

Diplomarbeit

**Pulmonale Belastungshämodynamik
bei PatientInnen mit Leberzirrhose**

eingereicht von

Alexander Heinrich Altekruse

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

klinischen Abteilung für Pulmonologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Gabor Kovacs

und

Dr. med. univ. Dr. scient. med. Philipp Douschan

Graz, den 04.11.2021

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, den 04.11.2021

Alexander Altekruse eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei Univ.-Prof. Dr.med. Horst Olschewski, dem Leiter der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz bedanken. Ich habe Sie als Chefarzt erlebt, der durch Erfahrung Ruhe und Sicherheit ausstrahlt.

Ebenso danke ich Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gabor Kovacs. Ungeachtet des Aufwandes haben Sie sich selbstverständlich dazu bereit erklärt diese Arbeit als Hauptbetreuer zu begleiten. Vielen Dank für Ihr Vertrauen und Ihre Expertise, die in diese Arbeit mit einfließen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr.med.univ. Dr.scient.med. Philipp Douschan bedanken. Ohne Zweifel hast du mir dieses Thema, welches auf deiner Vorarbeit basiert, anvertraut. Du hast mir das wissenschaftliche Arbeiten vorgelebt. Wenn ich den Faden verloren hatte, warst du stets mit einer Engelsgeduld zur Stelle und hast mir wieder auf den richtigen Weg geholfen. Dank dir habe ich bereits mein erstes Abstract bei einem internationalen Kongress vorgestellt.

Ein herzliches Dankeschön richtet sich auch an Dr.med.univ. Teresa Sassmann. Auch deine Hilfe hat mir sehr auf die Beine geholfen. Du warst bereits ein etabliertes Team-Mitglied und hast mich, ohne zu zögern von deiner Erfahrung profitieren lassen. Vielen Dank und alles Gute für deine weitere Karriere.

Weiter bedanke ich mich bei Mag.Phil. Dr.Phil. Daniela Kleinscheck für die organisatorische Hilfe, bei Sen.Scientist Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.rer.nat. Alexander Avian für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen sowie bei Dr.med.univ. Katarina Zeder für die Bereitstellung von Bildmaterial.

Ausgesprochen dankbar bin ich meiner Familie und meinen Freunden. Meinem Vater und meiner Mutter, die mir immer den Rücken gestärkt haben. Ihr habt mir nicht nur das Medizinstudium, sondern auch all meine Verrücktheiten ermöglicht – all meine Fehler verziehen. Meinem Bruder, auf den ich mich verlassen kann und der mir ein Vorbild von Disziplin und Kultur geworden ist. Ich danke von Herzen all meinen Freunden und ganz besonders euch, Lars, Joel und Vino. Dank euch habe ich nie den Mut verloren.

Ich danke euch allen!

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung	x
Abstract.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Die Leberzirrhose	2
1.2 Die portopulmonale Hypertonie	4
1.2.1 Geschichte	4
1.2.2 Definition.....	5
1.2.3 Epidemiologie.....	5
1.2.4 Pathologie	6
1.2.5 Pathogenese	6
1.2.6 Klinik.....	10
1.2.7 Diagnostik.....	11
1.3 Die pulmonale Belastungshypertonie.....	12
1.3.1 Definition.....	13
1.3.2 Klinik.....	13
2 Methoden.....	14
2.1 Die Primärstudie.....	14
2.1.1 Einschlusskriterien der Primärstudie	14
2.1.2 Ausschlusskriterien der Primärstudie	14
2.2 Methoden der Diplomarbeit.....	15
2.2.1 Einschlusskriterien der Diplomarbeit	15
2.2.2 Labordiagnostik und Blutgasanalyse.....	15

2.2.3	NYHA-Klassifikation	16
2.2.4	Evaluierung der Leberzirrhose	16
2.2.5	Lungenfunktionsdiagnostik	18
2.2.6	Kardiopulmonale Leistung	19
2.2.7	Echokardiografie	22
2.2.8	Belastungsechokardiografie.....	23
2.2.9	Votum der Ethikkommission.....	25
2.2.10	Statistische Auswertung	25
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Die PatientInnen	26
3.1.1	Lungenfunktion und Belastungsdyspnoe.....	28
3.1.2	Herzfunktion in Ruhe	29
3.1.3	Kardiopulmonale Belastbarkeit	32
3.2	Die pulmonale Belastungshämodynamik	34
3.2.1	Pulmonale Belastungshämodynamik vs. kardiopulmonale Leistung.....	39
3.2.2	Pulmonale Belastungshämodynamik vs. Schwere der Leberzirrhose.....	41
4	Diskussion	43
4.1	Prävalenz der pathologischen pulmonalen Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung bei PatientInnen mit Leberzirrhose.....	43
4.1.1	Bei Belastung – Prävalenz der EPH:	44
4.2	Einfluss der Leberzirrhose auf die pulmonale Hämodynamik	45
4.3	Einschränkung der kardiopulmonalen Leistung	46
4.3.1	Ausblick in potenzielle Ursachen: Das Frailty-Syndrom.....	47
4.4	Limitierungen	48
5	Konklusion	49
6	Literaturverzeichnis	50
7	Anhang	58

Glossar und Abkürzungen

6MWT	6-Minuten-Gehtest
AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
BASH	Kombinierte Steatohepatitis
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body mass index (kg/m ²)
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor type 2
BORG	Bewertung der Atemnot nach Gunnar Borg
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
CP	Child-Pugh-Klasse bzw. -Score
CPET	kardiopulmonaler Belastungstest
CRP	C-reaktives Protein
CW	Continuous Wave
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
DLCO _c SB	hämoglobinkorrigierte single breath DLCO
DLCO _c VA	Alveolarvolumen- und hämoglobinkorrigierte DLCO
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EKG	Elektrokardiogramm
EPH	belastungs-induzierte pulmonale Hypertonie
ESLD	end-stage-liver-disease / Lebererkrankung im Endstadium
ET-1	Endothelin-1
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobin (g/dL)
HCS	hyperdynamic circulatory syndrome
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
HPS	hepatopulmonales Syndrom
HVPG	hepatovenöser Druckgradient
HZV	Herzzeitvolumen
I	Strömung
IL	Interleukin
INF	Interferon
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KOF	Körperoberfläche

LKH	Landeskrankenhaus
ln	natürlicher Logarithmus
LTx	Lebertransplantation
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MELD	model for end-stage liver disease
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
n.s.	nicht signifikant
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
p-Wert	Signifikanzwert
P	Druck
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PBC	primär biliäre Cholangitis
PCH	pulmonal-kapilläre Hämangiomatose
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
peak AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bei maximaler Belastung
peak BE	Base Excess bei maximaler Belastung
peak HR	Herzfrequenz bei maximaler Belastung
peak pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck bei maximaler Belastung
peak pO ₂	Sauerstoffpartialdruck bei maximaler Belastung
peak sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck bei maximaler Belastung
peak VO ₂	Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung
pH	potentia Hydrogenii / Potential des Wasserstoffs
PH	pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PoPH	portopulmonale Hypertonie
PortHT	portale Hypertonie
PulmAccT	rechtsventrikuläre Beschleunigungszeit in der Systole
PulmET	rechtsventrikuläre Gesamtzeit in der Systole
PVOD	pulmonal-venöse Verschlusskrankheit
PVD	pulmonary vascular disease / pulmonale Gefäßerkrankung
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
PW	pulsed wave
r	Radius
R	(Perfusions-)Widerstand
RAP	rechtsatrialer Druck
RHC	Rechtsherzkatheteruntersuchung
r _{spearman} / r _s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
RV	Rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
S	Serum

S ₂ -Rez.	Serotonin-Rezeptor 2
SD	Standardabweichung
sO ₂	Sauerstoffsättigung
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
TAPSE	maximaler Ausschlag des Trikuspidalklappenrings
TIPS	transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TLC	totale Lungenkapazität
TNF	Tumornekrosefaktor
TPR	total pulmonary resistance
TRV	trikuspidale Rückflussgeschwindigkeit
TTE	transthorakale Echokardiografie
TTE _{exercise}	Belastungsechokardiografie
TXA	Thromboxan-A ₂
VCI	Vena cava inferior
V _D	Totraumventilation
VEGF	vascular endothelial growth factor / vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VO ₂ Max	maximale Sauerstoffaufnahme
VP	Vena porta
V _T	Tidalvolumen
VTI	velocity time integral
WU	wood unit
ZVD	zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 - Histologische Darstellung pulmonaler Gefäße</i>	7
<i>Abbildung 2 - Messung der TRV: 4-Kammerblick mit CW-Doppler</i>	24
<i>Abbildung 3 - Messung der TAPSE: 4-Kammerblick mit M-Mode</i>	24
<i>Abbildung 4 - Messung des HZV: 5-Kammerblick mit PW-Doppler</i>	24
<i>Abbildung 5 - Ursache der Leberzirrhose</i>	27
<i>Abbildung 6 - Verteilung der Child-Pugh-Klassen</i>	27
<i>Abbildung 7 - rechtsventrikuläre Funktion - sPAP in Ruhe</i>	29
<i>Abbildung 8 - rechtsventrikuläre Funktion - Herzzeitvolumen in Ruhe</i>	30
<i>Abbildung 9 - rechtsventrikuläre Funktion - TAPSE in Ruhe</i>	30
<i>Abbildung 10 - rechtsventrikuläre Funktion - PulmAccT in Ruhe</i>	31
<i>Abbildung 11 - rechtsventrikuläre Funktion - PulmET in Ruhe</i>	31
<i>Abbildung 12 - Beurteilung der Atemnot vor und nach absolvieren des 6MWT</i>	32
<i>Abbildung 13 - Maximale O₂-Aufnahme in Relation zum Sollwert</i>	33
<i>Abbildung 14 - 6-Minuten-Gehtest</i>	33
<i>Abbildung 15 - Die pulmonalen Druckverhältnisse in Ruhe und unter Belastung</i>	34
<i>Abbildung 16 - Die Abhängigkeit pulmonaler Druckverhältnisse vom Herzzeitvolumen</i> ...	35
<i>Abbildung 17 - Hämodynamischen Parameter mit Bezug auf Referenzwerte der EPH</i>	35
<i>Abbildung 18 - Trennung der Kohorte in zwei Gruppen</i>	37
<i>Abbildung 19 - Verteilung der CP-Klassen abhängig vom sPAP unter Belastung</i>	37
<i>Abbildung 20 - peakVO₂ in der getrennten Kohorte</i>	39
<i>Abbildung 21 - 6MWT in der getrennten Kohorte</i>	39
<i>Abbildung 22 - kardiopulmonale Leistung vs Schweregrad der Leberzirrhose</i>	40
<i>Abbildung 23 - Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose - sPAP bei 50 Watt</i>	41
<i>Abbildung 24 - Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose - sPAP maximal</i>	42
<i>Abbildung 25 - Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose - mPAP-CO-Slope</i>	42

