

Diplomarbeit

**Pulmonale Hämodynamik bei Patientinnen und
Patienten mit Leberzirrhose und/oder portalem
Hypertonus**

eingereicht von

Anna Seitweger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Innere Medizin

Abteilung Pulmonologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.Dr.med. Kovacs Gabor

und

Dr.med.univ. Philipp Douschan

der UKIM Pulmonologie

Graz, 28. September 2017

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, am 28. September 2017

Anna Seitweger eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich im Rahmen der Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Betreuern Priv.-Doz. Dr.med. Gabor Kovacs und Dr.med.univ. Philipp Douschan bedanken, die meine Arbeit durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung begleitet haben. Weiteres möchte ich dem Institut für Transplantchirurgie danken, welches mir bei der Datenerfassung geholfen hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir durch ihre Unterstützung mein Studium ermöglicht haben und die immer ein offenes Ohr für mich gehabt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kommilitonen Christoph und Richard und meinem Vater, durch deren Anregung meine Arbeit kontinuierlich verbessert wurde. Ihre Geduld ihr Interesse und ihre Hilfsbereitschaft trugen maßgeblich dazu bei, dass diese Diplomarbeit in dieser Form vorliegt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Leberzirrhose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit Veränderungen der physiologischen Funktionen des ganzen Organismus einhergeht. Mit zunehmendem Erkrankungsschweregrad entsteht durch den zirrhotischen Organumbau und den erhöhten Gefäßwiderstand in der Leber ein portaler Hypertonus. Das Vorliegen solcher pathologischen Druckverhältnisse führt zur Ausbildung von Kollateralen und einem hyperdynamen Zirkulations-Syndrom. Des Weiteren können andere Komplikationen wie Ösophagusvarizen, Aszites, eine hepatische Enzephalopathie, ein hepatopulmonales Syndrom, portopulmonaler Hypertonus oder ein hepatorenales Syndrom auftreten. Die Rechtsherz- und Lebervenenkatheterdaten stammen von Leberzirrotikerinnen und Leberzirrotikern, von denen die meisten auf der Lebertransplantationsliste stehen und einen fortgeschrittenen Child-Pugh und MELD Score haben. In wie fern Korrelationen von portalen hämodynamischen Parametern der Lebervenenkatheteruntersuchung mit systemischen und pulmonalen hämodynamischen Werten der Rechtsherzkatheteruntersuchung vorliegen ist bis jetzt noch nicht geklärt. Auch der Einfluss des Alters auf die pulmonale Hämodynamik bei Leberzirrotikerinnen und Leberzirrotikern wurde bisher noch nicht untersucht.

Hauptziel dieser Diplomarbeit ist es, mögliche Zusammenhänge der portalen mit der systemischen und pulmonalen Hämodynamik herzustellen, sowie ein Korrelation oder einen Einfluss des Lebererkrankungsschweregrades (Child-Pugh und MELD Score) zu prüfen. Des Weiteren soll diese Arbeit aufzeigen, ob das Alter auf die pulmonale Hämodynamik bei diesen Patientinnen- und Patientengruppe einen Einfluss hat.

Methoden: Die Daten von 42 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose, an denen jeweils eine Rechtsherz-, sowie Lebervenenkatheteruntersuchung durchgeführt worden sind, wurden anhand einer deskriptiven, explorativen und induktiven Statistik untersucht.

Ergebnisse: Es konnten schwache Korrelationen des pulmonal-arteriellen systolischen Druckes PAPs ($p < 0,01$), des pulmonal-arteriellen mittleren Druckes PAPm ($p < 0,05$), des pulmonal-arteriellen Wedge-Druckes PAWP ($p < 0,01$), sowie des zentralvenösen Druckes ZVD ($p < 0,05$) mit dem hepatovenösen Druckgradienten gefunden werden. Auch konnte ein Zusammenhang des Herzzeitvolumens HZV ($p < 0,05$) und des systemischen vaskulären Widerstandes ($p < 0,05$) mit dem Lebererkrankungsschweregrad gezeigt werden.

Das Alter scheint nicht nur, wie in der Literatur beschrieben bei gesunden Probandinnen und Probanden, sondern auch bei Leberzirrotikerinnen und Leberzirrotikern einen Einfluss auf die pulmonale Drucksituation zu haben.

Weiteres war in unserer Studienpopulation das Vorkommen eines pulmonalen Hypertonus mit zehn (23,8%) Probandinnen und Probanden auffällig häufig. Von Ihnen haben sechs (14,3%) einen postkapillären pulmonalen Hypertonus, zwei (5%) einen Hypertonus bei hyperdynamer Zirkulation und zwei (5%) einen portopulmonalen Hypertonus.

Abstract

Background: Liver cirrhosis is a severe disease which affects many other body systems. Due to the progression of the cirrhosis and the higher vascular resistance in liver vessels, the pressure in the portal vein system is rising and a portal hypertension is developing. This leads to the formation of collaterals and the hyperdynamic circulation syndrome. Moreover, other complications can develop like esophageal varices, ascites, a hepatic encephalopathy, a hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension or a hepatorenal syndrome.

All of the patients of the study population have liver cirrhosis and most of them are on the liver transplant waiting list having a higher MELD and Child-Pugh Score. The data are collected from right-heart-catheterization and liver-vein-catheterization. It remains unknown if there is a correlation between the portal vein pressure and the liver-disease score such as MELD or Child-Pugh and the systemic or the pulmonary circulation.

Therefore, the aim of this study is to assess a possible correlation between the different circulating systems and a possible influence of a higher age on pulmonal pressure changes in patient with liver cirrhosis.

Methods: The data of 42 patients with liver cirrhosis, who have undergone a right-heart-catheterization and a liver-vein-catheterization, were explored via descriptive, explorative and inductive statistics.

Results: Correlations between the pulmonary artery systolic pressure PAPs ($p < 0,01$), the pulmonary artery mean pressure PAPm ($p < 0,05$), the pulmonary artery wedge pressure PAWP ($p < 0,05$) and the central venous pressure ($p < 0,05$) with a higher hepatic venous pressure gradient HVPG could be found.

Moreover, we could find a correlation between the cardiac output ($p < 0,05$) and the systemic vascular resistance SVR ($p < 0,05$) with a higher MELD score. Also, a higher age of patients suffering from liver cirrhosis seems to be associated with a higher pressure in the pulmonary circulation as it already shown for healthy subjects.

We have had 10 patients (23,8%) with pulmonary hypertension, which is a great number for the size of our study population. Six of them (14,3%) suffered from a postcapillary pulmonary hypertension, two (5%) from pulmonary hypertension caused by hyperdynamic circulation and two from portopulmonary hypertension (5%).

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Glossar und Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung	12
1.1 Leberzirrhose.....	12
1.2 Hämodynamik bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern	12
1.2.1 Portaler Hypertonus.....	12
1.2.2 Hyperdynamie Zirkulation.....	14
1.2.3 Pulmonale Hämodynamik bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern	
17	
1.2.4 Weitere Auswirkungen.....	21
1.3 Therapeutische Möglichkeiten zur Stabilisierung des intrahepatischen und systemischen Kreislaufes bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose	22
1.4 Leberzirrhose ein irreversibler Prozess?.....	23
1.5 Ziel der Diplomarbeit	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Datenerhebung.....	24
2.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	25
2.3 Lebervenenkatheteruntersuchung.....	25
2.4 Schweregrad der Lebererkrankung.....	26
2.4.1 Child-Pugh Score.....	26
2.4.2 MELD Score.....	27
2.4.3 Laborparameter und Erfassung von Komplikationen.....	27
2.5 Datenanalyse.....	28
2.6 Nullhypothese.....	29
2.7 Alternativhypothese.....	29
2.8 Ethikvotum	29
2.9 Literatursuche und Primärliteratur.....	30

3	Ergebnisse.....	31
3.1	Patientinnen und Patientenkollektiv	31
3.1.1	Patientencharakterisitka.....	31
3.2	Statistische Auswertung	36
3.2.1	Zusammenhang zwischen pulmonaler und systemischer Hämodynamik mit portaler Hämodynamik.....	36
3.2.2	Zusammenhang zwischen pulmonaler und systemischer Hämodynamik mit dem Schweregrad der Lebererkrankung.....	38
3.2.3	Korrelation von epidemiologischen Parametern (Alter, Schweregrad der Lebererkrankung) mit pulmonaler und portaler Hämodynamik.....	40
3.2.4	Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus bei Leberzirrhose 43	
3.2.5	Korrelation des PAPm mit dem PAWP.....	47
4	Diskussion	48
4.1	Zusammenhang der portalen und systemischen Hämodynamik mit dem HVPG und dem MELD Lebererkrankungsscore	49
4.2	Einfluss des Alters auf die pulmonale Hämodynamik und den hepatovenösen Druckgradienten	52
4.3	Unterschied der Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus	53
4.4	Ätiologie des pulmonalen Hypertonus	54
4.5	Korrelation des PAPm mit dem PAWP.....	54
4.6	Pulmonaler Hypertonus – Risiko bei Leberzirrhose?.....	55
4.7	Zusammenfassung	56
5	Limitation	58
6	Literaturverzeichnis	59

Glossar und Abkürzungen

A

AaDO₂ *alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz*
ABPd *diastolischer arterieller Blutdruck*
ABPm *mittlerer arterieller Blutdruck*
ABPs *systolischer arterieller Blutdruck*
ASH *alkoholische Steatohepatitis*

B

BMI *Body-Mass-Index*

C

CO *Kohlenstoffmonoxid*
CRP *C-reaktives Protein*
CT *Computertomographie*

E

ECs *Endocannabinoide*
EDHF *Endothelium-derived hyperpolarizing Faktor*
eNOS *endotheliale Stickstoffmonoxid Synthase*
ET_B *Endothelin B*

G

GFR *glomeruläre Filtrationsrate*

H

HBV *Hepatitis B*
HCC *hepatozelluläres Karzinom*
HCV *Hepatitis C*
HE *hepatische Enzephalopathie*
Hf *Herzfrequenz*
HO-1 *Häm-Oxygenase 1*
HPS *hepatopulmonales Syndrom*
HRS *hepatorenales Syndrom*
HT *Hypertonus*
HVPG *hepatovenöser Druckgradient*

VIII

HZV *Herzzeitvolumen*

I

iNOS *inductible Stickstoffmonoxid Synthase*

L

LVP *Lebervenenendruck*
LVPW *Lebervenen Wedge Druck*

M

MELD *Model of End-Stage Liver Disease*

N

NASH *nicht-alkoholische Steatohepatitis*
NO *Stickstoffmonoxid*
NRH *nodulär regenerative Hyperplasie*
NT-pro BNP *N-terminales pro Brain natriuretic Peptid*

O

OPTN *Organ Procurement and Transplantation Network*

P

PAPd *diastolischer pulmonal-arterieller Druck*
PAPm *mittlerer pulmonal-arterieller Druck*
PAPs *systolischer pulmonal-arterieller Druck*
PAWP *pulmonal-arterieller Wedge-Druck*
PDGF *platelet-derived Growth-Faktor*
PGI₂ *Prostazyklin*
PSC *primär sklerosierende Cholangitis*
PVR *pulmonal vaskulärer Widerstand*

R

RAAS *Renin-Angiotensin-Alodsteron-System*

S

SVR *systemischer vaskulärer Widerstand*

T

TNF- α *Tumor Nekrose Faktor α*

U

UNOS *United Network for Organ Sharin*

V

VEGF *vascular endothelial Growth-Faktor*

Z

ZVD *zentral venöser Druck*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 histopathologische Darstellung des fibrotischen Umbaus; aus Møller et al. 2014 (13)	14
Abbildung 2 Beschreibung des Zusammenhanges der splanchnischen Vasodilation, dem hyperdynamen Zirkulationssyndrom und dem portalen Hypertonus bei Leberzirrhose; aus Bolognesi et al. (10);	16
Abbildung 3 Hämodynamische Definition des pulmonalen Hypertonus und Einteilung in die Subgruppen; aus Galié et al.(46); modifiziert von Anna Seitweger; PWP:PAWP	19
Abbildung 4 Pathophysiologie des hepatopulmonalen Syndrom und des portopulmonalen Hypertonus; aus Surani et al. (51); TNF α : Tumoral necrosis factor alpha; ET _B : Endothelin type B; iNOS: Inducible nitric oxide synthase; HO-1: Heme oxygenase 1; VEGF: Vascular endothelial Growth-factor; eNOS: Endothelial nitric oxide synthase; CO: Kohlenstoffmonoxid; NO: Nitric oxide.	20
Abbildung 5 Ätiologie der Lebererkrankung der Studienpopulation	32
Abbildung 6 Child-Pugh Stage der Studienpopulation	32
Abbildung 7 Korrelation des PAPs und des PAPm mit dem HVPG	37
Abbildung 8 Korrelation des PAWP und des ZVD mit dem HVPG	37
Abbildung 9 Korrelation des Alters mit dem PAPm	41
Abbildung 10 Korrelation des Alters mit dem PVR	41
Abbildung 11 Korrelation des Alters mit dem HVPG	41
Abbildung 12 Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus in Anbetracht des Child-Pugh Stages	43
Abbildung 13 Boxplots Unterschied in Alter und HVPG bei Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus	46
Abbildung 14 Boxplots Unterschied der Lebererkrankungsscores Child-Pugh und MELD bei Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Berechnung des Child-Pugh Scores. Einteilung in die Child-Pugh Stages; Conn et al. (70); modifiziert von Anna Seitweger	26
Tabelle 2 MELD Score Berechnung Farnsworth et al. (72); modifiziert Anna Seitweger	27
Tabelle 3 West Haven Kriterien zur Klassifizierung der hepatischen Enzephalopathie; Hiromasa et al. (73); modifiziert Anna Seitweger	28
Tabelle 4 Patientinnen und Patienten-charakteristika 1	34
Tabelle 5 Patientinnen und Patientencharakteristika 2	35
Tabelle 6 Korrelationsanalyse	39
Tabelle 7 Korrelationsanalyse des Alters mit HVPG Durchschnitt, PVR und PAPm	40
Tabelle 8 Korrelationsanalyse des Alters mit dem PAPm korrigiert auf den Child-Pugh und den MELD Score	42
Tabelle 9 Patientencharakteristika der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit pulmonalem Hypertonus	44
Tabelle 10: Man-Whitney-U-Test	46

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium einer chronisch fortschreitenden Fibrose des hepatischen Parenchyms. Diese kann durch Toxine, Viren, Autoimmunerkrankungen, Cholestase oder metabolische Erkrankungen verursacht sein. Durch chronische Irritation des hepatischen Gewebes, Apoptose, Fibrose, intrahepatische Vasokonstriktion und Angiogenese kommt es zum Umbau des Lebergewebes. Die dadurch bedingten vaskulären Veränderungen, die exzessive Akkumulation von extrazellulärer Matrix in den Lebersinusoiden und die Bildung von knotigem Narbengewebe führen zu einer dauerhaften Funktionseinschränkung des Organs. (1,2) Anhand der Histologie kann man die Leberzirrhose in mikronodulär, makronodulär und gemischt- knotig einteilen. (3)

1.2 Hämodynamik bei Leberzirrhoserinnen und Leberzirrhosikern

Die Veränderung der Leberstruktur hat je nach Stadium Folgen für den gesamten Organismus, vor allem für die Hämodynamik. Klinisch kann man die Unterscheidung in kompensierte und nicht kompensierte Leberzirrhose treffen. Letztere ist definiert als Entwicklung klinisch evidenter Komplikationen, die durch folgende pathophysiologische Mechanismen entstehen. (4):

1.2.1 Portaler Hypertonus

Die Vena porta bildet anatomisch gesehen den Zusammenfluss der Vena splenica, der Vena mesenterica inferior (welche in die Vena splenica mündet), der Vena mesenterica superior und der beiden Venae gastricae. (5,6)

