106.
- [44] Brinch K, Møller S, Bendtsen F, Becker U, Henriksen JH. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003;39:24–31.
- [45] Gould L, Shariff M, Zahir M, Di Lieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest* 1969;48:860–8. doi:10.1172/JCI106044.
- [46] Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rathi PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2014;66:649–55. doi:10.1016/j.ihj.2014.06.001.
- [47] Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011;31:534–40. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02468.x.
- [48] Desai MS, Zainuer S, Kennedy C, Kearney D, Goss J, Karpen SJ. Cardiac structural and functional alterations in infants and children with biliary atresia, listed for liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1264–72, 1272.e1–4. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.082.
- [49] Fishberger SB, Pittman NS, Rossi AF. Prolongation of the QT interval in children with liver failure. *Clin Cardiol* 1999;22:658–60.
- [50] Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68–74. doi:10.1016/j.jhep.2004.09.008.
- [51] Salerno F, Cazzaniga M, Pagnozzi G, Cirello I, Nicolini A, Meregaglia D, et al. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different “effective” blood volume. *Hepatology* 2003;38:1370–7. doi:10.1016/j.hep.2003.09.030.

- [52] Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996;23:1128–34. doi:10.1002/hep.510230529.
- [53] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97:142–8. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05438.x.
- [54] Renga B, Mencarelli A, Migliorati M, Distrutti E, Fiorucci S. Bile-acid-activated farnesoid X receptor regulates hydrogen sulfide production and hepatic microcirculation. *World J Gastroenterol* 2009;15:2097–108.
- [55] Fiorucci S, Antonelli E, Brancaleone V, Sanpaolo L, Orlandi S, Distrutti E, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol* 2003;39:932–9.
- [56] Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, Bova S, Cavalli M, Cargnelli G, et al. An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008;48:1913–23. doi:10.1002/hep.22533.
- [57] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016;37:2129–200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- [58] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23:628–51. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
- [59] Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120–6.
- [60] Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut* 2011;60:1254–9. doi:10.1136/gut.2010.235473.
- [61] Cohn JN, Khatri IM, Groszmann RJ, Kotelanski B. Hepatic blood flow in alcoholic liver disease measured by an indicator dilution technic. *Am J Med* 1972;53:704–14.
- [62] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601–5. doi:10.1038/21224.
- [63] Rössle M. Hyperdynamic circulation and portal hypertension: chicken or egg? *Gut* 2011;60:1167–9. doi:10.1136/gut.2011.242511.
- [64] Buck M, Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Stalling C, Grace ND, Burroughs AK, et al. Novel inflammatory biomarkers of portal pressure in compensated cirrhosis patients. *Hepatology* 2014;59:1052–9. doi:10.1002/hep.26755.
- [65] Morales-Ruiz M, Jiménez W, Pérez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, et al. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1996;24:1481–6. doi:10.1053/jhep.1996.v24.pm0008938184.
- [66] Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:524–36. doi:10.1016/j.tips.2015.05.001.