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 - Klassifikation der verschiedenen Formen von pulmonaler Hypertonie</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 2 - Unterschiedliche hämodynamischen Typen bei pulmonaler Hypertonie.....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 3 - Stadien der NYHA-Klassifikation.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 4 - Berechnung des CP-Scores</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 5 - Einordnung in CP-Gruppen.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 6 - Dokumentation der subjektiven Atemnot mit der modifizierten BORG-Skala..</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 7 - Basischarakteristika, Schwere der Leberzirrhose und Laborwerte</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 8 - NYHA-Klassifikation und Rauchverhalten.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 9 - Auswertung der kapillären Blutgasanalyse und Lungenfunktion in Ruhe</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 10 - Echokardiografie in Ruhe - rechtsventrikuläre Funktion</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 11 - kardiopulmonale Belastbarkeit</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 12 - kapilläre Blutgasanalyse vor und nach der Spiroergometrie</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 13 - Ausgewählte hämodynamische Parameter in Ruhe und bei Belastung</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 14 - Trennung der Kohorte anhand des TPR</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 15 - Trennung der Kohorte anhand des mPAP-CO-Slope</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 16 - Charakteristika der LeberzirrhotikerInnen in der getrennten Kohorte</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 17 - Korrelation – Hämodynamik/RV-Funktion vs kardiopulmonale Leistung</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 18 - Korrelation - Schwere der Leberzirrhose vs kardiopulmonale Leistung.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 19 - Korrelation - Parameter der Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose ..</i>	<i>41</i>

Zusammenfassung

Einleitung: PatientInnen mit Leberzirrhose oder portaler Hypertonie können unterschiedliche systemische Komplikationen entwickeln. Darunter findet sich auch die portopulmonale Hypertonie. Störungen der pulmonalen Hämodynamik unter körperlicher Belastung werden mittlerweile als Vorläufer zur pulmonal-arteriellen Hypertonie angesehen. Diese präsentieren sich typischerweise mit reduzierter körperlicher Belastbarkeit. Unser Ziel war es die pulmonale Belastungshämodynamik bei PatientInnen mit Leberzirrhose unterschiedlicher Schweregrade zu untersuchen.

Methoden: Die PatientInnen wurden in einer Primärstudie von 2012 bis 2016 an der Medizinischen Universität Graz rekrutiert. Jene mit Leberzirrhose, die bei unklarer Atemnot eine Belastungsechokardiografie (TTE_{exercise}) erhielten und keine relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen hatten, wurden in dieser Studie analysiert. Bei allen wurden kardiopulmonale Belastungstests (CPET), 6-Minuten Gehstreckentest (6MWT) und Lungenfunktionstests sowie Blutgas- und laborchemische Analysen durchgeführt.

Ergebnisse: 73 PatientInnen mit TTE_{exercise} (Alter: 56 ± 10 , 74% männlich, systolischer pulmonal-arterieller Druck in Ruhe (Ruhe-sPAP): 26 mmHg (23 - 30)) wurden analysiert. 41% wurden der Child-Pugh-Klasse A (CP A) zugeordnet, 47% der CP B and 12% der CP C. N = 15 PatientInnen erreichten einen maximalen sPAP > 50mmHg. Es konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen CP-Score und Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung peakVO₂ ($r_{\text{spearman}} = -0.403$, $p = 0.01$) sowie 6MWT ($r_{\text{spearman}} = -0.309$, $p < 0.001$) gezeigt werden. Der sPAP bei maximaler Belastung korrelierte weder mit dem Schweregrad der Leberzirrhose noch mit kardiopulmonalen Belastungsparametern, aber mit dem Ruhe-sPAP ($r_{\text{spearman}} = 0.451$, $p < 0.001$). Bei n = 37 PatientInnen konnte das Verhältnis von mPAP zu cardiac output (mPAP/CO-Slope) in den Analysen miterfasst werden. Dieser korrelierte allerdings weder mit dem Schweregrad der Leberzirrhose noch mit kardiopulmonalen Belastungsparametern.

Schlussfolgerungen: Die körperliche Belastbarkeit ist bei PatientInnen mit Leberzirrhose signifikant eingeschränkt. Dies hängt mit dem Schweregrad der Leberzirrhose zusammen. Ein Einfluss der pulmonalen Belastungshämodynamik konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden.

Abstract

Introduction: Patients with liver cirrhosis and portal hypertension may suffer from a diverse spectrum of systemic complications such as portopulmonary hypertension. Compromised pulmonary hemodynamics during physical activity is thought to be a precursor to pulmonary arterial hypertension. These patients typically present with poor exercise tolerance. So far, pulmonary exercise hemodynamics have not been systematically studied in this subset of patients. We aimed to analyse pulmonary hemodynamics during exercise in patients with liver cirrhosis of varying severity.

Methods: The patients were recruited in a primary study between 2012 and 2016 at the Medical University of Graz. Those with liver cirrhosis undergoing exercise echocardiography (TTE_{exercise}) due to unexplained dyspnoea and without relevant cardiopulmonary comorbidities were analysed. All patients additionally underwent cardiopulmonary exercise testing (CPET), 6-minute-walking-test (6MWT) and lung-function-test. Blood-gas-analysis and laboratory values were taken as well. Parametric and non-parametric correlations were performed.

Results: 73 patients with TTE_{exercise} (age: 56 ± 10 , 74% male, systolic pulmonary arterial pressure while resting (resting sPAP): 26 mmHg (23 - 30)) were analysed. 41% were classified as Child-Pugh A (CP A), 47% as CP B and 12% as CP C. N = 15 patients had a peak sPAP > 50mmHg. There was a significant negative correlation between CP-Score and maximal oxygen uptake (peakVO₂; $r_{\text{spearman}} = -0.403$, $p = 0.01$) and 6MWT ($r_{\text{spearman}} = -0.309$, $p < 0.001$). SPAP at peak exercise was not correlated with the severity of liver cirrhosis nor with parameter of exercise capacity, but with resting sPAP ($r_{\text{spearman}} = 0.451$, $p < 0.001$). In n = 37 patients the relation between mPAP and cardiac output (mPAP/CO-slope) could be calculated from echocardiography. MPAP/CO-slopes were not correlated with the severity of liver cirrhosis nor with parameter of exercise capacity.

Conclusion: Exercise performance is significantly impaired in patients with chronic liver disease. This is associated with the severity of liver cirrhosis. Pulmonary hemodynamics during exercise analysed by echocardiography were not correlated with severity of liver cirrhosis or exercise capacity.

1 Einleitung

Die portale Hypertonie (PortHT) spielt die entscheidende Rolle in der Entwicklung von Komplikationen bei PatientInnen mit chronischer Lebererkrankung. Sie ist definiert durch einen erhöhten hepatovenösen Druckgradienten (HVPG), also dem Druckunterschied zwischen Vena porta (VP) und Vena cava inferior (VCI) [1]. Eine PortHT kann prä-, intra- und posthepatischer Genese sein. Häufige Ursachen sind Leberzirrhose, v.a. in westlichen Ländern, oder Schistosomiasis, v.a. in (sub-)tropischen Ländern – beides sind intrahepatische Störungen [2]. In der Folge kann es zu Komplikationen in verschiedenen Organsystemen kommen [3]. Eine PortHT kann zu unterschiedlichen pulmonalen Störungen führen. Pleuraergüsse und Aszites können die Atemmechanik stören. Malnutrition führt zur Störung des Immunsystems, wodurch es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit des Respirationstraktes kommt. Auch die pulmonale Zirkulation kann beeinträchtigt sein. Dies ist sowohl beim hepatopulmonalen Syndrom (HPS), als auch bei der portopulmonalen Hypertonie (PoPH) der Fall. Während das HPS v.a. durch Vasodilatation und Shuntbildung gekennzeichnet ist, kommt es bei der PoPH durch Vasokonstriktion und „vascular remodeling“ zur präkapillären Druckerhöhung im Lungenkreislauf [3,4].

Die präkapilläre Druckerhöhung durch Engstellung der Lungenarterien, also die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), ist definiert durch einen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) von 25 mmHg oder mehr und einem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von 3 Wood Units (WU) oder mehr. Dabei liegt der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAWP) mit 15 mmHg oder weniger im Normbereich [5]. Ein solcher Lungenhochdruck besteht bereits in Ruhe. In der Frühphase der Erkrankung kann dieser noch maskiert sein, während bereits eine Tendenz zu pathologischen Drücken unter Belastung feststellbar ist [6]. Diesbezüglich folgt der Vorschlag einer Definition. Wenn die Strömungsverhältnisse des Lungenkreislaufes in Ruhe noch im Normbereich liegen, unter Belastung aber ein mPAP von mehr als 30 mmHg und eine TPR von mehr als 3 WU gemessen wird, so spricht man von belastungs-pulmonaler Hypertonie (EPH). Ebenso kann das Verhältnis von mPAP zu Herzzeitvolumen (CO) aussagekräftig sein, wenn man Ruhe- und Belastungswerte vergleicht [7,8].

Eine PAH, die zum Beispiel bei Leberzirrhose auftreten kann, äußert sich in der Regel durch Symptome wie Atemnot, Schwindel und rasche Ermüdung [9]. Häufigkeit und klinische Bedeutung hämodynamischer Veränderungen unter Belastung sind bei LeberzirrhoseInnen noch nicht geklärt. Daher sollen in dieser Arbeit die Zusammenhänge zwischen Schweregrad der Leberzirrhose, pulmonaler Belastungshämodynamik, kardiopulmonaler Leistung und demografischen Variablen untersucht werden. Zu diesem Zweck wird ein Kollektiv von LeberzirrhoseInnen, welches am LKH-Univ. Klinikum Graz rekrutiert wurde, retrospektiv ausgewertet.