Der physiologische Pfortaderdruck beträgt 1-5 mmHg. Über 6 mmHg spricht man von einem subklinischen portalen Hypertonus. (7) Ab einer Druckerhöhung von 10 mmHg besteht ein klinisch signifikanter portaler Hypertonus. (8) Aufgrund des gesteigerten Gefäßwiderstandes durch den zirrhotischen Umbau der Leber ergibt sich gemäß dem Ohm'schen Gesetzes ein erhöhter Druck im portalen Gefäßsystem. (9) Dies führt zur Ausbildung von systemischen Kollateralen (gastro-ösophageal, rektal, Bauchwand). Einerseits über die verstärkte Perfusion und Dilatation bereits bestehender Gefäße, andererseits über Angiogenese. (10) Die Ausbildung dieser Kollateralen, insbesondere von

Ösophagusvarizen, geht mit einem erhöhten Blutungsrisiko und im Zuge dessen einer signifikant gesteigerten Morbidität und Mortalität einher. (11) Neben der Entstehung von Umgehungskreisläufen kann es auch zur Ausbildung eines Aszites, einer hepatischen Enzephalopathie oder der Verstärkung beziehungsweise zum Entstehen der systemischen hyperdynamen Zirkulation kommen. (10)

1.2.1.1 Physiologie und Pathophysiologie des portalen Kreislaufes

Die kleinste funktionelle Einheit der Leber sind die Leberläppchen mit der Zentralvene im Zentrum und mit den peripher gelegenen periportal Feldern, bestehend aus den portalen Venolen, hepatischen Arteriolen, Gallengängen, Nervenfasern und Lymphgefäßen. Dazwischen verlaufen die Leberzellplatten und Lebersinusoiden, in welchen sich Kupfferzellen befinden. Das portale Blut vermischt sich mit dem arteriellen Blut im Sinus und fließt Richtung Zentralvene. Das Blutplasma gelangt durch das fenestrierte Epithel der Sinusendothelzellen in den perisinusoidalen Raum (=Disse Raum), in welchem der Stoffaustausch stattfindet und in welchem die hepatischen Sternzellen sitzen. (12,13) Die Sinusendothelzellen haben über die Produktion von vasoaktiven Substanzen eine Regulationsfunktion der hepatischen Blutzirkulation. Für den zirrhotischen Umbau spielen die hepatischen Sternzellen eine zentrale Rolle. Sie sind am Leberstoffwechsel beteiligt, reagieren auf vasoaktive Substanzen (Vasokonstriktoren: Endothelin-1, Angiotensin II, Norepinephrin, Prostaglandin F₂, Thromboxan A₁, Thrombin; Vasodilatoren: Acetylcholin, vasointestinales Peptid, Stickstoffmonoxid (NO), Kohlenstoffmonoxid (CO), Prostaglandin E₂, Adrenomedullin) mit einer Relaxation beziehungsweise einer Konstriktion und können Extrazellulärmatrix produzieren. (14)

Der zirrhotische Umbauprozess wird über Signalkaskaden durch die chronische Irritation, beispielsweise durch Toxine, Viren oder Autoimmunerkrankungen, in Gang gesetzt. Es kommt zur Aktivierung der hepatischen Sternzellen, die sich in Kollagen-produzierende myofibroblast-ähnliche Zellen umwandeln. Sie beeinflussen folglich die hepatische Mikrozirkulation nicht nur durch Veränderung des Vasotonus sondern auch durch Proliferation und Produktion von bindegewebigen Substanzen, die die Leberstruktur verändern.

Kupfferzellen mit ihrer Immunabwehrfunktion beginnen durch oben genannten Irritationsprozess vermehrt proinflammatorische Zytokine auszuschütten und erhalten durch deren Einfluss auf die hepatischen Sternzellen den Fibroseprozess. (1,13)

Durch den zirrhotischen Umbau verlieren die sinusoidalen Endothelzellen ihre Fenestrierung und es bilden sich die für die Zirrhose pathognomonischen fibrotische Septen und Knoten.

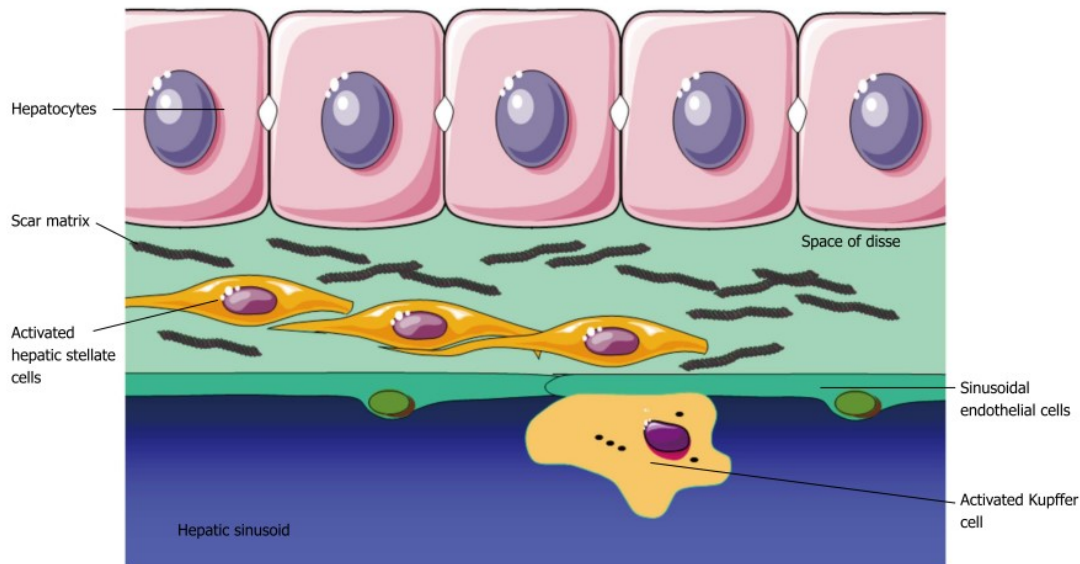


Abbildung 1 histopathologische Darstellung des fibrotischen Umbaus; aus Møller et al. 2014 (13)

Ein weiterer Einflussfaktor auf den portalen Blutfluss stellt das Auftreten eines Ungleichgewichtes von vasoaktiven Substanzen zugunsten der Vasokonstriktoren dar. (5,14)

Der Mangel am Vasodilatator NO scheint für die Entstehung des portalen Hypertonus im Zentrum zu stehen. Studien mit zirrhotischen Lebern von Ratten konnten eine verminderte hepatische NO-Synthese in Sinusendothelzellen, sowie eine verminderte hepatische NO-Konzentration feststellen. (15,16) Des Weiteren bestand eine verminderte portale Reaktion auf systemisches NO. (17) Die vermehrte intrahepatische Konzentration und die gesteigerte Produktion vasokonstriktorischer Substanzen bedingen gemeinsam mit den strukturellen Veränderungen den gesteigerten intrahepatischen Gefäßwiderstand und damit den portalen Hypertonus. (14)

1.2.2 Hyperdynamie Zirkulation

1953 wurden erstmal von Kowalski und Abelmann (18) bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose folgende Symptome beschrieben: „warme Extremitäten, kutane Spidernävi, 14

große Pulsamplitude und kapilläre Pulsationen im Nagelbett“. Dieses in der Studie beobachtete klinische Erscheinungsbild der hyperdynamen Zirkulation des systemischen Kreislaufes führte zur Erstbeschreibung und Entdeckung des Zusammengangs selbigem mit der Leberzirrhose. Als Ursache dafür wurden schon damals bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern ein gesteigertes Herzzeitvolumen (HZV), gesteigerte Herzfrequenz und ein verminderter peripherer Gefäßwiderstand angesehen. (18)

Ein zentraler Punkt für die Entstehung der hyperdynamen Zirkulation ist die splanchnische und periphere Vasodilatation und damit die Abnahme des peripheren Gefäßdruckes. Die physiologischerweise von der Leber verstoffwechselten intestinalen vasoaktiven Mediatoren erreichen über die Kollateralen direkt den systemischen Kreislauf und entkommen somit dem hepatischen Abbau. (19,20) Im Gegensatz zum intrahepatischen Kreislauf ist im systemischen Kreislauf die Antwort der Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktische, und nicht auf vasodilatative, Substanzen vermindert. Weiteres besteht ein Ungleichgewicht von vasoaktiven Mediatoren, im splanchnischen Gebiet anders als in der Leber, zugunsten der Vasodilatoren. Dies kommt durch ihre vermehrte Freisetzung zustande. All diese Mechanismen führen zur Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes. (21)

Auch hierbei scheint das vasodilatative NO eine zentrale Rolle zu haben. Mehrere Faktoren nehmen positiven Einfluss auf die lokale Expression der NO-Synthase: 1. der Scherstress, ausgelöst durch das vermehrt zirkulierende Blutvolumen und 2. die bakterielle Translokation, die einerseits durch ein gesteigertes intestinales Bakterienwachstum und andererseits durch die verminderte Barriere der gastrointestinalen Mukosa zur Endotoxinämie und der Ausschüttung von Zytokinen und TNF- α führt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass all das zu höheren systemischen NO Spiegeln im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen führt. (2,19,21–23)

Des Weiteren wurde der Einfluss und die teils erhöhte Konzentration von folgenden Vasodilatoren beschrieben: vasoaktives intestinales Polypeptid (24), Kohlenstoffmonoxid (25), Endothelium-derived hyperpolarizing Faktor (EDHF) (14), Prostazykline, Endocannabinoide und Glukagon. (26–28).

Bolognesi M *et al.* Splanchnic vasodilation in cirrhosis

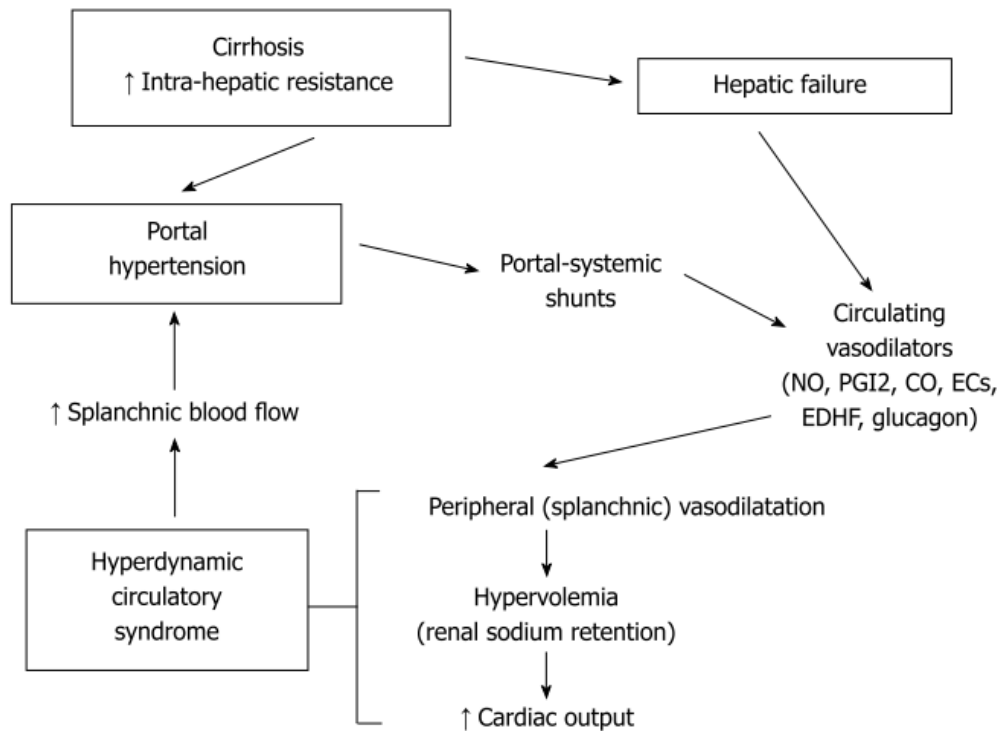


Abbildung 2 Beschreibung des Zusammenhanges der splanchnischen Vasodilation, dem hyperdynamen Zirkulationssyndrom und dem portalen Hypertonus bei Leberzirrhose; aus **Bolognesi et al.** (10);

PGI2: Prostazyklin, CO: Kohlenstoffmonooxid, ECs: Endocannabinoide, EDHF: endothelial derived hyperpolarizing factor.

Reflektorisch, um trotz des gesunkenen systemischen Gefäßwiderstandes wegen der Umverteilung des Blutes weiterhin einen stabilen Kreislauf aufrechtzuerhalten, kommt es zu einem gesteigerten HZV und einer gesteigerten Herzfrequenz. Durch die Aktivierung von Barorezeptoren werden neurohumorale Kompensationskaskaden in Gang gesetzt. Daraus resultieren eine verstärkte Wasser- und Salzretention über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und eine gesteigerte sympathische Aktivität. Dies führt zu einem erhöhten Gesamtblutvolumen, welches aufgrund der pathologischen Verteilung nicht hämodynamisch wirksam ist. (2) Der gesteigerte Blutrückfluss aus dem splanchnischen Stromgebietes erhöht den Blutfluss in der Vena porta und verstärkt somit den portalen Hypertonus. (29)

1.2.3 Pulmonale Hämodynamik bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern

Die veränderte hepatische Hämodynamik bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose kann auch einen Einfluss auf die pulmonale Hämodynamik haben. Einerseits tritt mit dem Fortschreiten der Lebererkrankung mit einer Prävalenz von 4 bis 32% ein hepatopulmonales Syndrom (30,31), andererseits mit einer Prävalenz von bis zu 6% ein portopulmonaler Hypertonus, auf. (32)

1.2.3.1 Hepatopulmonales Syndrom (HPS)

Das Entstehen des hepatopulmonalen Syndroms stellt eine weitere die Mortalität erhöhende Komplikation der Leberzirrhose dar. Definitionsgemäß muss eine Lebererkrankung und/oder ein portaler Hypertonus vorhanden sein, gleichzeitig ein Nachweis von intrapulmonalen Shunts (mittels Ventilations/Perfusions-Szintigraphie oder Kontrastechographie) vorliegen und eine pathologische mit dem Alter korrelierende alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz ($AaDO_2 \geq 15$ mmHg, ≥ 20 mmHg für Patienten > 64 Jahre). (33) Diese errechnet sich aus der Differenz des in den Alveolen und des im arteriellen Blut vorherrschenden Sauerstoffpartialdruck. (34,35)

Das HPS kann in drei Schweregrade eingeteilt werden: mild (Sauerstoffpartialdruck ≥ 80 mmHg), moderat (Sauerstoffpartialdruck ≥ 60 bis < 80 mmHg) und schwer (Sauerstoffpartialdruck ≥ 50 bis < 60 mmHg). Ein höherer Schweregrad hat einen Einfluss auf die Lebensqualität, ein gesteigertes Auftreten von Komplikationen und verlangt eine therapeutische Intervention wie eine Langzeitsauerstofftherapie oder eine Embolisierungstherapie. (33) Für die Diagnosestellung stehen folgende Methoden zur Verfügung: die arterielle Blutgasanalyse, die Kontrastechocardiographie, die Perfusionslungenszintigraphie und die pulmonale Angiographie. (31)

Die meisten Patienten bleiben symptomfrei, kommt es dann mit dem weiteren Fortschreiten der Krankheit zu Beschwerden klagen sie über Platypnoe (Dyspnoe vor allem in stehender Position mit Besserung im Liegen). Ein weiteres Phänomen, welches zunehmend mit höherem Schweregrad des HPS auftritt, ist die Orthodeoxie (Abnahme der Sauerstoffsättigung bei Lagewechsel in aufrechte Körperposition). (36)

Durch die Vasodilatation des pulmonalen Gefäßbettes wird die Ausbildung intrapulmonaler rechts-links Shunts gefördert mit daraus resultierendem

Ventilations/Perfusions-Mismatch. So erreicht gemischt venöses Blut die Pulmonalvenen. Gleichzeitig besteht ein Oxygenierungsdefekt beruhend auf einem Diffusions/Perfusions-Ungleichgewicht, welches sich durch eine verlängerte Diffusionsstrecke aufgrund der Vasodilatation ergibt. (33)