- [67] Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G980-987. doi:10.1152/ajpgi.00336.2005.
- [68] De las Heras D, Fernández J, Ginès P, Cárdenas A, Ortega R, Navasa M, et al. Increased carbon monoxide production in patients with cirrhosis with and without spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:452–9. doi:10.1053/jhep.2003.50304.
- [69] Ohta M, Kishihara F, Hashizume M, Kawanaka H, Tomikawa M, Higashi H, et al. Increased prostacyclin content in gastric mucosa of cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995;53:41–5.
- [70] Sacerdoti D, Mania D, Jiang H, Pesce P, Gaiani S, Gatta A, et al. Increased EETs participate in peripheral endothelial dysfunction of cirrhosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012;98:129–32. doi:10.1016/j.prostaglandins.2011.12.008.
- [71] Silva G, Navasa M, Bosch J, Chesta J, Pilar Pizcueta M, Casamitjana R, et al. Hemodynamic effects of glucagon in portal hypertension. *Hepatology* 1990;11:668–73.
- [72] Caraceni P, Viola A, Piscitelli F, Giannone F, Berzigotti A, Cescon M, et al. Circulating and hepatic endocannabinoids and endocannabinoid-related molecules in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:816–25. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02137.x.
- [73] Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Satoh H, Nakashima T, Minamino N, et al. Adrenomedullin contributes to vascular hyporeactivity in cirrhotic rats with ascites via a release of nitric oxide. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:686–93. doi:10.1080/00365520410005306.
- [74] Møller S, Bendtsen F, Schifter S, Henriksen JH. Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilatation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:928–33.
- [75] Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776–8.
- [76] Barriere E, Tazi KA, Rona JP, Pessione F, Heller J, Lebrec D, et al. Evidence for an endothelium-derived hyperpolarizing factor in the superior mesenteric artery from rats with cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:935–41. doi:10.1053/jhep.2000.19290.
- [77] Bátkai S, Járαι Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga Ká, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nature Medicine* 2001;7:827–32. doi:10.1038/89953.
- [78] Chu CJ, Lee FY, Chang FY, Wang SS, Lin HC, Wu SL, et al. Hyperdynamic circulation in prehepatic portal hypertension: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997;59:145–50.
- [79] Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G1043-1051. doi:10.1152/ajpgi.1999.276.4.G1043.
- [80] Cahill PA, Foster C, Redmond EM, Gingalewski C, Wu Y, Sitzmann JV. Enhanced nitric oxide synthase activity in portal hypertensive rabbits. *Hepatology* 1995;22:598–606.
- [81] Tsai M-H, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003;125:1452–61.
- [82] Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Frequency and severity of cirrhotic cardiomyopathy and its possible relationship

- with bacterial endotoxemia. *Dig Dis Sci* 2013;58:3029–36. doi:10.1007/s10620-013-2693-y.
- [83] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197–209. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044.
- [84] Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Møller S, Bendtsen F. Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol* 2001;35:605–12.
- [85] Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996;110:193–8.
- [86] Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2555–63. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2555.
- [87] Di Pascoli M, Sacerdoti D, Pontisso P, Angeli P, Bolognesi M. Molecular Mechanisms Leading to Splanchnic Vasodilation in Liver Cirrhosis. *J Vasc Res* 2017;54:92–9. doi:10.1159/000462974.
- [88] Genecin P, Polio J, Groszmann RJ. Na restriction blunts expansion of plasma volume and ameliorates hyperdynamic circulation in portal hypertension. *Am J Physiol* 1990;259:G498–503. doi:10.1152/ajpgi.1990.259.3.G498.
- [89] Eisenhofer G, Whiteside EA, Johnson RH. Plasma catecholamine responses to change of posture in alcoholics during withdrawal and after continued abstinence from alcohol. *Clin Sci* 1985;68:71–8.
- [90] Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994;14:23–34. doi:10.1055/s-2007-1007295.
- [91] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994;14:44–58. doi:10.1055/s-2007-1007297.
- [92] Jiménez W, Rodés J. Impaired responsiveness to endogenous vasoconstrictors and endothelium-derived vasoactive factors in cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;107:1201–3.
- [93] Castro A, Jiménez W, Clària J, Ros J, Martínez JM, Bosch M, et al. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *Hepatology* 1993;18:367–72.
- [94] Polio J, Sieber CC, Lerner E, Groszmann RJ. Cardiovascular hypo-responsiveness to norepinephrine, propranolol and nitroglycerin in portal-hypertensive and aged rats. *Hepatology* 1993;18:128–36.
- [95] Trevisani F, Sica G, Mainquà P, Santese G, De Notariis S, Caraceni P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999;30:1387–92. doi:10.1002/hep.510300613.
- [96] Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990;12:481–5.
- [97] Møller S, Iversen JS, Krag A, Bie P, Kjaer A, Bendtsen F. Reduced baroreflex sensitivity and pulmonary dysfunction in alcoholic cirrhosis: effect of hyperoxia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G784–790. doi:10.1152/ajpgi.00078.2010.
- [98] Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191–8.