1.1 Die Leberzirrhose

Zur Entwicklung einer PortHT bei Leberzirrhose tragen unterschiedliche Komponenten bei. Zum einen kommt es zu strukturellen Störungen der Leber. Zum anderen kommt es zu dynamischen Störungen der intrahepatischen, intraabdominellen und systemischen Zirkulation [10]. Die strukturelle Störung der Leber entsteht durch Schädigung der Hepatozyten was zu einem reaktiven Umbau der intrazellulären Matrix mit vermehrt fibrillärem Kollagen führt. Chronische Lebererkrankungen mit anhaltender Reizung der Leberzellen führen so, durch brückenbildende Fibrose mit nodulärer Regeneration, letzten Endes zur Leberzirrhose, dem Endstadium dieser Gruppe von Erkrankungen (ESLD) [3]. Die dynamischen Störungen entstehen durch Dysfunktion der Kontraktilität von glatten Muskelzellen sowie einem Ungleichgewicht von vasokonstriktiv- und dilatativ wirkenden Hormonen und Mediatoren. Intra- und extrahepatische pathogenetische Mechanismen arbeiten dabei entgegengesetzt [10]. Intrahepatische endotheliale Zellen wechseln zu einem vasokonstriktorisches Phänotyp. Sie produzieren vermehrt vasokonstriktorisches Hormone, wie zum Beispiel Endothelin, und reagieren auch verstärkt auf solche. Die Hemmung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) und erhöhter NO-Abbau durch gesteigerten oxidativen Stress reduzieren die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), sodass simultan die vasodilatatorische Wirkung geschwächt ist [11–15]. Extrahepatische Mechanismen zeigen ein gegenteiliges Verhalten. Im Splanchnikusgebiet kommt es durch vermehrtes Aufkommen von NO und anderen Hormonen zur Vasodilatation. Die dadurch hervorgerufene Hyperämie in diesem Gebiet wird durch eine VEGF-gestützte Gefäßneubildung zusätzlich unterstützt. Systemisch wird in endothelialen Zellen der RhoA/Rho-Kinase-Pathway unterdrückt, der wiederum intrahepatisch aktiviert ist. Dadurch

ist die systemische Reaktion auf vasokonstriktorische Hormone reduziert. Diese Faktoren führen zum sogenannten hyperdynamen Syndrom. Es kommt zu einem Blutdruckabfall und konsekutiv müssen Plasmavolumen und CO erhöht werden. In diesem sich selbst verstärkenden Kreislauf steigt die Perfusion im Splanchnikusgebiet immer weiter an [16,17]. Die intrahepatischen Störungen erhöhen also den Perfusionswiderstand (R) durch die Leber. Die extrahepatischen Störungen erhöhen die Strömung (I), welche die Leber anflutet. Laut Ohm'schen Gesetz ($P = R * I$) muss der auf die portalen Gefäßwände wirkende Druck (P) ebenso steigen und damit auch der hepatovenöse Druckgradient (HVPG). Dieser liegt ab 6 mmHg oder höher über der Norm. Ein HVPG von 6 – 9 mmHg wird als präklinischer PortHT und ab 10 mmHg oder höher als signifikante PortHT bezeichnet [1,3]. Nun ist in Folge der Leberzirrhose eine manifeste portale Hypertension entstanden und es kommt zu einem Übergriff der Erkrankung auf die Zirkulation und andere Organe. Es drohen zahlreiche Komplikationen und die Prognose verschlechtert sich mit dem HVPG [1–3]. Der erhöhte Druck im portalen Gefäßsystem führt zur Wiedereröffnung von Kollateralkreisläufen, welche das Blut unter Umgehung der Leber zum Herzen zurückführen. Sind die Kapazitäten dieser Gefäße erschöpft kommt es je nach Lokalisation zur Ausbildung von zum Beispiel Ösophagusvarizen, Fundusvarizen oder Hämorrhoiden. Organsystem-betreffende Komplikationen sind unter anderen die zirrhotische Kardiomyopathie, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie sowie HPS und PoPH [2–4,18–20].

1.2 Die portopulmonale Hypertonie

1.2.1 Geschichte

Die Koexistenz von portaler und pulmonaler Hypertonie wurde erstmals 1951 durch Mantz und Craige beschrieben. Sie konnten in ihrem Fall einen portocavalen Shunt nachweisen, der rezidivierend zu pulmonalen Thromboembolien geführt hat. Aufgrund der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten sollte dies vorerst von akademischem Interesse sein [21,22]. Mit den Jahren 1956 und 1958 folgten zwei weitere Berichte, welche eine Assoziation zwischen Lungengefäßerkrankung und portaler Hypertonie herstellten [23,24]. Daraufhin untersuchte Naeye, der sich mit der Ursachenforschung der PAH beschäftigte, 1960 sechs weitere Fälle, um diesen Zusammenhang zu bestätigen. In allen Fällen konnten sowohl portale als auch pulmonale Hypertonie nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte er zeigen, dass die Lungen von zahlreichen Mikroembolien durchsetzt waren, neben der Leberzirrhose jedoch keine weitere Ursache dafür gefunden werden konnte. So unterstützte er seine Hypothese, dass zwischen beiden Formen der Hypertonie ein kausaler Zusammenhang besteht [25]. Dies konnte 1983 in einer groß angelegten Studie, welche über 17000 Obduktionen umfasste, bestätigt werden [26]. Naeye war auch bekannt, dass das portale Gefäßsystem höhere Konzentrationen an thromboaktiven Stoffen toleriert als der systemische Kreislauf. So formulierte er bereits die Vermutung, dass diese Stoffe die Lunge erreichen und zur Thrombozytenaggregation führen können, wenn sie im portalen Gefäßsystem vorhanden sind und über Kollateralkreisläufe umgeleitet werden [25]. Nachdem 1967 die erste Lebertransplantation (LTx) am Menschen erfolgreich durchgeführt wurde wuchs das Interesse die irreversiblen Komplikationen der Leberzirrhose zu behandeln, um die PatientInnen auf die Operation vorzubereiten [22,27]. Im Zuge dessen wurde festgestellt, dass das Vorliegen einer schweren PoPH mit einer erhöhten perioperativen Mortalität assoziiert ist [28].

1.2.2 Definition

Pulmonale Hypertonien werden in fünf Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1) [29]. Die PoPH ist definiert als das gleichzeitige Auftreten von PortHT, bei PatientInnen mit oder ohne ESLD, und PAH. Da es zu direkten Strukturveränderungen der Lungenarterien kommt ordnet sie sich in Gruppe 1 ein, die Gruppe der pulmonal-arteriellen Hypertonien (PAH).

Gruppe	Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie
1	Pulmonal-Arterielle Hypertonie
	Idiopathische PAH
	Hereditäre PAH
	Drogen-/Toxininduzierte PAH
	PAH als Komplikation von zum Beispiel portaler Hypertonie (PoPH)
	PAH als Reaktion auf Kalzium-Kanal-Blocker
	PAH bei PVOD/PCH
	Persistierende PH beim Neugeborenen-Syndrom
2	PH bei Erkrankung des linken Herzens
3	PH bei Erkrankung der Lunge oder Hypoxie
4	PH bei pulmonal-arterieller Obstruktion
5	PH unklarer/multifaktorieller Genese

Tabelle 1 - Klassifikation der verschiedenen Formen von pulmonaler Hypertonie mit differenzierter Betrachtung von Ursachen der pulmonal-arteriellen Hypertonie; PVOD - pulmonary veno-occlusive disease; PCH - pulmonary capillary haemangiomas [29]

Andere Ursachen einer PAH wie zum Beispiel hereditäre PAH, kongenitale Herzerkrankung, Drogen-/Toxinassoziiert, Kollagenosen und HIV-Infektion müssen für die Diagnose einer PoPH ausgeschlossen worden sein [29–32]. Durch die strukturellen Veränderungen der Arterien kommt es zu einer Erhöhung des PVR, während der PAWP unter 15 mmHg und damit normal bleibt. Der mPAP liegt bei 25 mmHg oder mehr [5].

1.2.3 Epidemiologie

McDonnell et al., welche den Zusammenhang von PortHT und PoPH 1983 untersuchten (vgl. Geschichte), erhoben eine Prävalenz der PoPH von 0,73% anhand von Obduktionen und 0,61% anhand von klinischen Untersuchungen in Kohorten von LeberzirrhotikerInnen. Die Prävalenz der PAH in der Gesamtbevölkerung wurde hier auf 0,13% geschätzt [26]. In weiteren Studien ist die geschätzte Prävalenz stark abhängig von der untersuchten Kohorte und den Diagnosekriterien. Sie schwankt von 2-16% und ist niedriger, wenn die PatientInnen unabhängig von Symptomatik und Schwere der Erkrankung eingeschlossen werden sowie höher in Kohorten, die aus KandidatInnen für eine Lebertransplantation bestanden haben [28,33–38]. Weder die Schwere der ESLD oder PortHT noch die Ausprägung der

Zirkulation (CO, Perfusion im Splanchnikusgebiet) konnten mit diesen Verteilungsmustern in Verbindung gebracht werden. Es wird vermutet, dass die Dauer, mit der der portale Hypertonus besteht, entscheidend sein könnte [35]. Weitere Faktoren, wie Geschlecht und Ursache der ESLD wurden untersucht, konnten aber nicht über mehrere Studien hinweg als prädisponierend bestätigt werden oder wurden verworfen [34,39,40].

1.2.4 Pathologie

Bei der pulmonalen Gefäßerkrankung (PVD) sind diverse pathologische Veränderungen präsent. Betroffen sind arterielle, kapilläre und venöse Gefäße des Lungenkreislaufes, aber auch Bronchialarterien des systemischen Kreislaufes [41]. Große Pulmonalarterien vom elastischen Typ werden rigider. Bei kleinen Pulmonalarterien vom muskulären Typ kommt es zu Mediahypertrophie, Intima- und Adventitiafibrose, sowie thrombotischen und komplexen Läsionen [30,41]. Komplexe Läsionen sind wechselhaft zwiebelschalenartig, plexiform oder dilatativ ausgeprägt. Gegenstand der Forschung ist die Shunt-Hypothese. Laut dieser sind Bronchialarterien des systemischen Kreislaufs und Vasa vasorum an den komplexen Läsionen beteiligt [42]. Häufig kommt es selbst dann zu einer Umstrukturierung von venösen Gefäßen, wenn der primäre Pathomechanismus augenscheinlich nur den arteriellen Schenkel betrifft, wie zum Beispiel bei Thromboembolie [41,43,44].

1.2.5 Pathogenese

In den Bemühungen einen Zusammenhang zu zeigen, der von einer PortHT zur PoPH führt, sind verschiedene Modelle vorgeschlagen worden [45]. Dazu gehören: (1) Ungleichgewicht vasokonstriktiver- und dilatativer Mediatoren, (2) Thromboembolie aus dem portalen Gefäßsystem, (3) hyperdynamische Zirkulation, (4) Inflammation und (5) genetische Prädisposition. Allerdings liegen bis heute keine Tiermodelle zur PoPH vor.