Der genaue Mechanismus der Pathogenese des HPS ist noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass die pulmonale Vasodilatation durch erhöhte Spiegel von NO und CO ausgelöst wird. (35)

Im Tiermodell wurde bei Ratten eine posthepatische Leberzirrhose und ein hepatopulmonales Syndrom durch die Ligatur des Ductus choledochus generiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Endothelin-1 Freisetzung von hepatischen Gallengangszellen in Kombination mit dem Scherstress in der Lunge zur vermehrten pulmonalen Expression von Endothelin B Rezeptoren (ET_B) führt. (37,38) Durch die ET-1 Stimulation des ET_B-Rezeptors wird vermutlich die endotheliale NO-Synthase aktiviert (39,40) Diese Hypothese wird durch die Beobachtung, dass ET_B-Rezeptorantagonisten zu einer signifikanten Besserung des HPS führen, verstärkt. (41)

Cremona et al. (42) konnten eine gesteigerte NO-Konzentrationen in der Ausatemluft von Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose und hepatopulmonalem Syndrom finden. (42)

In einer Studie von Sztrymf et al. (43) wurde gezeigt, dass die durch Translokation von Verdauungstraktbakterien gesteigerte Zytokin- und TNF α -Ausschüttung den gleichen Effekt in der Lunge wie im splanchnischen Gebiet hat: Es kommt zu einer gesteigerten NO-Ausschüttung in der Lunge. (43)

Einen weiteren zentralen Punkt der Pathogenese stellen intravaskuläre Makrophagen in der Lunge dar. Durch die Endotoxinämie aktiviert, scheinen sie die induktible NO-Synthase Expression zu steigern, die Sekretion des vascular endothelial Growth-Faktor (VEGF) und des platelet-derived Growth-Faktor (PDGF) zu bewirken und somit einen Einfluss auf die Vasodilatation und Angiogenese zu haben. (44)

Die einzige effektive Therapie bisher stellt die Lebertransplantation dar. Bei diesem operativen Eingriff ist die postoperative Mortalität im Vergleich zu Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern ohne HPS gesteigert (45)

1.2.3.2 Portopulmonaler Hypertonus

Nach den aktuellen Guidelines der European Respiratory Society, sowie der European Society of Cardiology, ist der pulmonale Hypertonus definiert als $PAPm \geq 25$ mmHg in Ruhe. (46) Für die Diagnosestellung stellt die Rechtsherzkatheteruntersuchung den Goldstandard dar. PAPm, PAWP und HZV sind notwendige Messwerte um zwischen pulmonal arteriellem und venösem Hypertonus unterscheiden und den transpulmonalen Gradienten und den pulmonal vaskulären Widerstand PVR ausrechnen zu können. Die exakten Diagnosekriterien für den portopulmonalen Hypertonus sind folgende:

1. Bestehen eines portalen Hypertonus, 2. Bestehen eines pulmonal arteriellen Hypertonus: $PAPm \geq 25$ mmHg, pulmonaler vaskulärer Widerstand (PVR) >240 dyn \cdot cm $^{-5}$ und 3. $PAWP \leq 15$ mmHg (siehe Abbildung 3). (46,47)

Der PAWP dient dazu eine kardiale Ursache ausschließen zu können, bei der es aufgrund des Blutrückstaus des linken Herzen zu der pulmonalen Druckerhöhung kommt. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist der PAWP auf >15 mmHg erhöht. (48)

Definition	Characteristics	Clinical group(s) ^b
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO normal or reduced ^c	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP > 15 mmHg CO normal or reduced ^c	2. PH due to left heart disease

Abbildung 3 Hämodynamische Definition des pulmonalen Hypertonus und Einteilung in die Subgruppen; aus Galié et al.(46); modifiziert von Anna Seitweger; PWP:PAWP

Histopathologisch unterscheidet sich der portopulmonale Hypertonus nicht von einem pulmonal arteriellen Hypertonus anderer Ätiologie. Es kommt zur Intimaproliferation, Mediahypertrophie und zur Fibrose der Adventitia der kleinen muskulären pulmonalen Arterien. Fallweise können auch intravaskuläre Thrombosen beobachtet werden. (49)

Als mögliche Risikofaktoren, die das Auftreten des portopulmonalen Hypertonus begünstigen gelten weibliches Geschlecht und das Vorliegen einer Autoimmunhepatitis. Der exakte pathophysiologische Mechanismus der Entstehung ist noch ungeklärt. (49) Mitbeteiligt an der Entstehung sind genetische Polymorphismen: Roberts et al. (50) konnten ein Zusammenhang zwischen Östrogen-Signaling, Zellwachstum und Apoptose, oxidativen Stress und dem portopulmonalen Hypertonus feststellen.

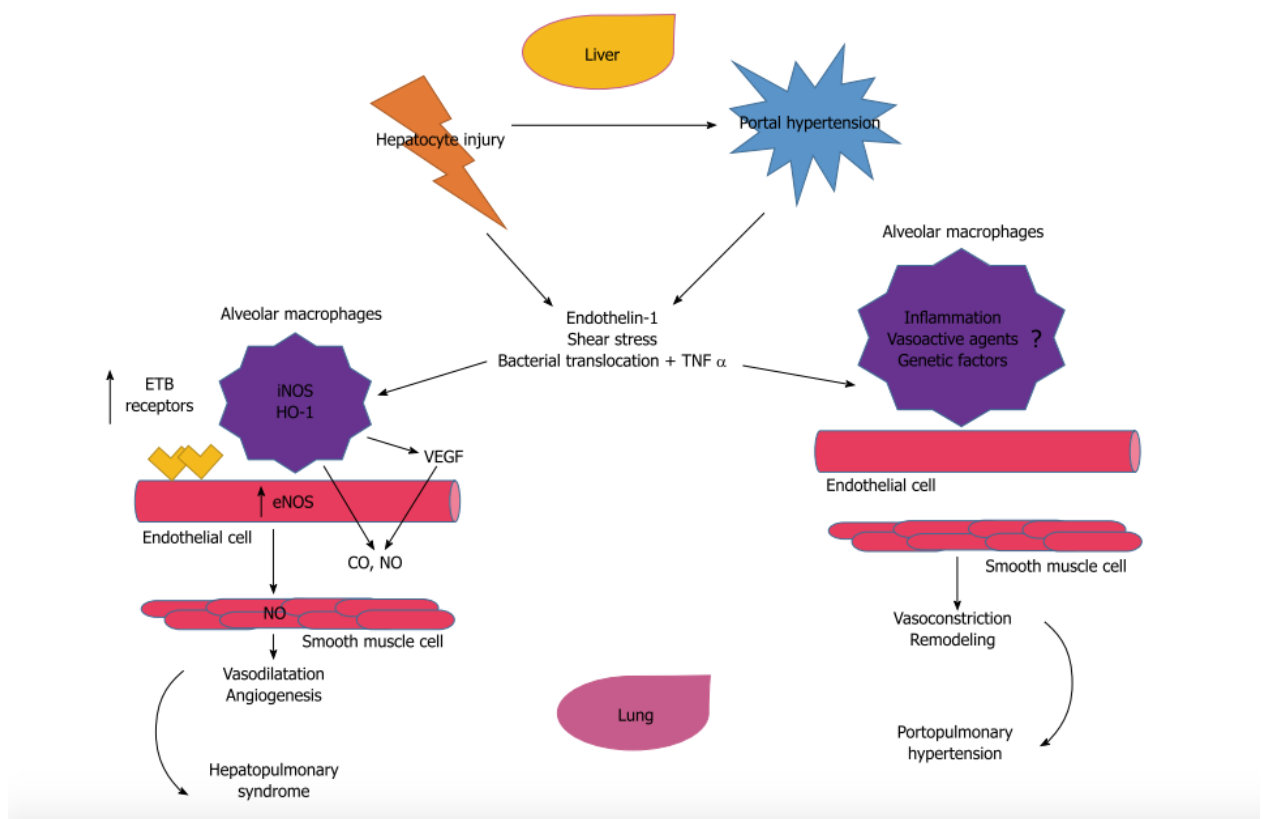


Abbildung 4 Pathophysiologie des hepatopulmonalen Syndrom und des portopulmonalen Hypertonus; aus Surani et al. (51); TNF α : Tumoral necrosis factor alpha; ET_B : Endothelin type B; iNOS: Inducible nitric oxide synthase; HO-1: Heme oxygenase 1; VEGF: Vascular endothelial Growth-factor; eNOS: Endothelial nitric oxide synthase; CO: Kohlenstoffmonoxid; NO: Nitric oxide.

1.2.4 Weitere Auswirkungen

Es kann zum Auftreten weiterer Folgen im Körper durch die oben beschriebenen Pathologien, Komplikationen und Veränderungen kommen. Dazu gehören das hepatorenale Syndrom, die Ausbildung eines Aszites, die hepatische Enzephalopathie, die zirrhotische Cardiomyopathie, Varizen und -blutungen.

1.2.4.1 Hepatorenales Syndrom (HRS)

Durch die relative Hypovolämie (versacken des Blutes im splanchnischen Stromgebiet) wird über neuro-humorale Mechanismen die Vasokonstriktion in der Niere und die Volumen-Rückresorption über das RAAS aktiviert. (52)

Das potentiell reversible hepatorenale Syndrom gehört zu den prärenalen Nierenversagen, bedingt durch die übermäßige Vasokonstriktion des Nierengefäßsystems. (21)

1.2.4.2 Aszites

Bei über 75% aller Patientinnen und Patienten mit Aszites ist als Ursache eine Lebererkrankung auszumachen. Nach 10 Jahren präsentieren sich 50-60% der Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotiker mit einem Aszites. (53,54)

Durch den portalen Hypertonus, die Vasodilatation im splanchnischen Gebiet und die Aktivierung des RAAS kommt es reflektorisch zur Wasser- und Salzretention und bei Dekompensation durch die positive Natriumbilanz zu einer Akkumulation der Flüssigkeit in der peritonealen Höhle. Daraus resultiert je nach Stärke des Aszites ein geschwollener Bauch und zunehmender Schmerz. (52)

Um die Ätiologie definitiv festzustellen ist die Untersuchung der Aszitesflüssigkeit Voraussetzung. Liegt der Serum-Aszites-Albumin-Gradient der Probepunktion >1.1 g/dl oder >11 g/L, ist eine andere Ursache wie ein Malignom, Herzversagen oder Tuberkulose auszuschließen. Darunter ist ursächlich eine Leberzirrhose anzunehmen. (2)

Es gibt laut Moreau et al. (55) keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Lebererkrankung gemessen anhand des Child-Pugh Scores und dem Auftreten eines schwerwiegenden (therapierefraktären) Aszites. (55)

1.2.4.3 Hepatische Enzephalopathie (HE)

Die hepatische Enzephalopathie stellt eine weitere reversible mit neuropsychiatrischen Symptomen und neuromuskulärer Dysfunktion gekennzeichnete Komplikation dar. Der Schweregrad ist sehr variabel. Von leichter HE mit kognitiven Einschränkungen bis zu

schwerer HE mit Bewusstseinsverminderungen und generalisierten neuromuskulären Dysfunktionen kann sich das klinische Zustandsbild präsentieren. (56)

1.3 Therapeutische Möglichkeiten zur Stabilisierung des intrahepatischen und systemischen Kreislaufes bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose

Es gibt mehrere therapeutische Ansätze um den hämodynamischen Zustand zu verbessern beziehungsweise zu stabilisieren. Ziel ist es, lebensbedrohliche Komplikationen wie die Ösophagusvarizenblutung oder eine Dekompensation zu vermeiden und die Lebensqualität zu verbessern.

Es kann der portale Hypertonus reduziert werden, indem man den Blutzufuss des splanchnischen Gebietes vermindert und somit die hyperdynamische Zirkulation behandelt. Nicht-selektive Beta-Blocker kommen hier zum Einsatz. Sie erhöhen über Beta-2-Rezeptoren den Gefäßwiderstand im splanchnischen Stromgebiet und vermindern über Beta-1-Rezeptoren das Herzzeitvolumen. (57)

Die stark vasoaktiv wirkenden Vasopressin Analoga (Telirpressin) und Somatostatin Analoga werden speziell bei Ösophagusvarizenblutungen eingesetzt. Sie wirken über systemische Vasokonstriktion über V1a- Rezeptoren der glatten Muskelzellen der Arterien. Sie vermindern somit die Glukagonfreisetzung (Vasodilatator) und haben gleichzeitig auch einen direkten vasokonstriktiven Effekt. (10)

Diuretika kommen bei der Behandlung des Aszites zur Verwendung. Goldstandard stellt hierbei die Kombination von Spironolacton, einem Aldosteron Antagonisten, und Furosemid, einem Schleifendiuretikum, dar. (53)

Bei schweren therapierefraktären Aszitesformen muss eine Parazentese durchgeführt werden. Es kann bei diesen Patientinnen und Patienten Albumin verabreicht werden um die zirkulatorische Dysfunktion, die akute Verschlechterung des Kreislaufes und der hyperdynamischen Zirkulation, bedingt durch das rasche Vermindern des intraabdominellen Druckes beziehungsweise der intraabdominellen Flüssigkeit, zu vermeiden. (54)

Midondrin, ein Alpha-1 Agonist an venösen und arteriellen Gefäßen, scheint durch seine Steigerung des systemischen Gefäßwiderstandes und Verminderung des Herzzeitvolumens ebenfalls die akuten Komplikationen nach einer Aszitespunktion zu vermindern. (10)

1.4 Leberzirrhose ein irreversibler Prozess?

Bisher wurde die Leberzirrhose als irreversibles Endstadium des Fibroseprozesses angesehen. Nun haben klinische Studien gezeigt, dass dieser Prozess umkehrbar zu sein scheint: durch vermehrte Leberbiopsien an erfolgreich behandelten Patientinnen und Patienten konnte histologisch ein Rückgang der Fibrose gezeigt werden. (58) Das Potential der Reversibilität scheint mit der ursächlichen Erkrankung und der Therapieform im Zusammenhang zu stehen. Es scheint, dass bei Hepatitis B und C Patientinnen und Patienten abhängig von der gewählten Therapie ein 82 bis zu 88%ige Rückgang der Fibrose vermerkt werden konnte. (59,60)

Alkoholische Leberzirrhose zeigt keine Besserung auf Alkoholabstinenz. (61) Allerdings konnte bei alkoholischer Fibrose eine bis zu 33%ige Besserung unter ACE Inhibitor-Therapie verzeichnet werden. (62)

Abhängig von der Therapie konnte bei Patientinnen und Patienten mit nicht-alkoholische Fettleber gezeigt werden, dass entweder keine (63) oder eine bis zu 45%ige Verminderung der Fibrose erzielt werden konnte. (64)

Bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmunhepatitis konnte gezeigt werden, dass durch Therapie mit Steroiden ein Rückgang bis zu 53% verzeichnet werden konnte. (65)

Keine Besserung, sondern eine Minderung der Fibroseprogression konnte durch Therapie mit Ursodesoxycholsäure bei primär biliärer Cirrhose gefunden werden. (66)

1.5 Ziel der Diplomarbeit

Diese Diplomarbeit wurde am Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung der Abteilung für Pulmonologie der medizinischen Universität Graz verfasst. Es wird laufend an mehreren Projekten bezüglich des hepatopulmonalen Syndroms und des portopulmonalen Hypertonus gearbeitet. Ziel dieser Diplomarbeit ist es folgende Fragen zu klären: Gibt es einen Zusammenhang zwischen systemischen, pulmonalen und portalen hämodynamischen Parametern oder dem Lebererkrankungsschweregrad? Hat das Alter auch bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern einen Einfluss auf die pulmonale Hämodynamik? Welche Ätiologie liegt dem pulmonalen Hypertonus der zehn Patientinnen und Patienten zugrunde? Gibt es einen Unterschied bezüglich der hämodynamischen Werte der Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus im Vergleich mit den restlichen Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Im ersten Schritt wurden die Patientennnen- und Patientendaten, die im Zeitraum von 08.05.2012 bis 21.10.2016 eine Rechtsherzkatheter- und eine Lebervenenkatheteruntersuchung an den Abteilungen für Pulmonologie, für Transplantchirurgie und für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz gehabt haben, erhoben. Diese Daten wurden mithilfe von MEDOCS und Aufzeichnungen der Transplantchirurgie erfasst.