- [99] Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1997;26:904–12.
- [100] Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994;267:G87-93. doi:10.1152/ajpgi.1994.267.1.G87.
- [101] Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001;121:1209–18.
- [102] Ebrahimi F, Tavakoli S, Hajrasouliha AR, Sadeghipour H, Dehghani M, Ahmadi SH, et al. Involvement of endogenous opioid peptides and nitric oxide in the blunted chronotropic and inotropic responses to beta-adrenergic stimulation in cirrhotic rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20:461–71. doi:10.1111/j.1472-8206.2006.00431.x.
- [103] Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 2000;118:937–44.
- [104] Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G68-74. doi:10.1152/ajpgi.2001.280.1.G68.
- [105] Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005;146:315–23. doi:10.1038/sj.bjp.0706331.
- [106] Yang Y-Y, Liu H, Nam SW, Kunos G, Lee SS. Mechanisms of TNFalpha-induced cardiac dysfunction in cholestatic bile duct-ligated mice: interaction between TNFalpha and endocannabinoids. *J Hepatol* 2010;53:298–306. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.011.
- [107] Liu H, Lee SS. Nuclear factor-kappaB inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int* 2008;28:640–8. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01692.x.
- [108] Rozenberg S, Besse S, Brisson H, Jozefowicz E, Kandoussi A, Mebazaa A, et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction in senescent rats. *Crit Care* 2006;10:R124. doi:10.1186/cc5033.
- [109] Zavec JH, Bueno O, Maloney RE, O'Donnell JM, Roerig SC, Battarbee HD. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G28-39. doi:10.1152/ajpgi.2000.279.1.G28.
- [110] Mani AR, Ippolito S, Olsson R, Moore KP. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:847–56. doi:10.1002/hep.21115.
- [111] Zhu W-Z, Wang S-Q, Chakir K, Yang D, Zhang T, Brown JH, et al. Linkage of beta1-adrenergic stimulation to apoptotic heart cell death through protein kinase A-independent activation of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin kinase II. *J Clin Invest* 2003;111:617–25. doi:10.1172/JCI16326.
- [112] Glenn TK, Honar H, Liu H, ter Keurs HEDJ, Lee SS. Role of cardiac myofilament proteins titin and collagen in the pathogenesis of diastolic dysfunction in cirrhotic rats. *J Hepatol* 2011;55:1249–55. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.030.
- [113] Abbasi A, Joharimoqaddam A, Faramarzi N, Khosravi M, Jahanzad I, Dehpour AR. Opioid receptors blockade modulates apoptosis in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4:404–9. doi:10.4103/2141-9248.133468.
- [114] Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98:1329–34.

- [115] Goldenberg I, Grossman E, Jacobson KA, Shneyvays V, Shainberg A. Angiotensin II-induced apoptosis in rat cardiomyocyte culture: a possible role of AT1 and AT2 receptors. *J Hypertens* 2001;19:1681–9.
- [116] Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res* 2004;95:1140–53. doi:10.1161/01.RES.0000150734.79804.92.
- [117] Heuer AJ, Gehl A, Püschel K, Sydow K, Lohse AW, Lüth S. 160 HIGH RATE OF CARDIAC ABNORMALITIES IN A POST-MORTEM ANALYSIS OF PATIENTS SUFFERING FROM LIVER CIRRHOSIS. *Journal of Hepatology* 2011;54:S69. doi:10.1016/S0168-8278(11)60162-1.
- [118] Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000;141:1901–4. doi:10.1210/endo.141.5.7529.
- [119] Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol* 1997;273:G537–544. doi:10.1152/ajpgi.1997.273.2.G537.
- [120] Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013;58:1732–41. doi:10.1002/hep.26509.
- [121] Laffi G, Barletta G, La Villa G, Del Bene R, Riccardi D, Ticali P, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:891–8.
- [122] Dahl EK, Møller S, Kjær A, Petersen CL, Bendtsen F, Krag A. Diastolic and autonomic dysfunction in early cirrhosis: a dobutamine stress study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014;49:362–72. doi:10.3109/00365521.2013.867359.
- [123] Ramond MJ, Comoy E, Lebrec D. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:191–6.
- [124] Epstein M, Schneider N, Befeler B. Relationship of systemic and intrarenal hemodynamics in cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1977;89:1175–87.
- [125] Krag A, Bendtsen F, Mortensen C, Henriksen JH, Møller S. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1085–92. doi:10.1097/MEG.0b013e32833a4822.
- [126] Ripoll C, Catalina M-V, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008;85:1766–72. doi:10.1097/TP.0b013e318172c936.
- [127] Eimer MJ, Wright JM, Wang EC, Kulik L, Blei A, Flamm S, et al. Frequency and significance of acute heart failure following liver transplantation. *Am J Cardiol* 2008;101:242–4. doi:10.1016/j.amjcard.2007.08.056.
- [128] Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–8. doi:10.1053/jhep.2003.50447.
- [129] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105–10. doi:10.1136/gut.2009.180570.
- [130] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–47. doi:10.1002/hep.20766.
- [131] Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989;151:530–5.