(1) Ungleichgewicht vasokonstriktiver- und dilatativer Mediatoren

Hier sollen v.a. Serotonin, Thromboxan-A₂ (TXA) und Endothelin-1 (ET-1) beleuchtet werden [38,45,46]. Unterschiedliche Umstände führen dazu, dass ihre Konzentration in der Lunge erhöht ist. Die Produktion in Leber, Gastrointestinaltrakt (GIT) und Milz ist erhöht

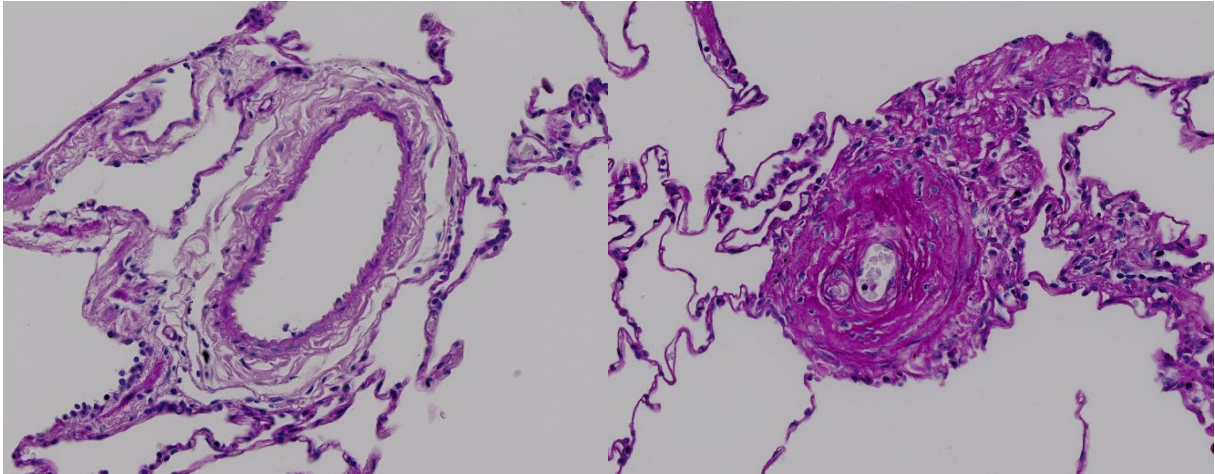


Abbildung 1 - Histologische Darstellung pulmonaler GefäÙe

links: normaler Zustand; rechts: pathologische Veränderung im Sinne einer PAH (Vgl. Pathologie); (Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Dr.med.univ. Zeder, Katarina Eleonora, LKH-Univ. Klinikum Graz, Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengefäßforschung)

sowie eine erhöhte Produktion in der Lunge selbst vermutet wird [46–49]. Sie akkumulieren im portalen Gefäßsystem und erreichen die Lunge über Kollateralkreisläufe [30,45,47]. Durch Endotheldysfunktion ist der Abbau gestört [50,51]. Es kommt vor Ort, in der Lunge, vermehrt zur Thrombozytenaggregation mit Freisetzung von Vasokonstriktoren (siehe Abbildung 1) [30,45]. Im Fall von Serotonin konnte gezeigt werden, dass mehrere dieser Mechanismen gemeinsam wirken. Auch unter normalen Umständen wird es in GIT und Lunge freigesetzt. Physiologisch würde aber durch den lokalen Metabolismus, der hier gestört ist, eine Balance gehalten werden. Serotonin aus dem GIT erreicht die Leber nun nicht mehr, da es diese über Kollateralkreisläufe umgeht. Zusätzlich kommt es zu einer Hemmung der Amin-Oxidase-Enzyme, sodass das Serotonin in den Lungenarterien nicht effizient abgebaut werden kann. Aufgrund der hyperdynamen Zirkulation (vgl. (3)) entstehen im Endothel zunehmend Schäden. Bei der konsekutiven Thrombozytenaggregation wird zusätzliches Serotonin frei. Da sich in den Lungenarterien S₂-Rezeptoren befinden wirkt das Serotonin hier vasokonstriktorisch, hypertroph, mitogen und hyperplastisch. Dadurch kommt es bei chronisch erhöhtem Serotonin-Spiegel zu irreversiblen Schäden (vgl. Pathologie), welche den PVR erhöhen [30,45,50–53]. Für TXA konnte gezeigt werden, dass dessen Synthese-Pfad in Kupffer-Zellen bei chronischen Lebererkrankungen stimuliert ist. Anhand eines Fallberichtes wurde deutlich, dass eine PoPH ein TXA-abhängiges Verhalten haben kann. Unter der Therapie mit einem Thromboxan-Synthese-Inhibitor sank dabei der pulmonal-arterielle Druck und die subjektiv empfundene Luftnot nahm ab [46,54,55]. Auch ET-1 wird vermehrt in Leber, GIT und Milz

gebildet. Dessen Spiegel korreliert mit der Schwere der Grunderkrankung und ist insbesondere bei PatientInnen mit chronisch-refraktärem Aszites höher [38,48,49].

(2) Thrombozytenfunktion

Bei Obduktionen von PatientInnen mit Leberzirrhose gibt es regelmäßig Fälle mit zahlreichen Mikrothromben [25,30]. Umstritten ist, ob es sich dabei um lokale Thrombosen oder fortgeleitete Embolien handelt. Die Hypothese der Thromboembolien wurde geschwächt, nachdem gezeigt wurde, dass Thrombosen im portalen Gefäßsystem und in pulmonalen Arterien nicht in signifikantem Maße gemeinsam vorhanden sind [56]. Ein erhöhter Spiegel des von-Willebrand-Faktors spricht für eine gesteigerte Thrombozytenaktivität aufgrund von Endothelschäden. Diese müssen folglich in der Lunge selbst liegen, was die Hypothese der lokalen Thrombosen stärkt [30,57]. Dabei wird durch den platelet-derived-growth-factor die Mediahypertrophie und intimale fibrinoide Verdickung unterstützt [30,58].

(3) Hyperdynamie Zirkulation

Bei PatientInnen mit ESLD und PortHT treten regelmäßig Phänomene wie warme Extremitäten, Spider-Nävi und kapilläre Pulsationen im Nagelbett auf. Dabei handelt es sich um frühe Zeichen eines erhöhten CO ausgelöst durch einen Zustand von niedrigem peripheren Gefäßwiderstand und erhöhtem Schlagvolumen. Ein reduzierter arterio-venöser O₂-Gradient geht damit einher. Bereits 1953 wurde vermutet, dass dieser Zustand durch periphere Vasodilatation hervorgerufen wird [59]. Er wird als hyperdynamic circulatory syndrome (HCS) bezeichnet und besteht aus einem chronisch erhöhtem CO und Plasmavolumen [60]. Bei diesen PatientInnen verhalten sich extrahepatische vaskuläre Störungen entgegengesetzt zu den intrahepatischen (vgl. Leberzirrhose). Im Splanchnikusgebiet kommt es durch vermehrtes Aufkommen von NO und anderen Hormonen zur Vasodilatation [10,60]. Durch Stimulation der eNOS tragen zwei Faktoren dazu bei. Primär kommt es durch die PortHT zu einem Anstieg der Gefäßspannung. Sekundär können eine stärkere Belastung mit Endotoxinen und lokale Infektionen mesenterialer Lymphknoten hinzukommen (vgl. (4)). Hier wird vermehrt TNF-Alpha freigesetzt, welches die eNOS stimuliert [60]. Die dadurch hervorgerufene Hyperämie in diesem Gebiet wird durch eine VEGF-gestützte Gefäßneubildung zusätzlich unterstützt [10]. Neben dem erhöhten Einfluss von Vasodilatoren ist die Reaktion auf vasokonstriktorische Hormone, durch Hemmung des RhoA/Rho-Kinase-Pathways, in der peripheren Zirkulation

gestört [10]. Durch die periphere Vasodilatation und Umverteilung des Blutes in Richtung GIT entsteht eine relative Hypovolämie im arteriellen Blutkreislauf mit Hypotonie [10,17]. Dieser Umstand wird durch mehrere Mechanismen kompensiert. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erhöht Na^+ -abhängig das Plasmavolumen. Durch antidiuretisches Hormon geschieht dies unabhängig von Elektrolyten. Herzfrequenz und Schlagvolumen steigen durch Stimulation des Sympathikus und die erhöhte Vorlast auf das Herz [60]. Auf diese Weise steigt erneut der Druck im portalen Gefäßsystem [10]. Es ist umstritten, dass das HCS selbst zu einer PoPH führt, da Volumen und CO vermutlich durch das druckpassive Verhalten der pulmonalen Gefäße abgefangen werden können [61]. Allerdings nimmt die Strömung zu und damit auch die Spannung auf die Gefäße der Lunge. Dies begünstigt Endothelschäden und damit auch die Pathogenese (vgl. (1)).

(4) Inflammation

Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Zytokine, darunter IL-1-beta, IL-6, TNF-Alpha, INF-Gamma und CRP bei PatientInnen mit chronischen Lebererkrankungen erhöht sind. Der Spiegel korreliert dabei mit der Schwere der Erkrankung [62]. Durch bakterielle Translokation aus dem GIT in mesenteriale Lymphknoten und die systemische Zirkulation kann die Endotoxin-Zytokin-Achse aktiv gehalten und so eine Art „chronischer Schock“ erzeugt werden [60,63]. Eine direkte Verbindung zur PoPH wurde noch nicht gezeigt, aber Zytokine, wie zum Beispiel TNF-Alpha, tragen zur Entstehung des HCS bei (vgl. (3)).

(5) genetische Prädisposition

Ein Zusammenhang mit dem BMPR2-Gen, welches bekanntermaßen bei hereditärer PAH defekt sein kann, konnte für die PoPH noch nicht gezeigt werden [64]. In einem Hochdurchsatzverfahren wurden zahlreiche andere Gene untersucht, die möglicherweise für eine PoPH prädisponierend sein können. Dabei wurden mehrere Kandidaten identifiziert. Unabhängig vom Geschlecht gibt es relevante Variationen von Östrogen-Rezeptor-1 und Aromatase. Ebenso wurden verschiedene Gene vorgeschlagen, die in Zellwachstum, Apoptose und oxidativen Stress involviert sind [65].

Fazit: Bei der Pathogenese einer PoPH handelt es sich vermutlich um ein multifaktorielles Geschehen. Ein traditionelles „single cause and effect“ Modell muss wahrscheinlich verworfen werden [45].