Es wurden nur Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen bei welchen vollständige Rechtsherz- und Lebervenenkatheterdatenaufzeichnungen vorlagen. Letztendlich wurden 42 Patientinnen und Patienten identifiziert, die beide erforderliche Untersuchungen gehabt haben. Die Untersuchungen wurden im Rahmen der klinischen Routine oder im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt. Die Daten wurden folglich aus einer Aktendurchsicht und Karteianalyse an der Abteilung für Transplantationschirurgie und allen durchgeführten Rechtsherz- und Lebervenenkatheruntersuchungen an der Abteilung für Pulmologie und der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie gewonnen.

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Datenanalyse festgesetzt:

1. Alter über 18 Jahre
2. Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung und/oder portalem Hypertonus
3. Stattgehabter Rechtsherzkatheter- und Lebervenenkatheteruntersuchung im Zeitraum von 2012 bis 2016
4. Männer und Frauen

Alle 42 den Kriterien entsprechenden Patientinnen und Patienten wurden in die retrospektive Auswertung einbezogen.

Von zwei Patientinnen und Patienten wurden aufgrund von physiologisch nicht mit dem Leben vereinbaren Werten des Ergebnisses der Rechtsherzkatheteruntersuchung nur die Labor- und Lebervenenkatheterdaten verwendet. Als Cut-off-Wert des PAPm wurde hierbei der Normwert (14 ± 3 mmHg) minus dreifacher Standardabweichung gewählt

($PAPm < 5 \text{ mmHg}$; Patient 1: $PAWP > PAPm$ und $PAPm < 5 \text{ mmHg}$; Patient 2: $PAPm = PAWP$ und $PVR = 0 \text{ dynscm}^{-5}$).

Die Patientinnen- und Patientenakten wurden in der Analyse auf folgende Merkmale hin untersucht:

1. Rechtsherzkatheterdaten (HZV, Hf, ABPs, ABPd, ABPm, PAPs, PAPd, PAPm, PAWP, ZVD, PVR, SVR)
2. Lebervenenkatheterdaten (LVP, LVPW, HVPG)
3. Laborchemische Leber- (Bilirubin, Albumin), Nierenwerte (Creatinin) und der INR
4. Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie
5. Schweregrad des Aszites
6. Berechnung von Child-Pugh Score und MELD Score mittels der erhobenen Daten
7. Alter und Geschlecht

2.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Um die pulmonale Hämodynamik zu erfassen wurden die Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung retrospektiv analysiert. Es wurde ein Swan-Ganz-Katheter unter sterilen Bedingungen unter Durchleuchtungslagekontrolle über die Vena jugularis interna bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Folgende Parameter wurden erhoben: rechtsatrialer Druck, rechtsventrikulärer systolischer und diastolischer Druck, PAPm, PAPs, PAPd, PAWP, systemische und pulmonal arterielle Sauerstoffsättigung und das HZV (bestimmt über Thermodilution oder das direkte Fick'sche Prinzip mit gemessener Sauerstoffaufnahme). Daraus errechnet wurde der transpulmonale Gradient ($= PAPm - PAWP$) und der PVR ($= ((PAPm - PAWP) / HZV) * 79,9$). (67)

2.3 Lebervenenkatheteruntersuchung

Zur Erfassung der portalen hämodynamischen Parameter wurden die gemessenen Werte der Lebervenenkatheteruntersuchung analysiert. Bei den meisten unserer Patienten (36/42) wurde diese Untersuchung zeitgleich mit der Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, ebenfalls über die bereits punktierte Vena jugularis interna. Bei den restlichen sechs Patienten lagen zwischen 5 und 105 Tagen (Median: 17 Tage) zwischen den beiden Untersuchungen. Unter Durchleuchtungskontrolle wurde der Katheter über die Vena cava inferior vorgeschoben und in eine Lebervene eingeführt. Anschließend wurde dreimal der „freie Lebervenenendruck“ gemessen. Hierzu wird die Katheterspitze in einer

Lebervene, nahe der Vena cava inferior Kreuzungsstelle platziert. Um die Messung des Lebervenen Wedge-Druckes durchzuführen wird der Ballonkatheter geblockt und der Wedge-Druck gemessen. Aus der Differenz des Lebervenen Wedge-Druckes und dem freien Lebervenenenddruck errechnet sich der hepatovenöse Druck Gradient (HVPG) und schließlich wird aus den drei HVPG-Messungen der repräsentative Mittelwert errechnet. Dieser Wert wird zur Beurteilung der intrahepatischen Druckverhältnisse herangezogen. (52,68)

2.4 Schweregrad der Lebererkrankung

Um den Schweregrad der Lebererkrankung zu klassifizieren wurden die beiden Scores Child-Pugh und MELD zur Beurteilung des Krankheitsstadiums in Excel berechnet. Die für die Errechnung benötigten Laborparameter wurden im Zeitraum von einer Woche vor beziehungsweise nach Rechtsherz- und Lebervenenkatheteruntersuchungsdatum eruiert.

2.4.1 Child-Pugh Score

1964 wurde der Child-Pugh Score als prognostischer Faktor für Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose eingeführt. Der Score wird heute noch für das Abschätzen des Überlebens verwendet. (69)

Für die Berechnung werden folgende Parameter und Krankheitsmerkmale benötigt:

	1	2	3
Serumalbumin (g/dl)	>3,5	3-3,5	<3,0
Serumbilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Aszites	keiner	milder	massiv
INR			
Enzephalopathie - Grad	keine	Grad 1 & 2	Grad 3&4

Jede erhobene Messgröße erhält einen Wert von 1-3. Die Summe ergibt den Child-Pugh Score.

Child A:0-6

Child B:7-9

Child C:10-15

Tabelle 1 Berechnung des Child-Pugh Scores. Einteilung in die Child-Pugh Stages; Conn et al. (70); modifiziert von Anna Seitweger

2.4.2 MELD Score

Das Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scoring System wurde vom Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) und vom United Network for Organ Sharing (UNOS) entwickelt und 2002 eingeführt. Dieser Score schätzt die 3 Monatssterbewahrscheinlich der Lebertransplantationskandidatinnen und Lebertransplantationskandidaten abhängig vom Schweregrad ihrer Erkrankung ein. (71) Er errechnet sich folgendermaßen:

$$\text{MELD} = 3,8 \times \ln(\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) \\ + 9,6 \times \ln(\text{Kreatinin [mg/dl]})$$

Tabelle 2 MELD Score Berechnung Farnsworth et al. (72); modifiziert Anna Seitweger

2.4.3 Laborparameter und Erfassung von Komplikationen

Es wurden folgende Laborparameter bei der routinemäßigen Blutabnahme für die Studie erhoben: Hämoglobin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin gesamt, NT-pro BNP, CRP, INR, Serumalbumin und die GFR.

Das Vorhandensein eines Aszites wurde anhand von Abdomensonographie-Befunden oder CT-Befunden, welche möglichst zeitnah der Rechtsherz- und Lebervenenkatheteruntersuchung durchgeführt worden sind, abgeklärt. Der Schweregrad variierte von keinem auffindbaren (keine freie intraabdominelle Flüssigkeit), über milden (nur durch bildgebende Verfahren detektierbar) bis schweren Aszites (massive Flüssigkeitsansammlung mit/ohne Volumszunahme des Bauches).

Die hepatische Enzephalopathie wurde je nach Beeinträchtigung der Bewusstseinslage, der intellektuellen Fähigkeit und der neurologischen Abnormitäten in 4 Grade eingeteilt:

Grad	Symptome
0	Keine Auffälligkeiten in Verhalten und Persönlichkeit
I	Leichte Minderung der Bewusstseinslage Euphorie/Angstzustände Schlafprobleme, Antriebsstörung Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit: Rechenprobleme, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne Feinmotorik: Veränderung des Schriftbildes, „flapping tremor“
II	Lethargie/Apathie Persönlichkeitsveränderungen und erhebliche Minderung der Bewusstseinslage mit Desorientierung Unangebrachtes Verhalten, verzögerte Reaktion auf Ansprache
III	Somnolenz bis Semistupor Verwirrtheit Desorientierung
IV	Koma

Tabelle 3 West Haven Kriterien zur Klassifizierung der hepatischen Enzephalopathie; Hiromasa et al. (73); modifiziert Anna Seitweger

2.5 Datenanalyse

Die Auswertung erfolgte anhand der erstellten MS Excel Datei durch deskriptive und explorative Verfahren mittels SPSS.

Es wurden folgende statistische Untersuchungen durchgeführt:

1. Eine deskriptive Datenanalyse der erhobenen Daten zur Beschreibung des Patientinnen- und Patientenkollektivs.
2. Eine Korrelation von Parametern der pulmonalen und systemischen Hämodynamik mit Parametern der portalen Hämodynamik:

Hierzu wurden hämodynamische Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung HZV, Hf, ABPs, ABPm, PAPs, PAPm, PAWP, ZVDm, PVR und SVR mit dem portalen Druckparameter HVPG auf einen möglichen Zusammenhang hin untersucht.

3. Korrelation von pulmonalen und systemischen hämodynamischen Werten mit dem Lebererkrankungsschweregrad gemessen am Child-Pugh und dem MELD Score: Die Korrelationsanalyse selbiger in 2. beschriebenen Parametern wurde mit den genannten Scores durchgeführt.
4. Korrelation von epidemiologischen Parametern (Alter, Schweregrad der Lebererkrankung) mit pulmonaler und portaler Hämodynamik:
Es wurde hierbei das Alter mit dem PAPm, dem PVR und dem HVPG korreliert. Anschließend wurde eine partielle Korrelationsanalyse der gefundenen Korrelation korrigiert einerseits auf den MELD Score, andererseits auf den Child-Pugh Score durchgeführt, um einen möglichen Einfluss des Schweregrades der Lebererkrankung aufzuzeigen.
5. Ein Man-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben um mögliche Unterschiede bei Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus im Vergleich zur restlichen Studienpopulation ohne pulmonalem Hypertonus aufdecken zu können: Hierzu wurden die Lebererkrankungsscores Child-Pugh und MELD, systemische, pulmonale und portale hämodynamische Parameter herangezogen.
6. Eine Korrelationsanalyse des PAPm mit dem PAWP.

Zur Beurteilung des Zusammenhanges aller durchgeführten Korrelationsanalysen wurde der Spearman Rangkoeffizient herangezogen. (74)

2.6 Nullhypothese

Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen der pulmonalen und systemischen Hämodynamik mit dem Schweregrad der Leberzirrhose und/oder des portalen Hypertonus.

2.7 Alternativhypothese

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der pulmonalen und systemischen Hämodynamik mit dem Schweregrad der Leberzirrhose und/oder des portalen Hypertonus.

2.8 Ethikvotum

Ein positives Votum der Ehtikkommission für diese Studie liegt vor. (Ethikkommissionsnummer: 1443/2016).

2.9 Literatursuche und Primärliteratur

Primärliteratur wurde von der pulmonologischen Abteilung der medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt. Es wurden englisch- und deutschsprachige Online- und Printbibliotheken wie Pubmed, Ovid und Google Scholar genutzt. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: „portopulmonal hypertension“, „liver cirrhosis“, „haemodynamic“ „pathophysiology of liver cirrhosis“ „hyperdynamic circulation“, „portopulmonal hypertension“, „hepatopulmonary syndrom“.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnen und Patientenkollektiv

In den Jahren 2012 bis 2016 wurde an 42 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose eine Rechtsherzkatheter- und Lebervenenkatheteruntersuchung durchgeführt.

Ein Überblick über die Patientinnen- und Patientencharakteristika ist in Tabelle 4 und Tabelle 5 gegeben.

3.1.1 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation lag insgesamt betrachtet bei $58,9 \pm 11,6$ Jahren. Die Altersspanne reichte vom 24. bis zum 76., bei den Männern vom 24. bis zum 76., bei den Frauen vom 24. bis zum 71. Lebensjahr.

Zwei Drittel (28/42) der eingeschlossenen Fälle sind Männer, ein Drittel (14/42) Frauen (siehe Tabelle 4 und 5).

3.1.1.1 Ätiologie der Lebererkrankung

Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben eine dokumentierte Leberzirrhose, auch diejenigen, die ein Karzinom, eine Hepatitis oder eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) als Ursache für die Lebererkrankung aufweisen. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten (23/42) liegt eine alkoholische Steatohepatitis (ASH) als Ursache der Lebererkrankung vor. Fünf unserer Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer haben chronische Hepatitis C (HCV), fünf haben ein hepatozelluläres Carcinom (HCC), drei eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC), eine/einer chronische Hepatitis B (HBV), eine/einer eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), eine/einer eine Kombination aus ASH und NASH, eine/einer eine nodulär regenerative Hyperplasie (NRH) und zwei Patientinnen und Patienten haben Toxine als Ursachen der Leberzirrhose (eine/einer medikamentös toxisch, eine/einer nutritiv toxisch).

Die Ätiologie ist in Tabelle 5 mit Prozentangaben zusammengefasst, sowie graphisch dargestellt in Abbildung 5.

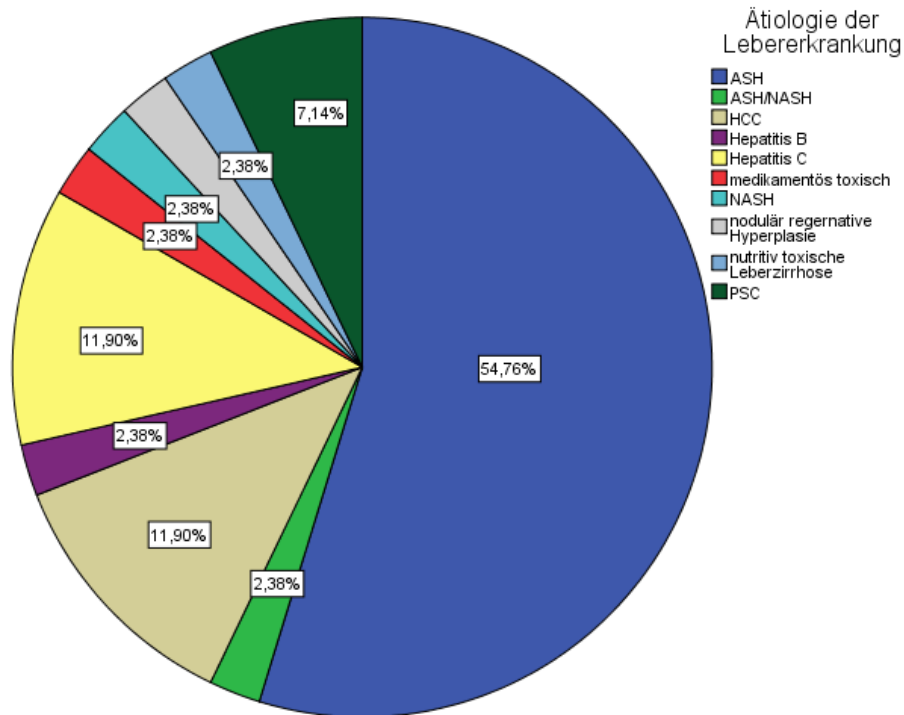


Abbildung 5 Ätiologie der Lebererkrankung der Studienpopulation

3.1.1.2 Lebererkrankungsschweregrad

Die Patientinnen und Patienten sind folgendermaßen anhand des Child-Pugh Scores (Median 8,5) in die drei Stages verteilt: Child-Pugh Stage A: 2 Patientinnen und Patienten, Stage B: 28 Patientinnen und Patienten und Stage C: 12 Patientinnen und Patienten (siehe Abbildung 6).