- [132] Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852–5.
- [133] Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:279–84.
- [134] Inserte J, Perelló A, Agulló L, Ruiz-Meana M, Schlüter K-D, Escalona N, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:589–98. doi:10.1053/jhep.2003.50369.
- [135] Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:447–56. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.052.
- [136] Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, et al. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol* 2003;38:461–7.
- [137] Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993;341:1423–8.
- [138] Tavakoli S, Hajrasouliha AR, Jabehdar-Maralani P, Ebrahimi F, Solhpour A, Sadeghipour H, et al. Reduced susceptibility to epinephrine-induced arrhythmias in cirrhotic rats: the roles of nitric oxide and endogenous opioid peptides. *J Hepatol* 2007;46:432–9. doi:10.1016/j.jhep.2006.09.013.
- [139] Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:513–20.
- [140] Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:207–16.
- [141] Pirolo JS, Hutchins GM, Moore GW. Electromechanical dissociation: pathologic explanations in 50 patients. *Hum Pathol* 1985;16:485–7.
- [142] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
- [143] Opie LH. *Heart physiology: from cell to circulation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- [144] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321–60. doi:10.1093/ehjci/jew082.
- [145] Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042–8.
- [146] Van Aken H, Reinhart K, Welte T, Weigand M, Antolovič D, editors. *Intensivmedizin*. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014.
- [147] Hagedorff A, Stöbe S. *Basiswissen Echokardiografie: “Ars echocardiographica” - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. 1. Auflage. München: Elsevier; 2017.
- [148] Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031–41. doi:10.1093/ehjci/jev083.

- [149] Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:800–8.
- [150] Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:106–13. doi:10.1093/ehjci/jev144.
- [151] Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50. doi:10.1093/eurheartj/ehm037.
- [152] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53. doi:10.1183/13993003.01913-2018.
- [153] Kasner M, Gaub R, Sinning D, Westermann D, Steendijk P, Hoffmann W, et al. Global strain rate imaging for the estimation of diastolic function in HFNEF compared with pressure-volume loop analysis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:743–51. doi:10.1093/ejehocardi/jeq060.
- [154] Hung J, Lang R, Flachskampf F, Sherman SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D Echocardiography: A Review of the Current Status and Future Directions. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2007;20:213–33. doi:10.1016/j.echo.2007.01.010.
- [155] Sechtem, U. The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. Task Force of the European Society of Cardiology, in collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists. *Eur Heart J* 1998;19:19–39.
- [156] Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1574–80. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.049.
- [157] Desai MS, Shabier Z, Taylor M, Lam F, Thevananther S, Kusters A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and dysregulation of cardiac energetics in a mouse model of biliary fibrosis. *Hepatology* 2010;51:2097–107. doi:10.1002/hep.23585.
- [158] Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci* 2001;101:621–8.
- [159] Goonewardena SN, Blair JEA, Manuchehry A, Brennan JM, Keller M, Reeves R, et al. Use of hand carried ultrasound, B-type natriuretic peptide, and clinical assessment in identifying abnormal left ventricular filling pressures in patients referred for right heart catheterization. *J Card Fail* 2010;16:69–75. doi:10.1016/j.cardfail.2009.08.004.
- [160] Ginès P, Jiménez W, Arroyo V, Navasa M, López C, Titó L, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988;8:636–42.
- [161] Wiese S, Mortensen C, Götze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int* 2014;34:e19-30. doi:10.1111/liv.12428.
- [162] Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:640–3. doi:10.1002/hep.510290332.
- [163] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