1.2.6 Klinik

Bei PatientInnen mit PoPH ist die PortHT typischerweise bereits im Vorfeld bekannt. Selten werden portale und pulmonale Hypertension zum gleichen Zeitpunkt erstmalig festgestellt [35,47]. Es macht sich dabei an einer Reihe typischer Symptome und Befunde bemerkbar, wenn PatientInnen mit PortHT eine PAH entwickeln. Diese Zeichen sind in Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG, Thorax-Röntgen und Hämodynamik zu finden, sodass der Verdacht auf eine Störung von Lungengefäß- und Herzfunktion schnell gestellt werden kann [66]. In der Anamnese werden häufig Atemnot bei Belastung (81%), Synkopen und Brustschmerz (je 24%) genannt. Daneben kommt es zu Erschöpfung (15%), Orthopnoe und Hämoptysen (je 12%). Weiter kommt es in der klinischen Untersuchung zu typischen Zeichen, welche bei PatientInnen mit PortHT richtungsweisend sind. In der körperlichen Untersuchung sieht man Zeichen wie Ödeme (35%), Aszites (21%) und Zyanose (11%). Bei der Auskultation fallen ein prominenter zweiter Herzton (82%) und ein Systolikum (69%) auf. Bereits in einfachen apparativen Untersuchungen gibt es typische Zeichen, welche auf eine solche Entwicklung hinweisen. So sind in einem 12-Kanal-EKG häufig die Kriterien für einen Rechtstyp (79%), rechtsventrikuläre Hypertrophie (79%) und Rechtsschenkelblock (59%) erfüllt. Eine rechtsatriale Dilatation kann bei 22% vermutet werden. Nur 4% der PatientInnen, welche eine PoPH haben, zeigen ein blandes EKG. In Röntgenuntersuchungen zeigen Aufnahmen des Thorax häufig prominente pulmonale Arterien (78%) und Kardiomegalie (74%). All diese Symptome und Befunde sind bei PatientInnen mit PortHT hinweisend auf eine PoPH [66]. Die meisten sind allerdings statische Aufnahmen von einem Zustand unter Ruhebedingungen, während Symptome wie Atemnot unter Belastung bereits den Hinweis enthalten, dass die Untersuchung der PatientInnen unter Belastung einen zusätzlichen wichtigen Beitrag leisten kann. Um daher anfangs noch okkulte pulmonale Gefäßerkrankungen zu demaskieren und gefährdete PatientInnen zu screenen könnten zusätzliche Untersuchungen unter Belastung erfolgen (vgl. EPH – Klinik) [7,67].

1.2.7 Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik steht der klinische Verdacht. Dieser entsteht im Rahmen von Anamnese und körperlicher Untersuchung und wird durch weitere Basisuntersuchungen wie Thorax-Röntgen und EKG verhärtet [5,66]. Mit Hilfe der Echokardiografie kann in weiterer Folge die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie geschätzt werden. Wird diese mit einer Lungen- oder Herzerkrankung in Einklang gebracht, so ist die Diagnostik abgeschlossen. Aufgrund der Invasivität greift man nur bei speziellen differenzialdiagnostischen Fragestellungen oder Therapieentscheidungen auf die Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC) zurück [5].

Der wichtigste echokardiografische Parameter ist die trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV), die mittels CW-Doppler über einer Trikuspidalinsuffizienz gemessen wird. In Abhängigkeit von dieser und dem Vorliegen zusätzlicher indirekter Zeichen der pulmonalen Hypertonie und Rechtsherzbelastung wird die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie auf low, intermediate oder high geschätzt. Diese Schätzung kann durch weitere echokardiografische Zeichen gestützt werden. Dazu gehören Messungen der Ventrikel, pulmonalen Arterie sowie VCI und rechter Vorhof. Bei den Ventrikeln ist das Verhältnis vom rechten zum linken Ventrikel im Durchmesser und die Abflachung des interventrikulären Septums zu beurteilen. In der Pulmonalarterie wird ebenso der Durchmesser gemessen sowie die rechtsventrikuläre myokardiale Spitzengeschwindigkeit während der Systole und die Gesamtzeit der Systole. Auch der Durchmesser der VCI, ihr Verhalten in der Inspiration und die endsystolische Fläche des rechten Vorhofs können in die Beurteilung einfließen und lassen eine Schätzung des rechtsatrialen Drucks (RAP) zu [5,68]. Das Signal kann bei Bedarf mit Kontrastmittel verstärkt werden. Unter Umständen, v.a. bei schwerer Klappeninsuffizienz, kann die TRV stark unter- oder überschätzt werden [5,69]. Nach Erhebung der Parameter können systolischer und mittlerer pulmonal-arterieller Druck (sPAP, mPAP) mit Rechenmodellen ermittelt werden. Mit $sPAP = 4 * TRV^2 + RAP$ und $mPAP = 0,61 * sPAP + 2 \text{ mmHg}$ erhält man die entsprechenden Werte auf der Basis von geschätzten Parametern [5,70].

Der RHC ist der Goldstandard zur Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie. Er wird verwendet, wenn bei zuvor durchgeführten Untersuchungen, inklusive der Echokardiografie, eine PAH vermutet wird und um Therapieentscheidungen treffen zu können [5]. Das Verfahren lässt die direkte Messung aller Druckverhältnisse des rechten Herzens und Lungenkreislaufes zu. Zur Optimierung der Messgenauigkeit sollte die Position der externen Apparatur für die Druckübertragung individuell, und zwar auf halber Thoraxhöhe, eingestellt und der Zeitpunkt der Messung berücksichtigt werden. Um den Einfluss der pulmonalen Druckschwankungen in Abhängigkeit von der Ventilation zu minimieren wird aktuell empfohlen über mehrere Atemzyklen zu mitteln [5,71]. Der PAWP zeigt den linksventrikulären Einfluss, wodurch zwischen prä- und postkapillärer Hypertonie unterschieden werden kann (siehe Tabelle 2). Bei PatientInnen mit diuretischer Therapie kann dieser allerdings falsch niedrig sein [5,72].

Hämodynamische Konfigurationsmöglichkeiten bei pulmonaler Hypertonie		
Ort der Hypertonie	Konstellation der Parameter	Zuteilung der PH-Gruppen
Präkapillär	mPAP \geq 25mmHg PAWP $<$ 15mmHg PVR \geq 3WU	1, 3, 4 und 5
Postkapillär	mPAP \geq 25mmHg PAWP \geq 15mmHg PVR $<$ 3WU	2 und 5
Kombiniert	mPAP \geq 25mmHg PAWP \geq 15mmHg PVR \geq 3WU	2 und 5

Tabelle 2 - Unterschiedliche hämodynamischen Typen bei pulmonaler Hypertonie [5]

1.3 Die pulmonale Belastungshypertonie

Unter Belastung ist ein höheres Herzzeitvolumen gefordert um den Körper weiterhin mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen. Dabei steigt die Beanspruchung auf das pulmonale und kardiale System. Sind die Reserven eines oder beider Systeme durch pathologische Prozesse beeinträchtigt und nicht mehr ausreichend entsteht zum Beispiel Luftnot. So werden okkulte pathologische Prozesse, welche in Ruhe noch kein manifestes Krankheitsbild hervorrufen, unter Belastung demaskiert und wahrnehmbar. In diesem Zusammenhang erlangt die pulmonale Belastungshämodynamik in der Klinik und Forschung mehr und mehr Aufmerksamkeit [7,73].

1.3.1 Definition

Eine EPH kann Ausdruck einer frühen Lungengefäß-, Lungen- oder Linksherzerkrankung sein. Dabei ist der Anstieg der pulmonalen Druckverhältnisse unter Belastung im Vergleich zur Zunahme des CO inadäquat hoch. Während der mPAP in Ruhe also noch unter 25 mmHg ist, steigt er nun unter Belastung auf über 30 mmHg an. Der TPR steigt ebenfalls auf über 3 WU. Dabei handelt es sich um eine vorgeschlagene Definition, die Gegenstand der aktuellen Forschung ist [7].

1.3.2 Klinik

Die Fähigkeit des rechten Ventrikels das CO adäquat zu erhöhen ist eine notwendige Voraussetzung um auf körperliche Belastung entsprechend zu reagieren [74]. Bei einer EPH – und auch PAH – kann eine Beeinträchtigung durch unterschiedliche Verfahren indirekt erfasst werden. Es hat sich gezeigt, dass verschiedene Parameter, die mittels kardiopulmonaler Belastungstests (CPET) erhoben werden, auf die pulmonale Belastungshämodynamik schließen lassen. So fanden Forscher heraus, dass der Anstieg der Herzfrequenz (HF) mit dem mPAP korreliert [75]. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die in einem 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zurückgelegte Distanz das gleiche Verhalten zeigt wie der Cardiac Index (CI), also der auf die Körperoberfläche (KOF) genormte CO. Ebenso ist die Besserung dieser Parameter in der Verlaufskontrolle nach Therapiestart mit einer Besserung der pulmonalen Hämodynamik assoziiert. Eine andere Studie konnte diesen Effekt bestätigen und machte darauf aufmerksam, dass das Ansprechen auf eine Therapie mit Parametern der pulmonalen Hämodynamik in Ruhe nicht feststellbar ist, sich aber sehr wohl in einer Besserung der Belastungsparameter widerspiegeln kann [67,76,77]. Auch die maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO₂), welche in einer Spiroergometrie erhoben werden kann, korreliert mit dem CI. In einer weiteren Studie wurde infolgedessen der Vorschlag verfasst diesen Wert als indirektes Maß zu verwenden, um die funktionelle Reserve des rechten Ventrikels abzuschätzen [74]. So können klinisches Outcome und Prognose einerseits direkt mittels pulmonaler Belastungshämodynamik und andererseits indirekt durch kardiopulmonale Belastungstests abgeschätzt werden [74,76,78].

2 Methoden

2.1 Die Primärstudie

Die Kohorte, welche in dieser Arbeit retrospektiv analysiert wird, wurde im Rahmen einer vorhergehenden zur Ermittlung der Prävalenz von pulmonalen Gefäßerkrankungen bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades erhoben. Die TeilnehmerInnen wurden zwischen Mai 2011 und April 2016 rekrutiert. Insgesamt handelte es sich um 205 TeilnehmerInnen. Bei 73 TeilnehmerInnen wurde auch eine Belastungsechokardiografie durchgeführt.

2.1.1 Einschlusskriterien der Primärstudie

Vorraussetzung für eine Aufnahme in die Primärstudie war ein vorhandener portaler Hypertonus. Dessen Ursache und Schweregrad spielte bei der Auswahl keine Rolle. Darüber hinaus mussten die TeilnehmerInnen volljährig sein und die entsprechende Einverständniserklärung unterschreiben.

2.1.2 Ausschlusskriterien der Primärstudie

Folgende Merkmale führten zum Ausschluss einer Person aus der Primärstudie: Vorliegen einer anderen Ursache für eine pulmonale Hypertonie, Myokardinfarkt/thromboembolisches Geschehen/Ösophagusvarizenblutung innerhalb der letzten drei Monate, schwere obstruktive und/oder restriktive pulmonale Erkrankung, LVEF < 55%, hämodynamisch relevante kardiale Vitien, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie > °1, HIV-Infektion, therapierefraktärer Aszites, Status post Lebertransplantation sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

2.2 Methoden der Diplomarbeit

2.2.1 Einschlusskriterien der Diplomarbeit

In dieser Arbeit konnten aus der Primärstudie solche TeilnehmerInnen übernommen werden, die eine Leberzirrhose hatten und mit einer Belastungsechokardiographie untersucht wurden.