Der Median des MELD Scores beträgt 14,8.

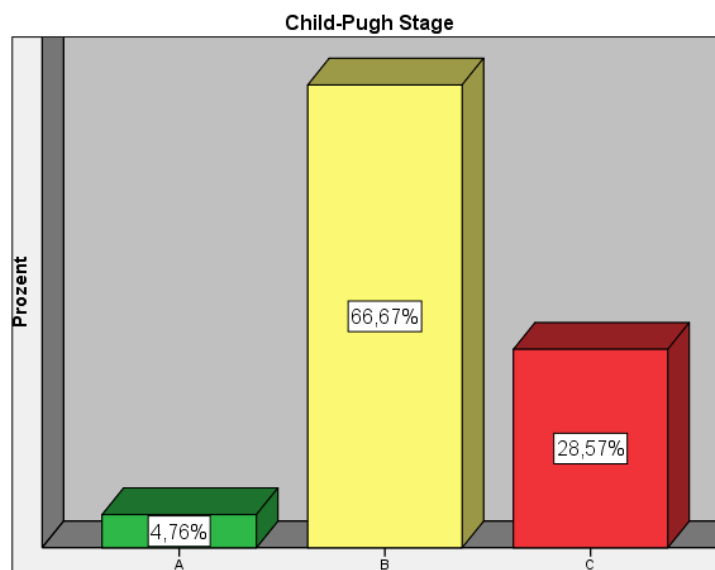


Abbildung 6 Child-Pugh Stage der Studienpopulation

3.1.1.3 Rechtsherz- und Lebervenenkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ergab folgende Ergebnisse der gesamten Studienkohorte: Der Median der Herzfrequenz war 67,5 Schläge/min, der des Herzzeitvolumens 6,55 l/min. Folgende Mediane der hämodynamischen Parameter wurden gemessen: systolischer Blutdruck (ABPs) 119 mmHg, diastolischer Blutdruck (ABPd) 64 mmHg, mittlerer Blutdruck (ABPm) 81 mmHg, systolischer pulmonal arterieller Druck (PAPs) 26 mmHg, diastolischer pulmonal arterieller Druck 13 mmHg, mittlerer pulmonal arterieller Druck (PAPm) 17 mmHg und pulmonale Wedge-Druck (PAWP) 9,5 mmHg.

Der Median des zentralvenösen Druckes (ZVD) betrug 5,5 mmHg.

Nach den Berechnungen des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) und des systemischen vaskulären Widerstandes (SVR) ergab sich für den PVR folgender Median $92,45 \text{ dynscm}^{-5}$ und für den SVR $925,73 \text{ dynscm}^{-5}$.

Die Lebervenenkatheteruntersuchung ergab einen Median des hepatovenösen Druckgradienten von 14,5 mmHg.

Variable	gültige	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum	Interquartil Bereich
Alter	42	58,9	11,6	60,5	24	76	13
Größe (m)	42	1,74	0,09	1,75	1,58	1,89	13,3
Gewicht (kg)	42	84,4	21,7	83	54	177	24,5
BMI (kg/m ²)	42	27,7	6,1	26,8	20,0	53,5	7,42
Laborparameter							
Kreatinin (mg/dl)	42	0,83	0,28	0,76	0,43	1,84	0,28
Bilirubin gesamt (mg/dl)	42	3,66	3,15	2,58	0,56	16,23	3,01
INR	42	1,44	0,26	1,39	1,03	2,03	0,41
Serumalbumin (g/dl)	41	3,3	0,6	3,2	2,2	4,4	1
Rechtsherzkatheter							
Hf (/min)	40	68,8	12,4	67,5	43	100	12
HZV (l/min)	41	6,79	1,9	6,55	3,67	13,70	1,98
ABPs (mmHg)	39	120,6	15,4	119	96	160	18
ABPd (mmHg)	39	64,2	10,4	64	44	83	17
ABPm (mmHg)	38	81,6	9,4	81	66	97	17
PAPs (mmHg)	39	29,9	17,2	26	13	103	15
PAPd (mmHg)	39	15,5	9,6	13	2	46	10
PAPm (mmHg)	40	21,1	12	17	7	61	12
PAWP (mmHg)	40	11,5	7,3	9,5	2	39	6
ZVD (mmHg)	40	8	7,1	5,5	0	36	7
PVR (dynscm ⁻⁵)	39	122,77	126,16	92,45	21,42	764,52	59,84
SVR (dynscm ⁻⁵)	38	943,01	278,75	925,73	437,41	1522,68	446,80
Lebervenenkatheter							
HVPG (mmHg)	42	14,5	5,1	14,5	2	29	5
Lebererkrankungsschweregrad							
Child-Pugh Score	42	8,6	1,6	8,5	5	13	0,4
MELD Score	42	14,7	4,6	14,8	7	26	6

Tabelle 4 Patientinnen und Patienten-charakteristika 1

3.1.1.4 Aufgetretene Folgepathologien der Leberzirrhose

	Variable	Anzahl	N %
Geschlecht (n=42)	Frauen	14	33,3
	Männer	28	66,7
Ätiologie (n=42)	ASH	23	54,8
	ASH/NASH	1	2,4
	NASH	1	2,4
	HBV	1	2,4
	HCV	5	11,9
	HCC	5	11,9
	PSC	3	7,1
	NRH	1	2,4
	Toxine	2	4,8
	Child-Pugh Stage (n=42)	Child A	2
Child B		28	66,7
Child C		12	28,6
Aszites (keiner, mild, massiv) (n=42)	keiner	22	52,4
	mild	9	21,4
	massiv	11	26,2
HE (Grad) (n=42)	Grad 0	34	81
	Grad 1	4	9,5
	Grad 2	3	7,1
	Grad 3	1	2,4
	Grad 4	0	0
Pulmonale HT (n=40)	nein	30	75
	ja	10	25
Portale HT (n=42)	nein	1	2,4
	subklinischer	4	9,5
	klinisch relevant	37	88,1

Tabelle 5 Patientinnen und Patientencharakteristika 2

Nach der offiziellen Einteilung in die drei Schweregrade für den Aszites sind unsere Patientinnen und Patienten wie folgt verteilt: 22 (52,4%) haben keinen, neun (21,4%) einen milden und 11 (26,2%) einen massiven Aszites. Von den neun milden Aszitesformen haben fünf Patientinnen und Patienten einen Child-Pugh Stage B und vier ein Stage C. Die

11 Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit schwerem Aszites sind wie folgt auf den Child-Pugh Score verteilt: fünf haben Stage B und sechs Stage C.

Die hepatische Enzephalopathie konnte bei nur acht Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer festgestellt werden: vier (9,5%) zeigten Symptome einer Grad 1 HE zuordenbar, drei (7,1%) einer Grad 2 und eine/einer (2,4%) einer Grad 3 HE. Keiner der Probandinnen und Probanden hatte eine HE Grad 4.

Die Studienkohorte wurde bezüglich des Vorliegens eines pulmonalen Hypertonus untersucht. Gemäß der Definition gilt ein PAPm ≥ 25 mmHg als pulmonaler Hypertonus: Der PAPm der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer liegt durchschnittlich bei $21,1 \pm 12$ mmHg mit einem Median von 17 mmHg. Folgende Verteilung ergab sich in der Studienpopulation:

1. PAPm < 25 mmHg kein pulmonaler Hypertonus: 30 Patientinnen und Patienten
2. PAPm ≥ 25 mmHg pulmonaler Hypertonus: 10 Patientinnen und Patienten

Es konnte bei 37 (88,1%) Patientinnen und Patienten ein klinisch relevanter portaler Hypertonus mit einem HVPG ≥ 10 mmHg gemessen werden. Ein subklinischer portaler Hypertonus liegt bei vier (9,5%) Patientinnen und Patienten vor. Nur ein Patientin/ein Patient mit alkoholischer Steatohepatitis (2,4%) weist normale Druckverhältnisse in der Pfortader auf.

3.2 Statistische Auswertung

Anhand von physiologisch nicht mit dem Leben vereinbarlichen gemessenen Werten der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden in die Analysen nur von 40 Patientinnen und Patienten die pulmonalen hämodynamischen Werte miteinbezogen.

3.2.1 Zusammenhang zwischen pulmonaler und systemischer Häodynamik mit portaler Häodynamik

Mittels Korrelationsanalyse der pulmonalen und systemischen hämodynamischen Parametern mit dem hepatovenösen Druck Gradienten HVPG konnte eine zweiseitig statistisch signifikante Korrelation mit $p < 0,01$ in Betrachtung des PAPs und des PAWP festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient von PAPs und HVPG betrug 0,440, der von PAWP und HVPG 0,441, was beides auf eine schwache Korrelation hindeutet.

Mit $p < 0,05$ wurde eine zweiseitig statistisch signifikante schwache Korrelation zwischen dem PAPm und dem HVPG (Korrelationskoeffizient 0,390) und dem ZVDm und dem HVPG (Korrelationskoeffizient 0,392) errechnet. Die exakten p-Werte und die graphische Darstellung, sowie die restlichen Korrelationskoeffizienten der Analyse sind

Abbildung 7 und 8 und Tabelle 6 zu entnehmen.

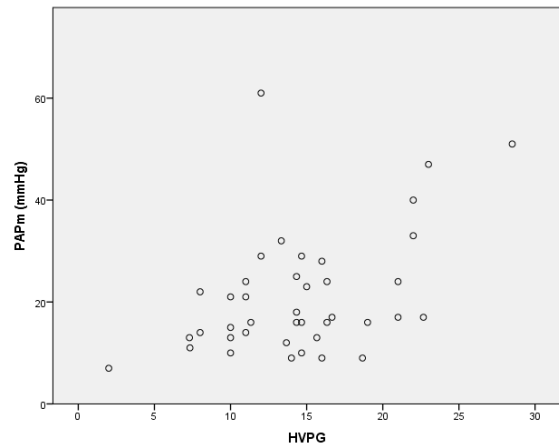
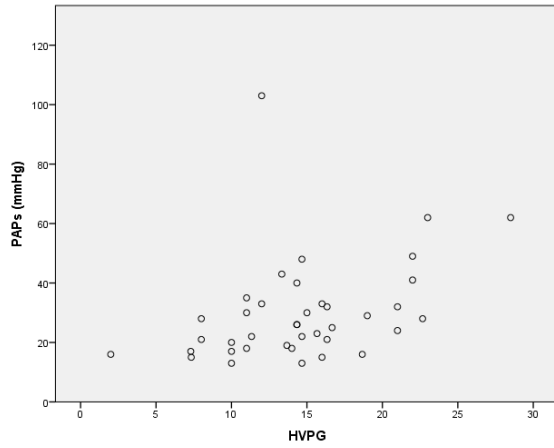


Abbildung 7 Korrelation des PAPs und des PAPm mit dem HVPG

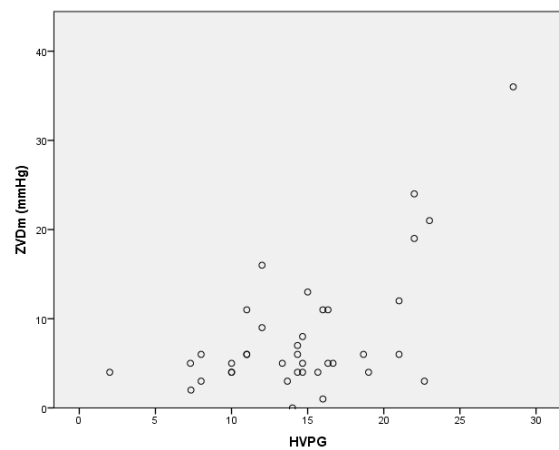
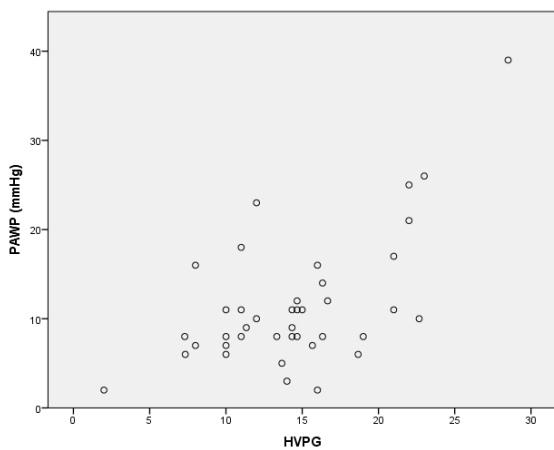


Abbildung 8 Korrelation des PAWP und des ZVD mit dem HVPG

3.2.2 Zusammenhang zwischen pulmonaler und systemischer Hämodynamik mit dem Schweregrad der Lebererkrankung

Bei der Korrelationsanalyse der pulmonalen und systemischen hämodynamischen Parameter mit dem Schweregrad der Lebererkrankung ergab sich folgende statistisch signifikante schwache Korrelationen: $p < 0,05$: das HZV (Korrelationskoeffizient 0,372) und der SVR (Korrelationskoeffizient -0,368) korrelieren mit dem MELD Score (siehe Tabelle 6). Der negative Korrelationskoeffizient der Analyse von SVR und MELD Score zeigt, dass ein entgegengesetzter Zusammenhang besteht.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen etwaigen hämodynamischen Parametern mit dem Child-Pugh Score gefunden werden.

Tabelle 6 Korrelationsanalyse

	Spearman-Rho	HVPG Durchschnitt	Child-Pugh Score	MELD Score
HZV (l/min)	Korrelationskoeffizient	,159	,084	,372*
	Sig. (2-seitig)	,321	,601	,017
	N	41	41	41
ABPs (mmHg)	Korrelationskoeffizient	-,044	-,074	-,253
	Sig. (2-seitig)	,789	,653	,121
	N	39	39	39
PAPs (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,440**	,208	,177
	Sig. (2-seitig)	,005	,203	,282
	N	39	39	39
PAPm (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,390*	,147	,135
	Sig. (2-seitig)	,013	,366	,406
	N	40	40	40
PAWP (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,441**	,082	,207
	Sig. (2-seitig)	,004	,616	,201
	N	40	40	40
ZVDm (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,392*	,051	,123
	Sig. (2-seitig)	,015	,760	,461
	N	38	38	38
PVR (dynscm ⁻⁵)	Korrelationskoeffizient	,224	,163	-,066
	Sig. (2-seitig)	,171	,322	,692
	N	39	39	39
SVR (dynscm ⁻⁵)	Korrelationskoeffizient	-,238	-,053	-,368*
	Sig. (2-seitig)	,151	,751	,023
	N	38	38	38
HVPG (mmHg)	Korrelationskoeffizient	1,000	,173	,151
	Sig. (2-seitig)	.	,273	,340
	N	42	42	42

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.2.3 Korrelation von epidemiologischen Parametern (Alter, Schweregrad der Lebererkrankung) mit pulmonaler und portaler Hämodynamik

In einem weiteren Schritt wurde die Studienpopulation bezüglich dem Einfluss von epidemiologischen Parametern auf die pulmonale und portale Hämodynamik hin getestet.

3.2.3.1 Korrelation zwischen Alter mit pulmonaler und portaler Hämodynamik

Es wurde untersucht ob das Alter der Studienteilnehmer mit dem PVR, dem PAPm und dem HVPG korreliert. Diese Analyse ergab eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$) des Alters mit dem PVR mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,328, was eine schwache zweiseitig signifikante positive Korrelation zeigt (siehe Tabelle 7). Folglich sieht man, dass der PVR annähernd monoton schwach mit zunehmendem Alter steigt (siehe Abbildung 10).

Es konnte kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Korrelation des Alters mit dem PAPm und dem HVPG in unserer Studienpopulation gezeigt werden (siehe Abbildung 9 und 11).