- 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- [164] Selmeryd J, Henriksen E, Leppert J, Hedberg P. Interstudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:892–9. doi:10.1093/ehjci/jev211.
- [165] Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179–90. doi:10.1016/j.jhep.2010.02.023.
- [166] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–33. doi:10.1016/j.echo.2008.11.023.
- [167] Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation* 2017;135:825–38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
- [168] Wong Florence, Villamil A, Merli M, Romero G, Angeli P, Caraceni P, et al. Prevalence of diastolic dysfunction in cirrhosis and its clinical significance. *Hepatology* 54(4):475A–476A, OCT 2011 2011.
- [169] Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, Poli G, Guidi C, Milanese M, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:179–86.
- [170] Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med* 2013;24:172–6. doi:10.1016/j.ejim.2012.08.007.
- [171] Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:380–6. doi:10.1093/ehjci/jex252.
- [172] Huttin O, Fraser AG, Coiro S, Bozec E, Selton-Suty C, Lamiral Z, et al. Impact of Changes in Consensus Diagnostic Recommendations on the Echocardiographic Prevalence of Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3119–21. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.039.
- [173] Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953–9. doi:10.1056/NEJMoa032566.
- [174] Guazzi M, Labate V. Pulmonary Hypertension in Heart Failure Patients: Pathophysiology and Prognostic Implications. *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:281–94. doi:10.1007/s11897-016-0306-8.
- [175] Kovács A, Schepke M, Heller J, Schild HH, Flacke S. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:290–6. doi:10.1007/s00270-009-9696-2.
- [176] Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869–75. doi:10.1136/gut.2006.102467.
- [177] Holt EW, Woo G, Triletskaya M, Haeusslein EA, Shaw RE, Frederick RT. 605 DIASTOLIC DYSFUNCTION DEFINED BY E/A RATIO <1 ON 2-D ECHO IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF LIVER TRANSPLANTATION OR

- DEATH IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS. *Journal of Hepatology* 2011;54:S245–6. doi:10.1016/S0168-8278(11)60607-7.
- [178] Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepato Int* 2014;8:588–94. doi:10.1007/s12072-014-9544-6.
- [179] Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int* 2012;25:1174–81. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01547.x.
- [180] Kelbaek H, Rabøl A, Brynjolf I, Eriksen J, Bonnevie O, Godtfredsen J, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1987;7:35–41.
- [181] Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 2009;301:286–94. doi:10.1001/jama.2008.1022.
- [182] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38. doi:10.1183/09031936.05.00034805.
- [183] Criée C.-P., Baur X., Berdel D., Bösch D., Gappa M., Haidl P., et al. S2k - Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie 2014:34.
- [184] Criée C-P, editor. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). München: Dustri-Verl. Feistle; 2009.
- [185] Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal* 2017;49:1600016. doi:10.1183/13993003.00016-2016.
- [186] Criée C.-P., Berdel D., Heise D., Mitfessel H. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmografie. Bovenenden/Lenglern: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2009.
- [187] Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Greiwing A. Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht ; 26 Tabellen. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
- [188] Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse. 3. Aufl. Wien: Springer; 2013.
- [189] Brown RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8:278–84. doi:10.1053/jlts.2002.31340.
- [190] Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–9. doi:10.1002/bjs.1800600817.
- [191] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004.
- [192] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–21. doi:10.1053/jhep.2002.31250.