2.2.2 Labordiagnostik und Blutgasanalyse

Die Labordiagnostik mittels venöser Blutentnahme wurde bereits im Rahmen der Primärstudie an der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie oder der Ambulanz der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikum Graz durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter erhoben: Blutbild, Differenzialblutbild, Gerinnung, Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnsäure, GFR), Leberfunktionsparameter (Leberenzyme, Bilirubin), Lebersyntheseparameter (Albumin, Gesamt-Protein), Herzparameter (NT-proBNP) und CRP. Für die Diplomarbeit erfolgte keine zusätzliche Blutentnahme.

Die Funktionalität des pulmonalen Gasaustausches wurde durch kapilläre Blutgasanalysen (BGA) vor, bei maximaler Belastung während und nach der Spiroergometrie beurteilt. Folgendes Verfahren wurde angewandt und ist mit der arteriellen BGA vergleichbar. Die Ohrläppchen wurden zehn Minuten zuvor mit einer hyperämisierenden Salbe (Finalgon®-Salbe/Boehringer Ingelheim Pharma) vorbehandelt. Nach Desinfektion und Trocknung der Entnahmestelle erfolgte die Aufnahme eines hängenden Blutropfens mithilfe von Lanzette und Glaskapillare an den sitzenden PatientInnen. Nachdem sichergestellt wurde, dass die Glaskapillare frei von Luftbläschen und thrombosiertem Material ist, konnte die Probe mit dem Gerät ABL 800 FLEX/Radiometer GmbH analysiert werden. Ausgewertet wurden Blutgase (pH, pCO₂, pO₂, AaDO₂) und Oxymetrie (Hb, sO₂, Hkt) [79].

2.2.3 NYHA-Klassifikation

Mit fortschreitender Einschränkung der kardiopulmonalen Leistung kommt es regelmäßig zur Ausprägung von Symptomen wie Luftnot, Verwirrtheit und Erschöpfung. Die funktionale Klassifikation der New York Heart Association (NYHA-Klassifikation) ordnet PatientInnen mit Herzinsuffizienz (HI) anhand von körperlicher Belastbarkeit und Schwere der Symptome in vier Klassen ein (NYHA I-IV; siehe Tabelle 3) [80]. Die Zuweisung einer Klasse erfolgte dabei durch ÄrztInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH- Univ. Klinikum Graz.

Stadium	Definition
NYHA – I	Keine Einschränkung bei körperlicher Aktivität. Aktivitäten des täglichen Lebens verursachen keine Symptome.
NYHA – II	Leichte Einschränkung bei körperlicher Aktivität. Keine Symptome in Ruhe. Aktivitäten des täglichen Lebens verursachen für HI typische Symptome.
NYHA – III	Deutliche Einschränkung bei körperlicher Aktivität. Keine Symptome in Ruhe. Aktivitäten des täglichen Lebens verursachen für HI typische Symptome.
NYHA – IV	Dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe.

Tabelle 3 - Stadien der NYHA-Klassifikation

2.2.4 Evaluierung der Leberzirrhose

2.2.4.1 Child-Pugh-Klassifikation

Zur präoperativen Risikostratifizierung von PatientInnen mit Ösophagusvarizenblutung haben Pugh et al. die Ausprägung verschiedener Symptome beobachtet. Besonders aufgefallen sind dabei Ikterus, Aszites und Enzephalopathie – zum Teil in Kombination [81]. Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang des Child-Pugh-Scores (CP-Score) mit der 1-Jahres-Überlebensrate nicht-operierter PatientInnen [82] und der Häufigkeit von Komplikationen [83] gezeigt werden.

Laborchemisch repräsentieren Albumin und Bilirubin die Leberfunktion. Ebenso dient die Beurteilung der Gerinnung mit der International Normalized Ratio (INR) oder dem Quick-Wert (Abgeleitet aus der Prothrombinzeit) der Einschätzung der Lebersyntheseleistung. Ein Aszites wurde mit 2D-Ultraschall und klinischer Untersuchung erfasst und eingeteilt [84]. Der Grad einer hepatischen Enzephalopathie wurde unter Anwendung der West-Haven-

Kriterien bestimmt [85]. Je nach Ausprägung dieser Parameter gehen 1-3 Punkte in die Berechnung des CP-Score ein (siehe Tabelle 4).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	Grad I – II	≥ Grad III
Aszites (sonografisch)	kein	mäßig	viel
Bilirubin (Serum, mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Albumin (Serum, g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Prothrombinzeit (Quick in %)	> 70	40 – 70	< 40
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2

Tabelle 4 - Berechnung des CP-Scores

Ein CP-Score beträgt somit zwischen 5 und 15 Punkten. Es gilt also: Je schwerwiegender die Leberdysfunktion ist, desto mehr Punkte werden in der Berechnung erreicht. Entsprechend sind die Gruppen wie folgt strukturiert (siehe Tabelle 5).

Gruppe	Punkte / Interpretation
Child-Pugh A	5 – 6 → well compensated cirrhosis
Child-Pugh B	7 – 9 → significant functional compromise
Child-Pugh C	10 – 15 → decompensated cirrhosis

Tabelle 5 - Einordnung in CP-Gruppen

2.2.4.2 MELD-Score

Der MELD-Score (model for end-stage liver disease) wurde entwickelt um das OP-Risiko bei Anlage eines TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) zu bestimmen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass er ebenso als ein Index für die Schwere der Lebererkrankung dient und das Abschätzen der 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit zulässt. Dabei gilt: je höher der MELD-Score, desto schwerer die Erkrankung und zugleich niedriger die Überlebenswahrscheinlichkeit. In die Berechnung fließen die Bilirubinkonzentration im Serum (mg/dl), die Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl) und die International Normalized Ratio (INR) ein. Dabei soll die Kreatininkonzentration gleich 4 gesetzt werden, wenn kürzlich eine Dialyse durchgeführt wurde [86].

$$\text{MELD-Score} = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 * \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

2.2.5 Lungenfunktionsdiagnostik

Alle PatientInnen durchliefen eine gründliche Lungenfunktionsdiagnostik, die von erfahrenen ÄrztInnen befundet wurde. Durchgeführt wurden eine Spirometrie, eine Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) und eine Bodyplethysmografie. Dazu wurden der Master-Screen-PFT/Jäger und der Master-Screen Body/Jäger in der pulmonologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikum Graz verwendet. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Hämoglobinwert und Rauchverhalten wurden in der Anamnese aufgenommen.

In der Spirometrie wurden unter anderen die funktionellen Lungenvolumina FVC (forcierte Vitalkapazität) und FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) erfasst. Dazu atmeten die PatientInnen so lange langsam und maximal aus, bis keine Luftströmung mehr stattfand. Anschließend wurde rasch und maximal eingeatmet (FVC) und unmittelbar danach ohne Pause und mit vollem Einsatz wieder ausgeatmet (FEV1). Dieses Verfahren wurde wiederholt bis unter Berücksichtigung der Reproduzierbarkeitskriterien drei vergleichbare Versuche vorlagen. Setzt man nun FEV1 und FVC ins Verhältnis zueinander, so erhält man den Tiffeneau-Index [87].

Zur Ergänzung wurde mit der Bodyplethysmografie die totale Lungkapazität (TLC) bestimmt. Dazu nahmen die PatientInnen in dem Apparat Platz und wurden gebeten den Kommandos zu folgen. Zunächst wurde der Apparat luftdicht verschlossen. Das Mundstück des Strömungssensors (Pneumotachograf) wurde zwischen den Zähnen platziert und mit den Lippen dicht umschlossen. Eine Nasenklemme verhindert eine zusätzliche Luftströmung über die Nase. Um sich an die Umgebung zu gewöhnen konnten so lange entspannte und spontane Atemzüge getätigt werden, bis diese gleichmäßig waren. Zur Messung wurde dann gegen einen Strömungswiderstand ein- und ausgeatmet [88]. Die Untersuchung der DLCO beinhaltete folgende Schritte. Die PatientInnen atmeten durch das Mundstück. Nach vier ruhigen Atemzügen wurden sie aufgefordert erst langsam und maximal auszuatmen. Anschließend wurde maximal, also so lange wie möglich, eingeatmet und zum Schluss zehn Sekunden lang die Luft angehalten. Genau zwischen dem nächsten aus- und wieder einatmen sollte vom Mundstück abgelassen werden. In Kombination mit dem aktuellen Hämoglobinwert konnten die hämoglobinkorrigierte single breath DLCO (DLCO_cSB) sowie die Alveolarvolumen- und hämoglobinkorrigierte DLCO (DLCO_cVA) bestimmt werden [89].

2.2.6 Kardiopulmonale Leistung

2.2.6.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine diagnostische Maßnahme aus der Pulmonologie, Kardiologie und Leistungsdiagnostik. Sie ist empfohlen bei Auftreten von Symptomen, welche auf eine Lungenerkrankung hinweisen können, sowie vorhandenen Risikofaktoren, die für eine solche prädisponieren [90]. Ein möglicher Risikofaktor ist die portale Hypertonie, die eine Komplikation der Leberzirrhose sein und zur portopulmonalen Hypertonie führen kann [38].

Als spiroergometrischer Parameter wird die peakVO_2 , welche eine Beurteilung der kardiopulmonalen Leistung erlaubt, verwendet [91,92]. Sie ist definiert als die höchste gemessene Sauerstoffaufnahme und wird ausgedrückt als Menge des verbrauchten Sauerstoffs pro Minute und pro kg ($\text{mlO}_2/\text{min}/\text{kg}$) [92].

Zur Durchführung wurde das halbliegend-Ergometer Ergoline ergoselect 1200/Bergmann Medizintechnik GmbH verwendet. Dabei wurde auf adäquate Raumtemperaturen zwischen 18 und 24°C geachtet sowie die PatientInnen bequeme Kleidung trugen, nicht nüchtern waren und keine Kontraindikation erfüllten [93]. Zuerst erhielten die PatientInnen eine Einweisung, gefolgt von der ersten BGA. Eine Oberarm-Blutdruckmanschette, 12-Kanal-EKG, Nasenklemme und Mundstück wurden angelegt. Nach einer initialen Ruhephase beginnt die Untersuchung bei einer Leistung von 25 Watt. Alle 2 Minuten wird die Leistung um weitere 25 Watt erhöht. Die Aufnahme der spiroergometrischen Daten erfolgt kontinuierlich, sodass diese nach der Untersuchung in Bezug auf die Wattstufen ausgewertet werden können. Auf diese Weise dauert die Untersuchung in der Regel 6 – 10 Minuten oder bis zum Auftreten eines Abbruchkriteriums [94]. Vor Abbruch sowie 3 und 8 Minuten danach wurden weitere Blutgasanalysen angefertigt.