		Alter	
Spearman-Rho	HVPG	Korrelationskoeffizient	,068
		Sig. (2-seitig)	,671
		N	42
	PVR	Korrelationskoeffizient	,328*
		Sig. (2-seitig)	,041
		N	39
	PAPm (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,161
		Sig. (2-seitig)	,320
		N	40

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 7 Korrelationsanalyse des Alters mit HVPG Durchschnitt, PVR und PAPm

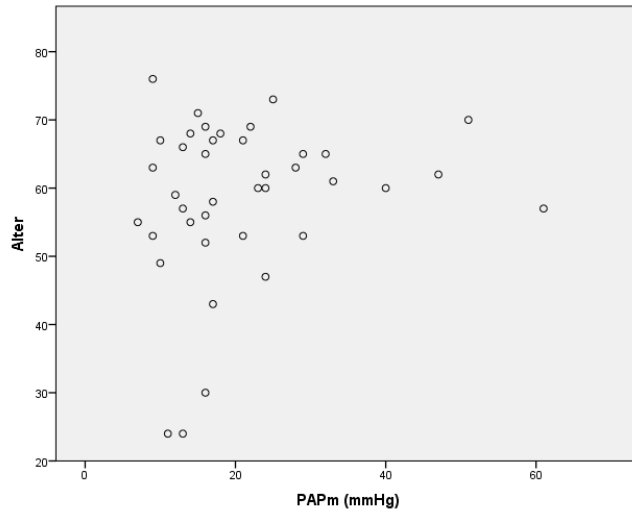


Abbildung 9 Korrelation des Alters mit dem PAPm

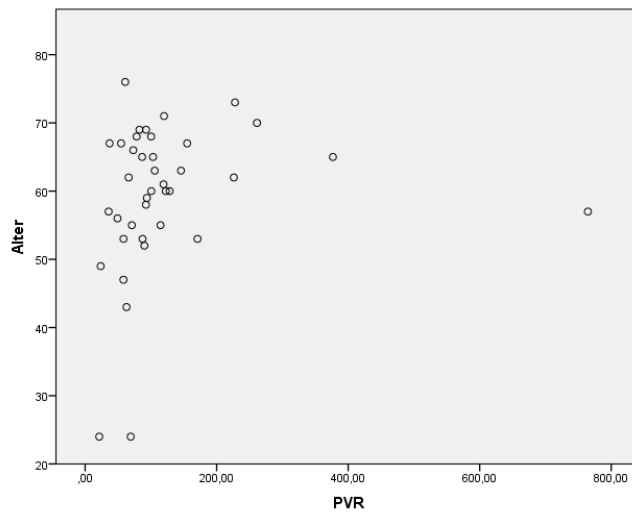


Abbildung 10 Korrelation des Alters mit dem PVR

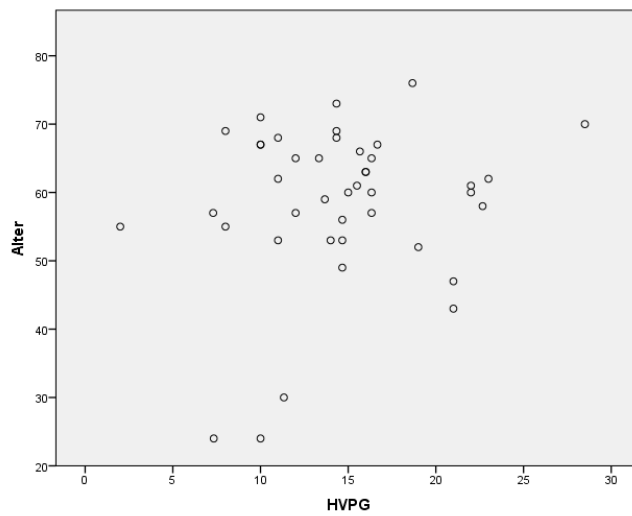


Abbildung 11 Korrelation des Alters mit dem HVPg

Die anschließend durchgeführte partielle Korrelation korrigiert auf den Child-Pugh Score und den MELD Score des Alters mit dem PVR konnte einen Einfluss des Schweregrades der Lebererkrankung aufzeigen (siehe Tabelle 8). Der Korrelationskoeffizient hat sich korrigiert auf den Child-Pugh Score exakt auf die Hälfte um 0,164, auf den MELD Score um sogar 0,175 verringert. Betrachtet man den Zusammenhang der beiden Scores mit dem Alter, kann man eine schwache (nicht statistisch signifikante) negative Korrelation (Korrelationskoeffizient des MELD Scores mit dem Alter:-0,203; Child-Pugh Score:-0,210) erkennen.

In den Daten sehen wir folglich, dass die Korrelation nach herausrechnen des Lebererkrankungsschweregrad zwar noch vorhanden ist, positiv bleibt und damit in die gleiche Richtung zeigt, sich allerdings um die Hälfte beziehungsweise um mehr als die Hälfte vermindert.

Kontrollvariablen			PAPm	HVPG	PVR
Child-Pugh Score	Alter	Korrelation	,199	,213	,164
		Signifikanz (zweiseitig)	,181	,181	,325
MELD Score	Alter	Korrelation	,193	,209	,153
		Signifikanz (zweiseitig)	,240	,190	,358

Tabelle 8 Korrelationsanalyse des Alters mit dem PAPm korrigiert auf den Child-Pugh und den MELD Score

3.2.4 Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus bei Leberzirrhose

Zuletzt haben wir die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit pulmonalem Hypertonus genauer bezüglich der Aufteilung anhand des Child-Pugh Scores, der Ätiologie des Lungenhochdrucks und auf einen Unterschied bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit pulmonalem Hypertonus gegenüber denen ohne, untersucht.

Von den 30 Patientinnen und Patienten ohne pulmonalen Hypertonus (PAPm < 25 mmHg) haben einer/eine einen Child-Pugh Stage A, 21 einen Child-Pugh Stage B und acht einen Child-Pugh Stage C. Die zehn Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus (PAPm \geq 25 mmHg) waren bezüglich des Child-Pugh Stage folgendermaßen verteilt: sechs hatten ein B Stage und 4 ein C Stage (siehe Abbildung 12 und Tabelle 9).

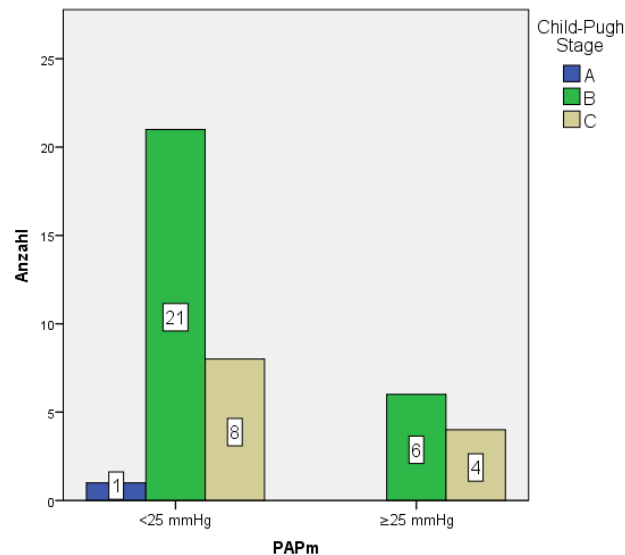


Abbildung 12 Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus in Anbetracht des Child-Pugh Stages

In dieser Studienpopulation haben 23,81% einen pulmonalen Hypertonus.

In der folgenden Tabelle werden die Patientencharakteristika der 10 Patientinnen und Patienten kurz zusammengefasst:

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Geschlecht	m	w	m	m	m	m	m	w	m	m
Alter	53	70	73	60	65	65	62	63	61	57
Größe (cm)	187	158	187	178	180	178	167	173	174	174
Gewicht (kg)	111	67	88	78	88	89	83	67	70	112
Ätiologie	ASH	ASH	AHS	HCV	HCC	ASH	ASH	ASH	HCV	ASH
Kreatinin (mg/dl)	0,58	0,79	0,99	1,11	0,67	0,68	1,84	0,56	0,67	0,79
Bilirubin (mg/dl)	2,38	3,44	1,13	5,88	1,16	2,34	4,67	1,28	4,53	1,05
Albumin (mg/dl)	2,9	2,3	4,2	3,2	3,9	2,9	2,7	3,7	3,2	4,1
INR	1,46	1,32	1,23	1,69	1,11	1,81	1,96	1,37	1,45	1,09
Aszites HE	kein keine	schwer keine	kein keine	leicht Grad 1	leicht keine	leicht Grad 3	schwer keine	schwer keine	mild Grad 1	kein keine
Child-Pugh Score	7	9	7	10	8	11	10	9	11	7
Child-Pugh Stage	B	B	B	C	B	C	C	B	C	B
MELD Score	14	14	9	20	8	16	26	11	16	8
HZV (l/min)	7,95	3,67	5,96	9,77	5,53	5,09	7,42	6,58	8,05	5,33
ABPs (mmHg)	125	151	119	123	129	115	99	117	160	132
PAPs (mmHg)	48	62	40	49	33	43	62	33	41	103
PAPd (mmHg)	19	46	16	33	27	25	31	23	29	38
PAPm (mmHg)	29	51	25	40	29	32	47	28	33	61
PAWP (mmHg)	12	39	8	25	23	8	26	16	21	10
ZVD (mmHg)	8	36	6	24	16	5	21	11	19	9
PVR (dynscm ⁻⁵)	171	261	228	123	87	377	226	146	119	765
SVR (dynscm ⁻⁵)	663	1306	818	532	1127	1209	528	935	735	1129
HVPG (mmHg)	15	29	14	22	12	13	23	16	22	12

Tabelle 9 Patientencharakteristika der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit pulmonalem Hypertonus

3.2.4.1.1 Häufigkeit der Subtypen des pulmonalen Hypertonus

Es wurden die Rechtsherzkatheterdaten der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit pulmonalem Hypertonus genauer bezüglich der Ätiologie beleuchtet. Dazu wurde die offizielle Klassifikation der European Society of Cardiology Guidelines zur Hilfe genommen (siehe Einleitung). (46)

Zwei Patienten hatten einen PAWP von ≤ 15 mmHg und einen PVR von >240 dyn \cdot cm⁻⁵ und somit definitionsgemäß einen pulmonal arteriellen Hypertonus. Patient 6 hat einen PAWP von 8 mmHg und Patient 10 von 10 mmHg und somit einen portopulmonalen Hypertonus. Patient 1 und 3 hatten einen PVR kleiner als 240 dyn \cdot cm⁻⁵. Diese beiden Patienten haben beide ein erhöhtes HZV. Als Ätiologie kann man hier einen pulmonalen Hypertonus bei hyperdynamer Zirkulation sehen.

Die anderen sechs Patientinnen und Patienten hatten einen PAWP von 16 mmHg bis zu 39 mmHg und somit einen post-kapillären pulmonalen Hypertonus aufgrund einer Linksherzerkrankung.

3.2.4.1.2 Vergleich der Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus mit der restlichen Studienkohorte

Mittels des Man-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben wurden die Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus mit denen ohne verglichen. Der Test ergab folgende mit $p < 0,01$ zweiseitig signifikante Ergebnisse:

Die beiden Gruppen unterscheiden sich in PAPs, PAPd, PAPm, PAWP, ZVD und PVR.

Die sonstigen verglichenen hämodynamischen Werte HZV, ABPs, SVR unterschieden sich nicht in den beiden Gruppen. Ebenso ähneln sich die Lebererkrankungsscores MELD und Child-Pugh (siehe Tabelle 11). Lediglich der HVPG unterscheidet sich beinahe statistisch signifikant in den beiden Gruppen mit $p = 0,051$. Aufgrund von zuvor gefundener Korrelation des HVPGs mit dem PAPm wurde hier zusätzlich eine graphische Darstellung der Daten durchgeführt. In Abbildung 11 kann man sehen, dass es einen Unterschied bezüglich des HVPGs im Vergleich der Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus gibt.

Tabelle 10: Man-Whitney-U-Test

	PAPm	N	Mittlerer		Median	asymptotische Signifikanz (2seitig)
			Rang	Rangsumme		
Alter	<25mmHg	30	19,32	579,5	57,2	0,267
	≥25mmHg	10	24,05	240,5	62,9	
Child-Pugh Score	<25mmHg	30	19,75	592,5	8	0,472
	≥25mmHg	10	22,75	227,5	9	
MELD Score	<25mmHg	30	21,07	632	15,4	0,595
	≥25mmHg	10	18,8	188	14,1	
HVPG (mmHg)	<25mmHg	30	18,42	552,5	14,3	0,051
	≥25mmHg	10	26,75	267,5	15,3	

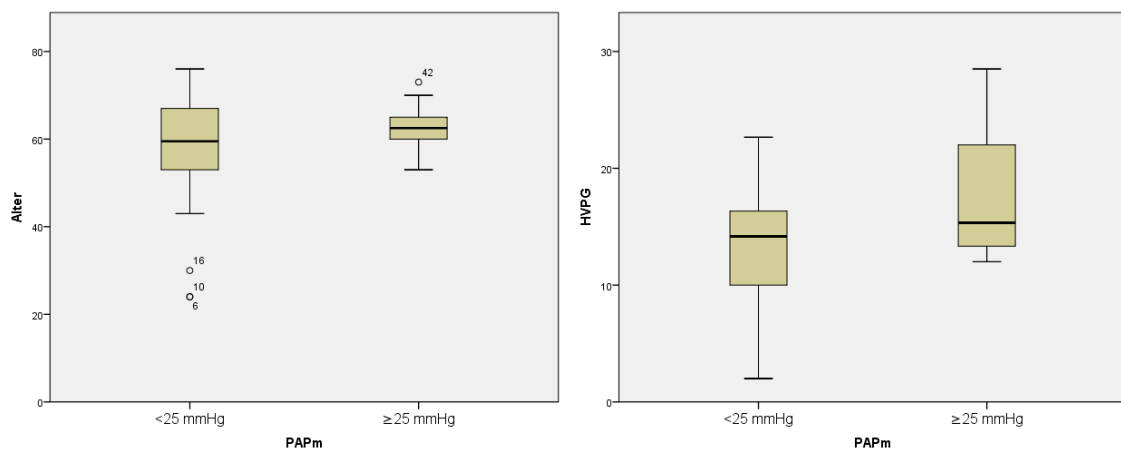


Abbildung 13 Boxplots Unterschied in Alter und HVPG bei Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus

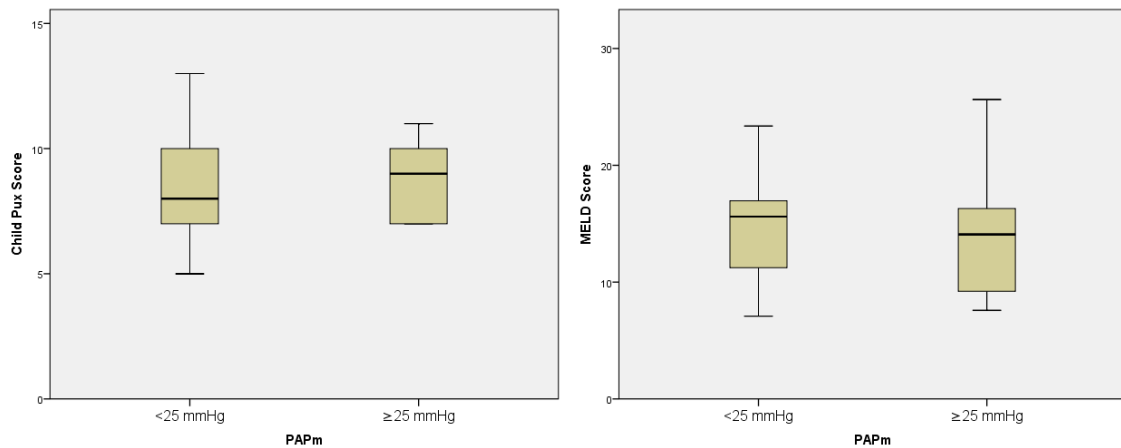


Abbildung 14 Boxplots Unterschied der Lebererkrankungsscores Child-Pugh und MELD bei Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus

3.2.5 Korrelation des PAPm mit dem PAWP

Zuletzt wurde noch eine Korrelationsanalyse mit den beiden pulmonalen hämodynamischen Parametern PAPm und PAWP durchgeführt. Diese Analyse zeigte eine sehr starke Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,822 bei einer statistischen Signifikanz mit $p < 0,001$.