- [193] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–6. doi:10.1053/gast.2003.50016.
- [194] Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:77–82. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00622.x.
- [195] Frank Arnold Flachskampf. *Praxis der Echokardiographie: Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik*. 2nd ed. Thieme; 2007.
- [196] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- [197] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:177. doi:10.1016/j.rec.2016.01.002.
- [198] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- [199] Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1451; author reply 1451. doi:10.1164/ajrccm.167.10.950.
- [200] Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun X-G, Garofano R, Wu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006;97:123–6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.129.
- [201] Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119:256–70.
- [202] Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–81.
- [203] Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384–7. doi:10.1164/ajrccm.158.5.9710086.
- [204] Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191–225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
- [205] American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–77. doi:10.1164/rccm.167.2.211.
- [206] Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873–934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
- [207] Löllgen H, Erdmann E, Gitt AK, editors. *Ergometrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. doi:10.1007/978-3-540-92730-3.
- [208] Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018;39:2780–92. doi:10.1093/eurheartj/ehy301.
- [209] Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the

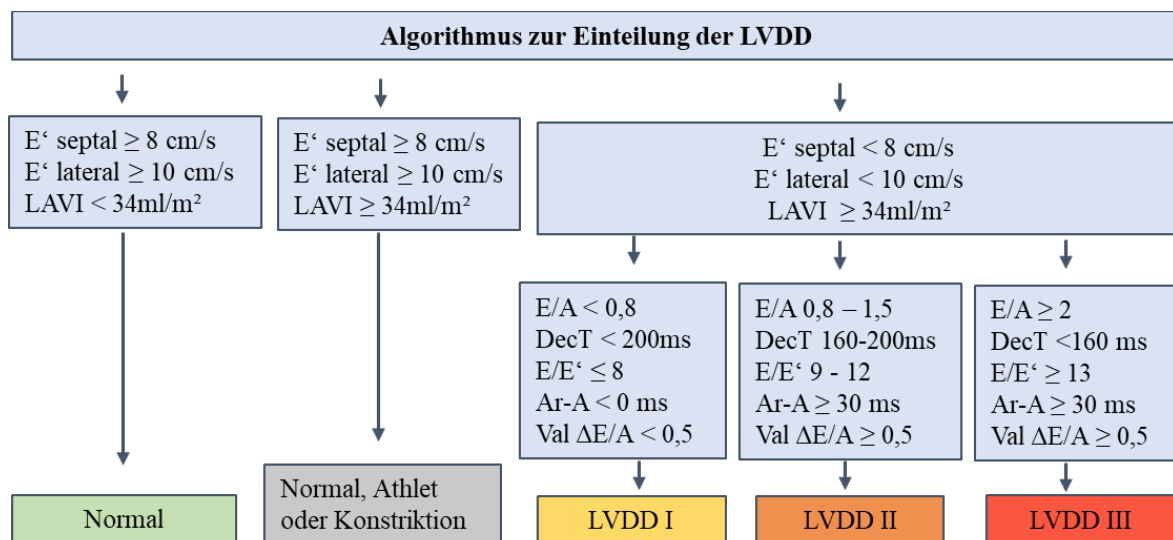
- multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961–8. doi:10.1093/ehjci/jex067.
- [210] Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1937–48. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.058.
- [211] Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A, Singh A, Ciszek B, Kruse E, et al. Invasive Validation of the Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Filling Pressures Using the 2016 Diastolic Guidelines: Head-to-Head Comparison with the 2009 Guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:79–88. doi:10.1016/j.echo.2017.09.002.
- [212] Sato K, Grant ADM, Negishi K, Cremer PC, Negishi T, Kumar A, et al. Reliability of updated left ventricular diastolic function recommendations in predicting elevated left ventricular filling pressure and prognosis. *American Heart Journal* 2017;189:28–39. doi:10.1016/j.ahj.2017.03.022.
- [213] Lemyze M, Dharancy S, Nevière R, Wallaert B. Cardiopulmonary response to exercise in patients with liver cirrhosis and impaired pulmonary gas exchange. *Respir Med* 2011;105:1550–6. doi:10.1016/j.rmed.2011.06.011.
- [214] Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, Kaplan LM, Jacoby C, Freeman R, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1701–7.
- [215] Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation* 2008;86:1077–83. doi:10.1097/TP.0b013e318187758b.
- [216] Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000;89:821–37. doi:10.1007/s003920070190.
- [217] Kokkinos P, Chrysohoou C, Panagiotakos D, Narayan P, Greenberg M, Singh S. Beta-blockade mitigates exercise blood pressure in hypertensive male patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:794–8. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.057.
- [218] Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:4653–8.
- [219] Woodson RD, Wills RE, Lenfant C. Effect of acute and established anemia on O<sub>2</sub> transport at rest, submaximal and maximal work. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;44:36–43. doi:10.1152/jappl.1978.44.1.36.
- [220] Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000;343:632–41. doi:10.1056/NEJM200008313430907.
- [221] O’Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology* 2008;134:1729–40. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.001.
- [222] Kalafateli M. Impact of muscle wasting on survival in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21:7357. doi:10.3748/wjg.v21.i24.7357.