Für jede/n PatientIn wurde ein Protokoll mit folgenden Punkten angefertigt:

- Personenbezogene Daten
- Medikamentenanamnese, Vorerkrankungen (insbes. des Herzkreislaufsystems, Respirationstrakt und Bewegungsapparat)
- Symptome während der Untersuchung (z.B. Atemnot, Beinbeschwerden, Druck auf der Brust) wurden auf einer Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 10 (trifft absolut zu) eingeordnet
- Bewertung der Compliance auf einer Skala von 1 (sehr gut) bis 10 (schlecht)
- Abbruchgründe, besondere Vorkommnisse

2.2.6.2 6-Minuten-Gehstrecken-Test

Typischerweise spiegelt sich die Schwere einer kardiopulmonalen Erkrankung in einer herabgesetzten kardiopulmonalen Leistung wider sowie ein solcher Verlust auf eine kardiopulmonale Erkrankung schließen lassen kann [90]. Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) dient als Instrument die kardiopulmonale Leistung zu quantifizieren. Die European Respiratory Society zeigte, dass der 6MWT ein verlässlicher klinischer Test ist, um eine Einschränkung in diesem Gebiet zu erkennen sowie den Erfolg einer Therapie zu bestätigen [95].

Durchführung des Tests:

- Richtungsänderungen sind zu vermeiden
- Laufen, Tempoänderungen und Pausen sind erlaubt
- der Proband/die Probandin soll während des Tests weder zur Fortbewegung noch beim Transport von z.B. einem Sauerstofftank Hilfestellung bekommen
- der Test soll ohne Begleitung, die unter Umständen Einfluss auf das Gangtempo hat, absolviert werden
- es sollen keine Laufbänder o.ä. verwendet werden
- für Aufforderungen sollen standardisierte Phrasen verwendet werden, welche keinen Einfluss auf die Motivation haben

Primär wird die zurückgelegte Gehstrecke gemessen. Zusätzlich können Luftnot mittels modified-BORG-Skala (siehe Tabelle 6) [96] und arterielle Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter gemessen werden. Letztere sollte aufgrund von Bewegungsartefakten nicht währenddessen, sondern davor und danach abgenommen werden. Einflussfaktoren sind Alter, Körpergröße, BMI und muskuloskelettale Erkrankungen.

Interpretation des Tests:

- gesunde ProbandInnen erreichen eine Distanz von 400-700 m
- bei Wiederholung des Tests gilt eine Veränderung von > 70 m als signifikant [97]

BORG-Skala (0 – 10)	Interpretation
0	Keine Atemnot
0,5	Knapp wahrnehmbare Atemnot
1	Sehr milde Atemnot
2	Milde Atemnot
3 – 4	Mäßige Atemnot
5 – 6	Schwere Atemnot
7 – 9	Sehr schwere Atemnot
10	Maximale Atemnot

Tabelle 6 - Dokumentation der subjektiven Atemnot mit der modifizierten BORG-Skala

2.2.7 Echokardiografie

Um Druck- und Volumenverhältnisse sowie weitere Funktionsparameter des Herzens nicht-invasiv beurteilen zu können wurde die transthorakale Echokardiografie (TTE) durchgeführt. Dazu wurden die PatientInnen mit dem Vivid E9/GE Healthcare an der pulmonologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikum Graz untersucht. Je nach Fragestellung wurden die Parameter in standardisierten Positionen und Einstellungen durch erfahrenes Personal erhoben [98]. Zur Beurteilung der pulmonalen Hämodynamik und rechtsventrikulären Funktion wurden der systolische und mittlere pulmonal-arterielle Druck (sPAP und mPAP), maximaler Ausschlag des Trikuspidalklappenrings (TAPSE), Herzzeitvolumen (CO) sowie rechtsventrikuläre Beschleunigungs- (PulmAccT) und Gesamtzeit (PulmET) in der Systole folgendermaßen bestimmt und berechnet.

SPAP und mPAP werden mit Rechenmodellen aus Primärmesswerten berechnet. Dazu sind die Messung der trikuspidalen Rückflussgeschwindigkeit (TRV) und der geschätzte zentrale Venendruck (ZVD) notwendig. Die Messung der TRV erfolgt mit dem CW-Doppler im 4-Kammerblick (siehe Abbildung 2) [69]. Formeln [69,99]:

- vereinfachte Bernoulli-Gleichung: $sPAP = 4 * TRV^2 + ZVD$
- Schätzung des mPAP: $mPAP = 0,61 * sPAP + 2mmHg$

Die TAPSE ist ein Maß für die longitudinale Funktionalität des rechten Ventrikels, lässt aber ebenso auf die rechtsventrikuläre systolische Funktion schließen. Sie wird im 4-Kammerblick mit dem M-Mode ermittelt, indem die Achse am lateralen Rand der Trikuspidalklappe orientiert und dessen Ausschlag in der Systole gemessen wird (siehe Abbildung 3).

Um das Herzzeitvolumen zu bestimmen wird der PW-Doppler im 5-Kammerblick auf die Aortenklappe ausgerichtet (siehe Abbildung 4). Unter der Annahme das der Klappenring annähernd rund ist wird dessen Fläche mit $A = \pi * r^2$ bestimmt sowie das Integral über den systolischen Fluss berechnet wird (velocity time integral; VTI). Das Produkt aus $A * VTI$ ergibt das Schlagvolumen. Wird dieses mit der Herzfrequenz multipliziert, so erhält man das Herzzeitvolumen [100].

Die PulmAccT wurde gemessen, indem der PW-Doppler in den rechtsventrikulären Auswurftrakt gelegt wurde. Sie ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem Anfang der Auswurfphase und dem Maximum der Ausflussgeschwindigkeit. Analog wird die PulmET von Anfang bis Ende der Auswurfphase gemessen [69,101].

2.2.8 Belastungsechokardiografie

Dabei handelt es sich um die ultraschallgestützte Darstellung des Herzens unter körperlicher Belastung. Das Verhalten des Herzens unter Belastung zu beobachten, eröffnet die Möglichkeit pathologische Prozesse zu entdecken, die in Ruhe zwar okkult, unter Belastung aber demaskiert werden. Diese Belastung kann durch echte physische Aktivität (auf einem Ergometer) ausgeübt werden oder pharmakologisch (mit Dobutamin oder Vasodilatoren) simuliert werden [100]. Die PatientInnen wurden mit dem Vivid E9/GE Healthcare an der pulmonologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikum Graz durch erfahrenes Personal untersucht.

Die Untersuchung läuft folgendermaßen ab. Zunächst werden Echokardiografie und kapilläre BGA in Ruhe gemacht. Von nun an arbeiten die PatientInnen konstant mit 60 Umdrehungen pro Minute gegen den Widerstand des Ergometers. Dazu sind Mitarbeit und Koordination gefragt. Zu Beginn wird die Leistung des Ergometers auf 25 Watt gestellt. Danach wird sie zwei Minuten um 25 Watt erhöht. Währenddessen werden die echokardiografischen Parameter sPAP, mPAP, HZV und TAPSE jeweils erneut aufgenommen. Die BGA wird am Ende der Untersuchung sowie 3 und 8 Minuten danach wiederholt [100].

Die Untersuchung endet an definierten Punkten, das heißt bei Eintreten von Abbruchkriterien oder wenn die Durchführung nicht weiter toleriert wird. Endpunkte können zum Beispiel eine festgelegte Belastungsstufe oder Herzfrequenz sein. Abbruchkriterien sind kritische Symptome (Angina pectoris, Schwindel, schwere Luftnot, Synkope), kritischer Bluthochdruck ($> 220/120$ mmHg), symptomatischer/kritischer Blutdruckabfall (> 40 mmHg), Arrhythmie (temporäre oder anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, häufige oder komplexe ventrikuläre Ektopie/Extrasystole), Zeichen von Ischämie (ST-Streckenabfall um ≥ 2 mm, Wandbewegungsstörungen) oder wenn Cut-Off-Werte überschritten werden [100].

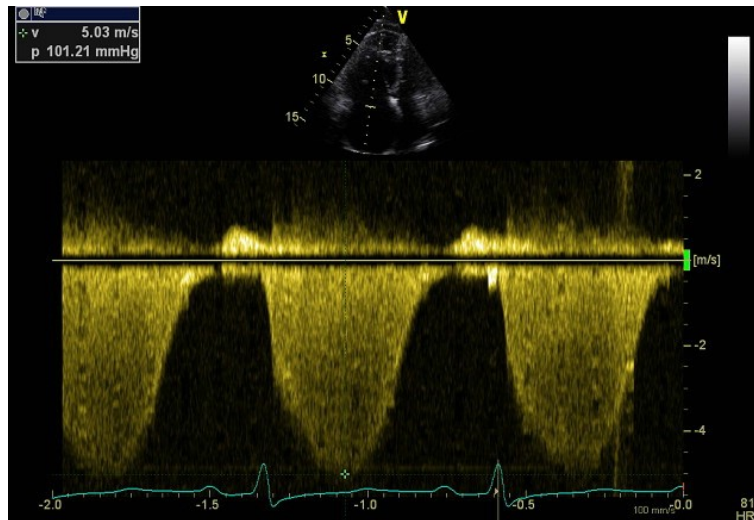


Abbildung 2 - Messung der TRV: 4-Kammerblick mit CW-Doppler

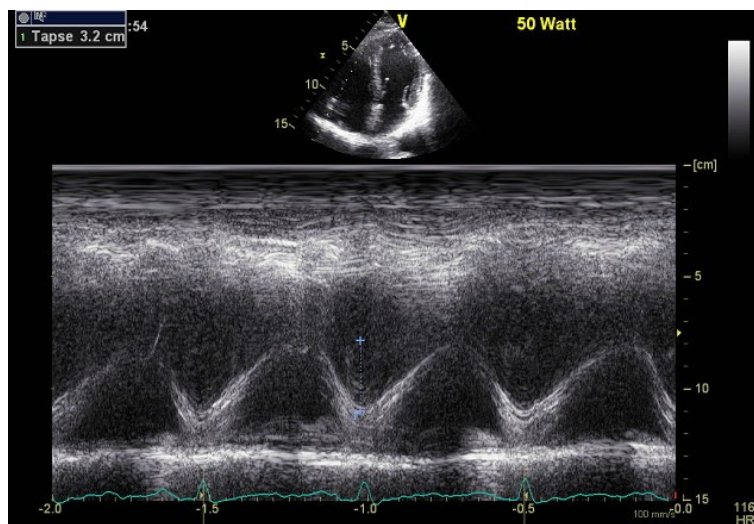


Abbildung 3 - Messung der TAPSE: 4-Kammerblick mit M-Mode

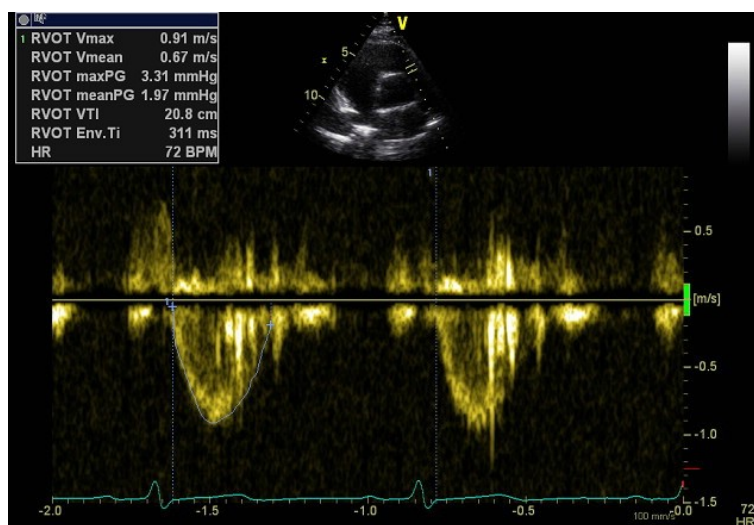


Abbildung 4 - Messung des HZV: 5-Kammerblick mit PW-Doppler

Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Dr.med.univ. Dr.scient.med. Douschan, Philipp, LKH-Univ. Klinikum Graz, Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengefäßforschung

2.2.9 Votum der Ethikkommission

Ein Antrag auf Durchführung der Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Alle PatientInnen unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Die angewandten Methoden (Spiroergometrie, 6MWT, Belastungsechokardiografie, venöse Blutentnahme, kapilläre Blutgasanalyse) waren nicht- bis minimal-invasiv. Die statistische Auswertung erfolgte anhand einer anonymisierten Datenbank.