4 Diskussion

Die Leberzirrhose ist eine häufig auftretende Erkrankung, die mit Krankheitsfortschritt Veränderungen für den gesamten Organismus mit sich bringt.

Diese Studie hat sich nicht nur mit der Frage beschäftigt, ob zwischen portaler und pulmonaler Hämodynamik, sowie dem Schweregrad der Lebererkrankung ein Zusammenhang besteht, sondern auch den Einfluss des Alters auf die portale und pulmonale Hämodynamik untersucht. Diese Untersuchung der Korrelation des Alters mit den pulmonalen und portalen Druckverhältnissen sollte klären, wie sich die Drücke mit steigendem Alter bei Leberzirrhosekranken verändern und ob es einen Unterschied zu den physiologischen Änderungen während des Alterungsprozesses gibt. Des Weiteren wurden die Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus mit den restlichen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer verglichen um etwaige Unterschiede bezüglich der portalen Hämodynamik und des Lebererkrankungsschweregrades zu zeigen. Auch wurde die Ätiologie des Lungenhochdrucks genauer untersucht und eine Korrelationsanalyse des PAPm mit dem PAWP durchgeführt.

In unsere Studienpopulation mit 42 Probandinnen und Probanden konnten Zusammenhänge der pulmonalen Hämodynamik (PAPs, PAPm und PAWP) und des ZVDs mit dem HVPg gefunden werden. Auch besteht eine Korrelation zwischen dem HZV (positiv) und dem SVR (negativ) mit dem Lebererkrankungsschweregrad.

Weiteres konnte eine Korrelation des Alters bei Leberzirrhosekrankeninnen und Leberzirrhosekranken mit der pulmonale Drucksituation gefunden werden.

23,8% (10/42) der Studienprobandinnen und Studienprobanden wiesen einen pulmonalen Hypertonus auf, wovon die Mehrheit (60%) als Ursache einen postkapillären pulmonalen Hypertonus hat. Voraussichtlich haben diese sechs Patientinnen und Patienten mit erhöhtem PAWP die Studienergebnisse stark beeinflusst. Auch scheint die Anzahl jener mit postkapillärem pulmonalen Hypertonus in Anbetracht einer weiteren Studie in unserer Studienpopulation höher zu sein. (75) Zwei der Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus hatten einen pulmonalen Hypertonus bei hyperdynamer Zirkulation und zwei einen portopulmonalen Hypertonus.

Krowka et al. (76) konnten in einer retrospektiven Datenanalyse im Jahr 2000 feststellen, dass die Prognose einer Lebertransplantation mit steigendem pulmonalen Druckverhältnissen sinkt. (76) Dies unterstreicht die klinische Relevanz der

Echokardiographie und der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern vor allem vor geplanter Transplantation um differentialdiagnostisch die Ursache des pulmonalem Hypertonus feststellen zu können, gegebenenfalls eine medikamentöse Therapie einleiten und somit das Outcome und die Prognose der Transplantation verbessern zu können.

Im weiteren Teil werden die Ergebnisse im Detail diskutiert.

4.1 Zusammenhang der portalen und systemischen Hämodynamik mit dem HVPG und dem MELD Lebererkrankungsscore

Unsere Korrelationsanalyse ergab folgende Zusammenhänge der pulmonalen Hämodynamik mit dem HVPG. Der PAPs, der PAPm und der PAWP steigen mit höher werdendem hepatovenösen Druckgradienten an. Dieses Ergebnis lässt sich durch derzeitige Hypothesen folgendermaßen erklären: Durch Kollaterale, die sich aufgrund des portalen Hypertonus ausbilden, erreicht vom Darm kommendes Blut ohne die Leber zu passieren und verstoffwechselt zu werden die systemische Zirkulation. (10) So gelangen vasoaktiven Substanzen in den systemischen Kreislauf und es kommt zu einer erhöhten Konzentration selbiger in der Lunge und dadurch zu einem leichten Druckanstieg. (19,20)

Man hätte angenommen, dass selbige Parameter (PAPs, PAPm, PAWP) mit dem Lebererkrankungsschweregrad korrelieren.

Der Schweregrad des portalen Hypertonus ist monoton zusammenhängend mit dem HVPG. (77) In einer Studie von Taddei et al. (77) wurden retrospektiv 213 Patientinnen- und Patientendaten mit Leberzirrhose aus den Jahren 1992 bis 2001 untersucht. Es konnte hierbei eine signifikant positive Korrelation zwischen dem MELD Score und dem HVPG gefunden werden. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da beide Parameter den Schweregrad der Erkrankung bezüglich der Dysfunktion der Syntheseleistung, sowie auch für den portalen Hypertonus darstellen. (77) Auch eine weitere Studie konnte belegen, dass eine Korrelation zwischen dem HVPG und dem MELD Score vorliegt. (78) In unserer Studie konnten wir keine Korrelation des HVPG mit dem MELD Score finden. Möglicherweise ist dies der Grund, warum weder der PAPs, der PAPm, noch der PAWP mit dem Lebererkrankungsscore korrelieren.

Der ZVD steigt in unserer Studienpopulation ebenfalls mit dem HVPG an. Der ZVD gilt als Maß für das zentralvenöse Blutvolumen im Körper. Eine Ursache für den erhöhten ZVD bei steigendem HVPG könnte durch die Aktivierung des RAAS und anderen neurohumoralen Mechanismen erklärt werden. Durch das „versackte“ Blut im splanchnischen Gebiet und durch die hyperdynamie Zirkulation kommt es um den Kreislauf aufrecht zu erhalten zu einer Wasser- und Salzurückresorption und somit in Summe zu einem gesteigerten Blutvolumen und deshalb auch zu einem gesteigerten ZVD. (52,79)

Möglicherweise könnte auch eine Linksherzschwäche einen Einfluss auf den erhöhten ZVD haben. Sechs unserer Patientinnen und Patienten haben einen pulmonalen Hypertonus aufgrund von Linksherzschwäche, durch den Rückstau des Blutes aus dem linken Herzen bedingt. Steigt der Druck nun weiter an, staut das Blut über die Lunge in das Rechteherz und dies führt zu einer Rechtsherzschwäche und bei Dekompensation somit zu einer Erhöhung des ZVDs. Auch könnte eine nicht diagnostizierte Rechtsherzschwäche als Begleiterkrankung für den Anstieg des ZVDs ursächlich sein. (79,80)

Der ZVD korreliert nicht mit den Lebererkrankungsschweregradscores. Ein Grund hierfür könnte sein, dass mit zunehmendem Erkrankungsschweregrad die hepatische Syntheseleistung und damit die Produktion von vasoaktiven Proteinen, allen voran des Albumins, abnehmen. Dadurch sind weniger osmotisch aktive Stoffe im Blut, was einerseits die Ausbildung eines Aszites fördern kann und andererseits zu weniger Blutvolumen in den Gefäßen führt, da das Blutserum in andere Kompartimente diffundiert. (1,2,80) Hier müsste dann eine negative Korrelation zwischen dem ZVD mit dem MELD und Child-Pugh Score bestehen. Dass dies nicht der Fall ist, könnte am zeitgleich steigenden ZVD bei höherem HVPG liegen. Fraglich ist dennoch, warum der ZVD nur mit dem HVPG und nicht mit dem MELD und dem Child-Pugh Score korreliert.

Weiteres hätte man sich erwartet, dass wenn die intrapulmonalen Drücke mit zunehmendem HVPG steigen, auch der gesamte pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) ansteigt und somit mit dem HVPG korreliert. Dies ist allerdings nicht in unseren Daten aufgetreten. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine weitere Studie. Hadengue et al.. (75) Sie untersuchten 120 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose mittels t-Tests und prüften, ob es einen Unterschied zwischen Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern mit Hypoxämie (Sauerstoffsättigung ≤ 70) und jenen ohne gibt. Alle Patientinnen und Patienten mit Hypoxämie hatten einen PAPm von unter 25mmHg. Der HVPG ihrer

Studienpopulation war erhöht. (Mittelwert: 22,3 mmHg mit Hypoxämie und 17,9 mmHg ohne). Sie konnten einen negativen Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung und dem HVPG finden, nicht allerdings jedoch mit dem Child-Pugh Score. (75)

Der PVR errechnet sich folgendermaßen: $((\text{PAPm}-\text{PAWP})/\text{HZV}) \cdot 79,9$ [dynscm⁻⁵]. (81) Steigen PAPm und der PAWP beide an, wie dies bei Linksherzschwäche der Fall ist, so resultiert ein normaler beziehungsweise gleichbleibender PVR, was unsere Beobachtung für sechs Patientinnen und Patienten erklären könnte.

Der Median des PVR unserer gesamten Studienpopulation lag mit 91,24 dynscm⁻⁵ in der Norm. Dies zeigt, dass es sich hierbei nur um eine geringe Druckerhöhung, die innerhalb der physiologischen Normwerte liegt, handelt. Dies könnte ebenso ein Grund für die nicht vorhandene Korrelation des PVRs mit dem HVPG sein.

Der arterielle systolische Blutdruck (ABPs) zeigt weder einen Zusammenhang mit dem Lebererkrankungsschweregrad noch mit dem HVPG. Dieses Ergebnis war zu erwarten und wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben. (82,83)

In unseren Daten steigt das HZV mit steigendem MELD Score an und es sinkt der SVR ab. Hier wäre man davon ausgegangen, dass selbiges auf den Child-Pugh Score zutreffen sollte, was in unserer Studienpopulation nicht so ist. In den MELD Score fließen nur der INR, das Kreatinin und das Bilirubin ein. (72) In den Child-Pugh Score hingegen auch das Vorliegen eines Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie. (70) Möglicherweise sind diese beiden Faktoren für die alleinige Korrelation mit dem MELD Score verantwortlich. Den Zusammenhang des SVR und des HZV mit dem MELD Score könnte man sich damit erklären, dass bei höherem MELD Score das systemische hämodynamisch wirksame Blutvolumen abnimmt. Durch die Zunahme des Blutvolumens im splanchnischen Stromgebiet und die damit verbundene pathologische Verteilung des Gesamtblutvolumens, sowie durch die verminderte Produktion von Albumin, muss das Herz schneller schlagen um den Perfusionsdruck im systemischen Kreislauf aufrecht zu erhalten. Durch die anschließende Aktivierung des RAAS und die verstärkte Rückresorption von Wasser und Natrium in der Niere steigt das Blutvolumen an. Das Herz muss das vermehrte Gesamtblutvolumen durch den Körper befördern, woraus ein erhöhtes HZV resultiert. (19,79) Dieses auftretende Phänomen wurde schon vielfach untersucht und erstmals 1953 von Kowalski und Abelmann beschrieben. (18)

Es konnte keine Korrelation des PAPm mit den Lebererkrankungsschweregradscores in unserer Studienkohorte gefunden werden.

Mehrere Studien haben bisher gezeigt, dass es nur eine schlechte Korrelation der Wahrscheinlichkeit des Auftretens des portopulmonalen Hypertonus und dem Schweregrad der Lebererkrankung gemessen anhand des HVPG, des Child-Pugh Scores und den MELD-Kriterien gibt (49,84) Kawut et al. (49) suchten in einer Studie an Patientinnen und Patienten mit bestehendem portopulmonalen Hypertonus Risikofaktoren beziehungsweise Parameter, die auf das Auftreten eines portopulmonalen Hypertonus hinweisen könnten. Sie führten eine bivariate Regressionsanalyse mit 34 Patienten durch und verglichen ihre Patientinnen und Patienten mit portopulmonalem Hypertonus mit 141 Kontrollpatientinnen und Kontrollpatienten, die nur eine Leberzirrhose gehabt haben. Die Analyse (Mann-Whitney-U-Test) ergab, dass keine Assoziation zwischen dem PAPm und dem PVR mit dem MELD Score besteht. (49)

In unserer Studie hingegen wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Außerdem wurden nicht nur Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotiker mit pulmonalem Hypertonus jeglicher Ätiologie, sondern auch welche ohne pulmonalen Hypertonus in diese Analyse mit einbezogen. Dennoch ergab sich auch in dieser Studie kein anderes Ergebnis: Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem PAPm und den Lebererkrankungsscores gefunden werden.

4.2 Einfluss des Alters auf die pulmonale Hämodynamik und den hepatovenösen Druckgradienten

Die Korrelationsanalyse in unserer Studienpopulation bezüglich der hämodynamischen pulmonalen Parameter PAPm und PVR und des hepatovenösen Druckgradienten HVPG mit dem Alter ergab einen signifikanten Zusammenhang des PVR mit dem Alter. Folglich hat das Alter auch bei Leberzirrhotikerinnen und Leberzirrhotikern einen Einfluss auf die pulmonale Drucksituation.

Davidson et al. (85) untersuchten 1990 in einer retrospektiven Analyse die pulmonale Hämodynamik 47 gesunder Probandinnen und Probanden ohne Begleiterkrankungen bezüglich der Veränderung der pulmonalen Druckwerte mit steigendem Alter. Sie konnten einen Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem pulmonalen Druck finden: nicht nur der PAPm steigt signifikant, sondern auch der PVR. (85)

Weiteres konnten Kovacs et al. (86) in einem Literatur-Review mit 1187 Probandinnen und Probanden einen signifikanten, aber sehr mild ausfallenden Unterschied bezüglich des PAPm in Anbetracht des Alters zeigen. Hierzu wurden drei Altersgruppen auf Unterschiede der pulmonalen Druckwerte in Ruhe und bei körperlicher Belastung hin untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ältere Probandinnen und Probanden einen höheren PAPm haben als jüngere. Dieser Unterschied des PAPm wurde durch körperliche Belastung stärker sichtbar. (86)

All dies lässt sich durch die Veränderungen der Hämodynamik während des Alterungsprozesses erklären: Der PVR und der SVR nehmen zu. Der intravaskuläre Druck in der Lunge steigert sich aufgrund von strukturellen Veränderungen in der Gefäßmuskulatur. Die verstärkte Zunahme des PVR im Vergleich zum SVR lässt sich vermutlich durch eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels erklären. Des Weiteren könnte eine erhöhte systemische Nachlast für dieses Phänomen ursächlich sein. (85)

In unserer Studienpopulation nahm der Zusammenhang des PVRs mit dem steigenden Alter nach Korrektur mit dem Schweregrad der Lebererkrankung (Child-Pugh und MELD Score) um die Hälfte beziehungsweise um mehr als die Hälfte ab. Dies lässt vermuten, dass der Lebererkrankungsschweregrad einen Einfluss auf den pulmonalen Gefäßwiderstand hat. Nach Korrektur ist die Korrelation nicht mehr statistisch signifikant, allerdings ist der Effekt des Einflusses des Alters noch vorhanden.

In unseren Daten konnten wir keinen Zusammenhang des PAPm mit steigendem Alter erkennen. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass der von Kovacs et al. (86) gefundene statistisch signifikante Unterschied in den Altersgruppen nur sehr gering ist und sich erst mit steigender Studienpopulationgröße widerspiegeln würde.

4.3 Unterschied der Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus

Das Ergebnis des Man-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose und pulmonalem Hypertonus mit denen ohne pulmonalen HT, ergab signifikante Unterschiede bei den hämodynamischen Parametern, wo sie erwartet wurden: PAPs, PAPd, PAPm, PAWP, PVR. Auch der ZVD bezüglich der beiden Gruppen ist unterschiedlich. Bei den Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus ist er höher. Dies könnte möglicherweise an dem durch erhöhten pulmonalen Druck ausgelösten

Rückstau und durch die dadurch entstehende sekundäre Rechtsherzschwäche liegen. (46,79)

Ansonsten scheinen sich die beiden betrachteten Gruppen zu ähneln. Der HVPG und der Lebererkrankungsschweregrad gemessen anhand des Child-Pugh und des MELD Scores unterscheiden sich nicht bei den beiden Gruppen.