## Anhang

### 1. Kriterien zur Bestimmung der LVDD nach dem Weltkongress für Gastroenterologie 2005 [165]:

Diastolische Dysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> <li>E/A – Ruhe &lt; 1.0 (alterskorrigiert)</li> <li>Verlängerte Dezelerationszeit (&gt; 200 ms)</li> <li>Verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (&gt; 80 ms)</li> </ul>

### 2. Algorithmus zur Bestimmung der LVDD nach der ASE/EACVI 2009 [166]:

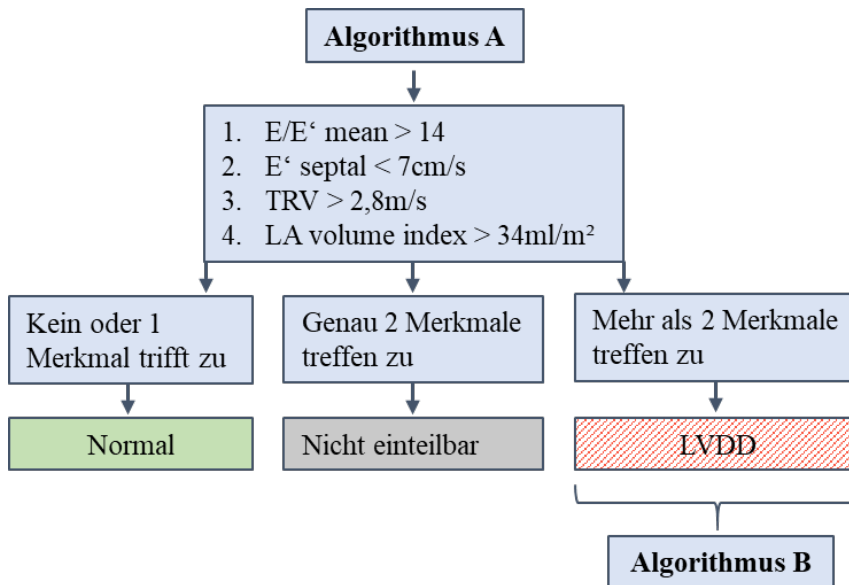


### 3. Kriterien zur Bestimmung der LVDD nach der ESC 2016 [57]:

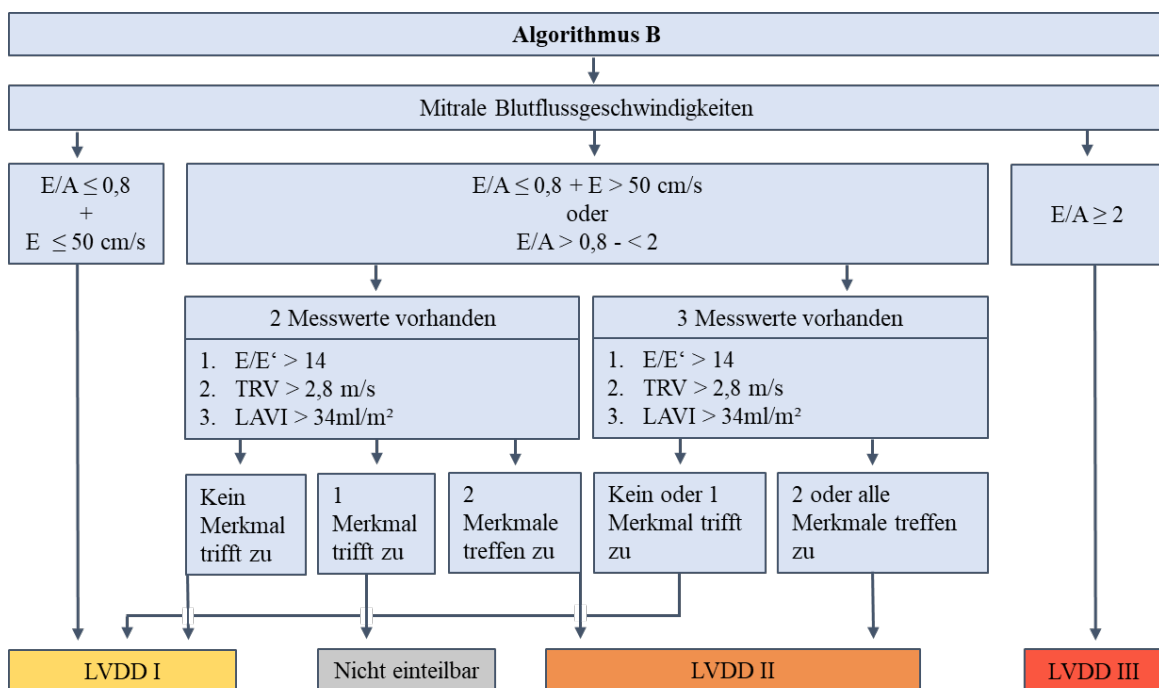
	Normal	LVDD I	LVDD II	LVDD III
<b>Mean E/E'</b>	< 13	< 13	≥ 13	≥ 13
<b>E'(septal/lateral) (cm/s)</b>	≥ 8/ ≥ 10	< 8/ < 10	< 8/ < 10	< 8/ < 10
<b>E/A Ratio</b>	< 1	< 1	1 - 2	> 2
<b>DecT (m/s)</b>	> 220	> 220	140 - 220	< 140
<b>IVRT (m/s)</b>	> 110	> 110	60 - 110	< 60

#### 4. Algorithmus zur Bestimmung der LVDD nach der AS/EAVCI 2016 [144]:

PatientInnen mit erhaltender systolischer Pumpfunktion werden zunächst anhand von  $E/E'$ ,  $E'$ , LAVI und erstmalig auch TRV nach dem folgenden Schema den Gruppen „Normal“, „Nicht einteilbar“ und „LVDD“ zugeteilt.



PatientInnen, die im Algorithmus A eine LVDD aufweisen, werden einem zweiten, komplexen Algorithmus (B) zur Graduierung unterzogen. Vor dem Hintergrund, dass mit eingeschränkter LVEF oder myokardialen Erkrankungen zwangsläufig eine Störung der diastolischen Funktion vorliegt, kann in solchen PatientInnen Algorithmus A übersprungen und direkt Algorithmus B angewendet werden.



**5. Einteilung der LVDD anhand von Empfehlungen der ASE/EACVI 2016 [144]:**

	<b>Normal</b>	<b>LVDD I</b>	<b>LVDD II</b>	<b>LVDD III</b>
<b>Mean E/E'</b>	< 10	< 10	10 - 14	> 14
<b>E/A Ratio</b>	$\geq 0,8$	$\leq 0,8$	$> 0,8 - < 2$	$> 2$
<b>TRV (m/s)</b>	< 2,8	< 2,8	$> 2,8$	$> 2,8$
<b>LAVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	Normal	Normal oder erhöht	Erhöht	Erhöht
<b>LV Relaxation</b>	Normal	Reduziert	Reduziert	Reduziert
<b>LAP/ LVEDP</b>	Normal	Normal	Erhöht	Erhöht