Da der Man-Whitney-U-Test mit $p=0,051$ ein grenzwertig nicht statistisch signifikantes Ergebnis geliefert hat und die Korrelationsanalyse des HVPGs mit dem PAPm ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt hat, wurde anschließend zusätzlich eine graphische Darstellung der Daten durchgeführt. Möglicherweise ist dieses knapp nicht statistisch signifikante Ergebnis auf die relativ kleine Patientinnen- und Patientenzahl unserer Studie zurückzuführen. In Abbildung 11 kann man sehen, dass es einen Unterschied, bezüglich des HVPGs im Vergleich der Patientinnen und Patienten mit und ohne pulmonalen Hypertonus gibt. Der HVPG steigt mit steigendem PAPm an. Die Hypothese für dieses Vorkommen wurde oben schon erläutert.

4.4 Ätiologie des pulmonalen Hypertonus

Anhand von weiterer Analysen der Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung konnten wir feststellen, dass nur zwei von den zehn Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus einen pulmonalarteriellen Hypertonus gehabt haben. Diesem liegt als Ursache ein portopulmonaler Hypertonus zugrunde. Zwei weitere Patientinnen und Patienten hatten einen pulmonalen Hypertonus aufgrund des durch die hyperdynamie Zirkulation bedingten erhöhten HZVs. (45) Die anderen sechs Lungenhochdruckspatientinnen und Lungenhochdruckspatienten haben einen postkapillären Hypertonus, vermutlich durch Linksherzschwäche ausgelöst. Diese könnte möglicherweise durch eine zirrhotische Kardiomyopathie bedingt sein (18,78), was allerdings aufgrund fehlender zusätzlicher Daten nicht bestätigt werden kann, da eine andere Ätiologie wie eine koronare Herzkrankheit nicht ausschließbar ist.

4.5 Korrelation des PAPm mit dem PAWP

Die Korrelationsanalyse des PAPm mit dem PAWP ergab eine statistisch signifikante starke Korrelation der beiden Parameter. Gleichzeitig besteht, wie schon bei den anfänglichen Korrelationsanalysen gezeigt werden konnte, ein Zusammenhang zwischen dem HVPG und dem PAWP.

Der Anstieg des PAWP bedingt, durch den Rückstau des Blutes aufgrund der Linksherzschwäche, auch einen Anstieg des PAPm. (46) Dies erklärt für sechs unserer Patientinnen und Patienten die Ursache dieser Korrelation.

4.6 Pulmonaler Hypertonus – Risiko bei Leberzirrhose?

In der Literatur wurde mehrmals ein unerwarteter Herztod nach einer Lebertransplantation oder portocavalen Shunt-Operationen beschrieben. (79,87) Diese Eingriffe führen rasant zu einem starken Anstieg des Vorlast, was bei vorliegender Linksherzschwäche oder zirrhotischer Kardiomyopathie zu einem Lungenödem und Herzversagen führen kann. (79) Eine groß angelegte retrospektive Datenanalyse von 43 Patientinnen und Patienten mit portopulmonalem Hypertonus von Krowka et al. (76) zeigte, dass ein Zusammenhang von Mortalität aufgrund von kardiopulmonalen Komplikationen und der pulmonalen Hämodynamik besteht. Die Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit einem PAPm von über 50 mmHg lag bei 100%. Patientinnen und Patienten mit einem PAPm zwischen 35 und 50 mmHg und einem $PVR \geq 250 \text{ dynscm}^{-5}$ zeigten eine Mortalität von 50%. Bei einem PAPm von unter 35 mmHg lag die Mortalität bei 0%. (76)

Dies unterstreicht die klinische Relevanz unseres Ergebnisses und beleuchtet die Wichtigkeit einer präoperativen Abklärung vor einer Lebertransplantation bezüglich der pulmonalen Hämodynamik mittels Echokardiographie, sowie einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Abklärung der Ätiologie bei gegebenem pulmonalem Hypertonus.

4.7 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie mit 42 Patientinnen und Patienten mit kombiniertem Rechtsherz- und Lebervenenkatheter konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen folgenden hämodynamischen Parametern und Lebererkrankungsschweregradscores besteht:

1. PAPs, PAPm, PAWP und ZVD korrelieren schwach monoton mit dem HVPG
2. Das HZV und der SVR (negativer Korrelationskoeffizient) korrelieren schwach mit dem MELD Score
3. Das Alter korreliert schwach monoton mit dem PVR. Nach Korrektur auf den Child-Pugh und den MELD Score halbiert sich der Korrelationskoeffizient um die Hälfte beziehungsweise um mehr als die Hälfte und ist nicht mehr signifikant.

Die Untersuchung der Rechtsherzkatheterdaten der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose und pulmonalem Hypertonus ergab folgende Ätiologie des Lungenhochdrucks:

2 Patientinnen und Patienten haben einen portopulmonalen Hypertonus

2 Patientinnen und Patienten haben einen pulmonalen Hypertonus bei hyperdynamer Zirkulation

6 Patientinnen und Patienten haben einen postkapillären pulmonalen Hypertonus

Der Man-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patientinnen und Patienten in dieser Studienkohorte mit pulmonalem Hypertonus mit denen ohne ergab folgende statistisch signifikante Ergebnisse:

Die beiden Gruppen unterscheiden sich in PAPs, PAPd, PAPm, PAWP, PVR und dem ZVD. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schwere der Lebererkrankung.

Die Korrelationsanalyse des PAWP mit dem PAPm zeigte einen starken Zusammenhang der beiden Parameter. Dies ist als Ausdruck einer linkskardialen Schwäche bei Anstieg des HVPGs zu deuten.

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit pulmonalem Hypertonus hat einen postkapillären pulmonalen Hypertonus vermutlich bei Linksherzschwäche, womöglich im Rahmen einer zirrhotischen Kardiomyopathie.

Dies unterstreicht den Stellenwert des Rechtsherzkatheters in der Differenzierung unterschiedlicher Phänotypen des pulmonalen Hypertonus beim Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung.

5 Limitation

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse mit den damit verbundenen Einschränkungen. Schlussendlich wurden 42 Probandinnen und Probanden in die Auswertung einbezogen. Aufgrund der kleinen Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann man die Ergebnisse nur als Hinweise deuten. Diese müssen durch größere prospektive Studien noch belegt beziehungsweise widerlegt werden und sollen nur als richtungsweisend für die Planung weiterer Studien angesehen werden. Um die Ergebnisse zu validieren würde sich eine prospektive longitudinale Querschnittsstudie mit festgelegten Patientinnen- und Patientenzahlen eignen. Eine solche Datenerhebung ermöglicht eine gleichmäßige Verteilung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer bezüglich des Geschlechtes, sowie größere Fallzahlen.

Eine weitere Limitation stellt möglicherweise die ungleiche Geschlechtsverteilung dar. Von den 42 Patientinnen und Probanden sind nur ein Drittel (14) Frauen und zwei Drittel (28) Männer. Allerdings sei hier erwähnt, dass diese Studie nur Lebertransplantationskandidatinnen und Lebertransplantationskandidaten einbezieht und die Geschlechtsverteilung unserer Studienpopulation jene dieses speziellen Patientinnen- und Patientenkollektives widerspiegelt.

Das Fehlen von Daten bezüglich des Outcomes nach Lebertransplantation, sowie von Komplikationen während der postoperativen Phase ist eine weitere Limitation. Hier wären Analysen bezüglich des Einflusses eines erhöhten PAPm, sowie PAWPs mit manifestem portalen Hypertonus von besonderem Interesse.

6 Literaturverzeichnis

1. Friedman SL. Liver fibrosis- from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003;38(2):S38-53.
2. Hollenberg SM, Waldman B. The Circulatory System in Liver Disease. *Crit Care Clin.* 2016 Jul;32(3):331–42.
3. Böcker W, Denk H HP. Pathologie. Vol. 5. Urban&Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. 1092 p.
4. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1445–9.
5. Cecilia Miñano, MD, MPH^{a,b} and Guadalupe Garcia-Tsao M. Portal Hypertension. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(3):681–95.
6. J.Fanghänel, F.Petra, F.Anderhuber RN. Waldeyer Anatomie des Menschen. 2009.
7. Philips C. Diagnosing cirrhosis - comprehension in a nut shell. *Int J Surg Med.* 2017;3:1.
8. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743–52.
9. Keikawus A, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R CT. Duale Reihe - Innere Medizin. 1520 p.
10. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2555–63.
11. Kim MY, Baik SK, Lee SS. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Hepatol.* 2010;16(4):347.
12. Carneiro J. Histologie. Springer; 2005. 479 p.
13. Møller S. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15499.
14. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol.* 2007;46(5):927–34.
15. Zimmermann H, Kurzen P, Klossner W, Renner EL, Marti U. Decreased constitutive hepatic nitric oxide synthase expression in secondary biliary fibrosis and its changes after Roux-en-Y choledocho-jejunostomy in the rat. *J Hepatol.* 1996

Oct;25(4):567–73.

16. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: Endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*. 1998 Feb;114(2):344–51.
17. Perri RE, Langer D a, Chatterjee S, Gibbons SJ, Gadgil J, Cao S, et al. Defects in cGMP-PKG pathway contribute to impaired NO-dependent responses in hepatic stellate cells upon activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(3):G535-42.
18. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis. *JClinInvest*. 1953;32(9):1025–33.
19. Al-hamoudi W. Cardiovascular changes in cirrhosis: Pathogenesis and clinical implications. *Saudi J Gastroenterol*. 2010;16(3):145.
20. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):837–42.
21. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxì A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(9):795–802.
22. Pârnu AE, Negrean V, Ple^oca-manea L, Cosma A, Drăghici A, Uifălean A. Nitric Oxide in Patients with Chronic Liver Diseases. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(3):225–30.
23. Houlihan DD, Holt A, Elliot C, Ferguson JW. Review article: Liver transplantation for the pulmonary disorders of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):183–94.
24. Hunt S. Circulating Levels of Vasoactive Intestinal Polypeptide in Liver Disease. *Arch Intern Med*. 1979 Sep 1;139(9):994.
25. 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 Aug;38(2):452–9.
26. Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, Kviety PR, Granger DN. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1984 Nov;247(5 Pt 1):G486-93.
27. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology*. 1994 Nov;20(5):1356–8.

28. Ho HL, Huang HC. Molecular mechanisms of circulatory dysfunction in cirrhotic portal hypertension. *J Chinese Med Assoc.* 2015;78(4):195–203.
29. Yasuko Iwakiri, Ph.D., Vijay Shah DCR. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - Current status and future directions. *J Invest Dermatol.* 2014 Feb;61(4):912–24.
30. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002;51(6):853–9.
31. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2586–94.
32. Ma C, Crippin JS, Chapman WC, Korenblat K, Vachharajani N, Gunter KL, et al. Parenchymal alterations in cirrhotic livers in patients with hepatopulmonary syndrome or portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2013 Jul;19(7):741–50.
33. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2378–87.
34. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, Barberá JA, Cáneva JO, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24(5):861–80.
35. Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(9):539–49.
36. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome. *Chest.* 1994 May;105(5):1528–37.
37. Zhang J, Ling Y, Luo BAO, Tang L, Ryter SW, Stockard CR, et al. Analysis of Pulmonary Heme Oxygenase-1 and Nitric Oxide. *Gastroenterology.* 2003;5085(3):1441–51.
38. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi K a, et al. Role of Nitric Oxide in Hepatopulmonary Syndrome in. *Crit Care Med.* 2001;164:879–85.
39. Tang L, Luo B, Patel RP, Ling Y, Zhang J, Fallon MB. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(6):L1467-72.
40. Saner F, Frühauf N, Schaeffers RF, Lang H, Malagó M, Paul A, et al. Das hepatopulmonale syndrom. *Intensivmed und Notfallmedizin.* 2003;40(8):683–92.
41. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Increased

- pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2003 May 16;38(5):556–63.
42. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J.* 1995;8(11):1883–5.
 43. Sztrymf B, Libert J, Mougeot C, Lebrec D, Mazmanian M HM et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Oct;20(10):1538–44.
 44. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, Fang YH, Toth PT, Zhang HJ, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome: Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(8):1080–91.
 45. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2003;37(1):192–7.
 46. 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. *Eur Respir J.* 2015;37(4):903–75.
 47. Krowka M. Portopulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 23;33(1):17–25.
 48. Gali N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493–537.
 49. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2008;48(1):196–203.
 50. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):835–42.
 51. Surani SR, Mendez Y, Anjum H, Varon J. Pulmonary complications of hepatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):6008–15.
 52. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*

- 2009;6(10):573–82.
53. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258–66.
 54. Pere Gines, Paolo Angeli, Kurtz lenz, Soren Moller, Kevin Moore, Richard Moreau, Carlo Merkel GG-T. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites , spontaneous bacterial peritonitis , and hepatorenal syndrome in cirrhosis Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol*. 2010;53(May):397–417.
 55. Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrech D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. 2004;24(5):457–64.
 56. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):1968–76.
 57. Gatta A, Sacerdoti D, Merkel C, Milani L, Battaglia G, Zuin R. Effects of nadolol treatment on renal and hepatic hemodynamics and function in cirrhotic patients with portal hypertension. *Am Heart J*. 1984;108(4 PART 2):1167–72.
 58. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol*. 2012;56(5):1171–80.
 59. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886–93.
 60. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: Current evidence and expectations. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):213–28.
 61. Verrill C, Markham H, Templeton A, Carr NJ, Sheron N. Alcohol-related cirrhosis - Early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction*. 2009;104(5):768–74.
 62. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Jeong PH, Suk KT, Jang YO, et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin-blocking agent, on compensated alcoholic liver fibrosis - A randomized open-label controlled study. *Liver Int*. 2012;32(6):977–87.
 63. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: Results of the Fatty Liver Improvement by Rosiglitazone Therapy (FLIRT 2) extension trial.

- Hepatology. 2010;51(2):445–53.
64. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar;385(9972):956–65.
 65. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2004;40(4):646–52.
 66. Coprechot C, Carrat F, Bonnand A, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32(6):1196–9.
 67. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. Diagnostik und therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Kardiologie*. 2010;4(3):189–207.
 68. Lebrec D. Hepatic Vein Catheterization. In: Portal Hypertension. Tokyo: Springer Japan; 1991. p. 117–25.
 69. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: An evolution from child to MELD. *Hepatology*. 2001;33(2):473.
 70. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology*. 1981;1(6):673–6.
 71. Foundation EI. MELD - Eurotransplant [Internet]. Available from: https://eurotransplant.org/cms/index.php?page=public_meld
 72. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 2004;188(5):580–3.
 73. Ohira H, editor. *The Liver in Systemic Diseases*. Tokyo: Springer Japan; 2016.
 74. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6. Springer, editor. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. (Springer-Lehrbuch).
 75. Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A, Gadano A, Soupison T, Valla D, et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: Relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol*. 1997;27(3):492–5.
 76. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom R a. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*.

- 2000;6(4):443–50.
77. Taddei TH, Strazzabosco M. Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG), Serum Sodium (SNa), and Model of End-stage Liver Disease Score (MELD). *J Clin Gastroenterol.* 2007 Aug;41(7):641–3.
 78. Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007;27(4):498–506.
 79. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(4):526–38.
 80. Lang SSF. *Taschenatlas Pathophysiologie.* Verlag T, editor. 2013. 428 p.
 81. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1021–7.
 82. Henriksen JH, Moller S. Liver cirrhosis and arterial hypertension. *World J Gastroenterol.* 2006;12(5):678–85.
 83. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2015;28(1):31–40.
 84. Ramsay M a, Simpson BR, Nguyen a T, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg.* 1997;3(5):494–500.
 85. Davidson WR, Fee EC. Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990 Jun;65(22):1454–8.
 86. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888–94.
 87. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transplant.* 2000 Jul;6(S1):S44–52.