Die Ethikkommission erteilte Ihr Votum am 15.07.2020 mit der EK.-Nr. 32-366 ex 19/20.

2.2.10 Statistische Auswertung

Die Daten der Studie wurden auf einem geschützten Server der Medizinischen Universität Graz gespeichert und mit einer Studien-ID anonymisiert. Sie wurden in Microsoft Office Excell 2016 gespeichert, mit dem Statistik-Programm IMB SPSS Statistics 26 deskriptiv und induktiv ausgewertet und die Auswertung in Microsoft Office Word 2016 niedergeschrieben.

Parameter die metrisch und normalverteilt sind werden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben sowie metrisch und nicht-normalverteilte Parameter mit Median und Interquartilsabstand. Der Test auf Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Zur Testung der Ausprägung eines Parameters in zwei voneinander unabhängigen Untergruppen der Gesamtkohorte wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Auf einen Zusammenhang zwischen zwei unterschiedlichen Parametern wurde mit der Spearmann-Korrelation getestet. Zur Darstellung wurden die Grafiken mit Excell und die Tabellen mit Word erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Die PatientInnen

Aus der Basiskohorte der Primärstudie mit 205 rekrutierten PatientInnen werden 73, welche zwischen 2012 und 2016 eine Belastungsechokardiografie erhielten, in die Analysen eingeschlossen. Basischarakteristika, Schwere der Leberzirrhose und laborchemische Parameter werden in Tabelle 7 präsentiert. 74% der PatientInnen waren männlich. 52 PatientInnen (72%) erhielten eine Therapie mit β -Blockern.

Variablen	Mittelwert \pm SD / Median (IQR)
Alter	56 \pm 10
BMI	28 (24-32)
Child-Pugh-Score	7 (5-9)
MELD-Score	13 (9-18)
Hb (g/dl)	12,08 \pm 2,32
Kreatinin (mg/dl)	0,83 (0,74-1,04)
Harnsäure (mg/dl)	5,7 (4,5-7,1)
Gesamtbilirubin (mg/dl)	1,52 (0,91-3,75)
NT-proBNP (pg/ml)	113 (61-230)
CRP (mg/L)	4,1 (2,4-9,1)
INR	1,31 (1,20-1,52)
Serumalbumin (g/dl)	3,6 \pm 2,7
GFR (ml/min/1,72m ²)	91,15 (72,54-102,40)

Tabelle 7 - Basischarakteristika, Schwere der Leberzirrhose und Laborwerte

Alle, in die Analysen eingeschlossenen PatientInnen, leiden an einer Leberzirrhose. Diese weist, nach Häufigkeit sortiert, folgende Ursachen auf: Die weitaus häufigste Ursache ist die alkoholische Steatohepatitis (ASH). Danach folgen Leberzirrhose nach Hepatitis-C-Virusinfektion, nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und kombinierte Steatohepatitis (BASH). Seltener sind beispielsweise kryptogene Ursachen und primär biliäre Cholangitis (PBC). Abbildung 5 zeigt die entsprechenden Verhältnisse.

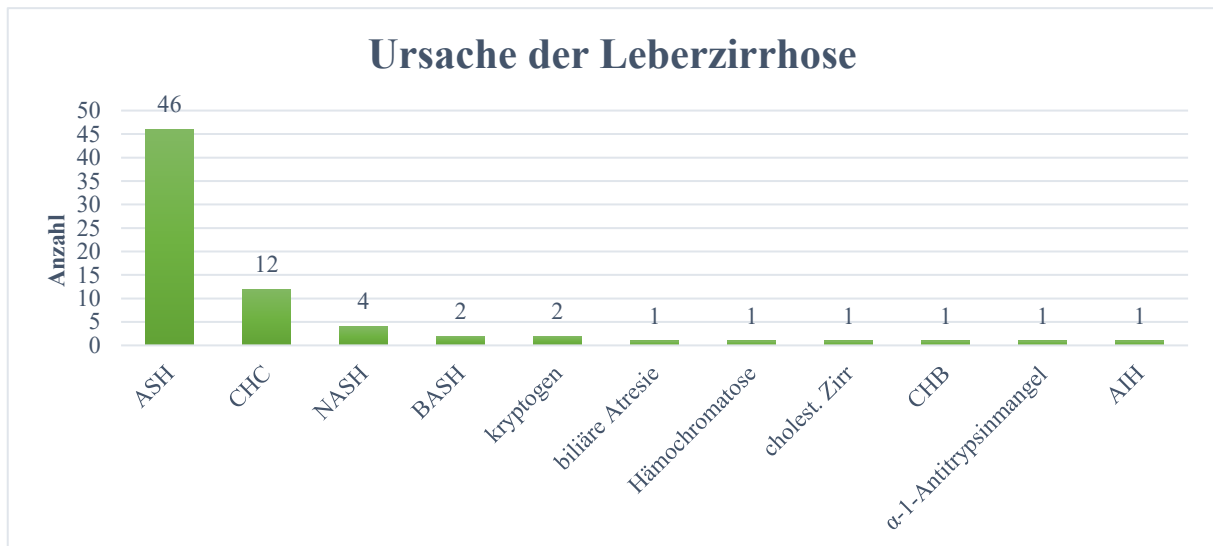


Abbildung 5 - Ursache der Leberzirrhose

ASH – alkoholische Steatohepatitis; CHC – chronische Hepatitis C; NASH – nicht-alkoholische Steatohepatitis; BASH – kombinierte Steatohepatitis; CHB – chronische Hepatitis B; AIH - Autoimmunhepatitis

Um die Schwere der Leberzirrhose einzuordnen werden Syntheseparameter und Stoffwechsel der Leber sowie Gerinnung und Folgen der Leberzirrhose analysiert. N = 44 (60%) zeigen ein erhöhtes Gesamtbilirubin ($> 1,1$ mg/dl). N = 32 (43%) zeigen ein reduziertes Albumin ($< 3,5$ g/dl). Bei n = 62 (85%) zeigt sich eine Störung der plasmatischen Gerinnung (INR $> 1,1$). N = 18 (25%) zeigen ein erhöhtes S-Kreatinin (Männer $> 1,1$ mg/dl bzw. Frauen $> 0,9$ mg/dl). Bei n = 8 (11%) kann eine hepatische Enzephalopathie °I festgestellt werden. Bei n = 17 (23%) kann ein milder sowie bei n = 11 (15%) ein massiver Aszites nachgewiesen werden. Mit diesen Daten ergibt sich nach Berechnung ein medianer MELD-Score von 13 sowie ein medianer CP-Score von 7. Dadurch fallen 30 PatientInnen in CP-Klasse A, 34 in CP-Klasse B und 9 in CP-Klasse C (siehe Abbildung 6).

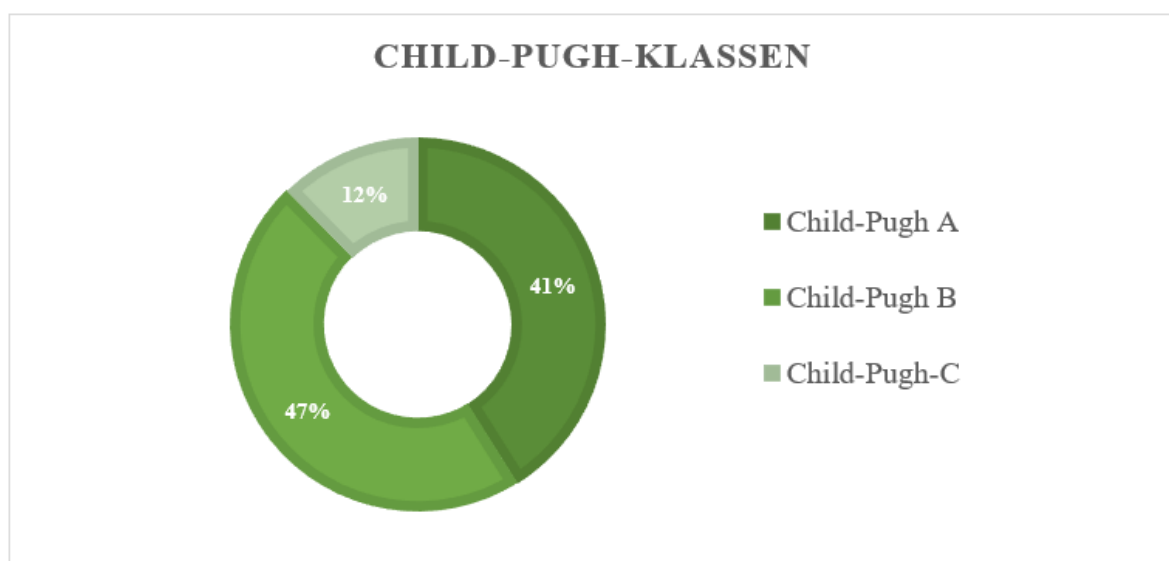


Abbildung 6 - Verteilung der Child-Pugh-Klassen

3.1.1 Lungenfunktion und Belastungsdyspnoe

Unter Verwendung der NYHA-Klassifikation geben 27 PatientInnen keine, 43 leichte und nur 3 starke Einschränkungen der Belastbarkeit oder Symptome wie Atemnot an. Die Erhebung des Rauchverhaltens ergibt, dass 50 PatientInnen rauchen oder in der Vergangenheit geraucht haben (siehe Tabelle 8).

Fragestellung	Gruppe	Anzahl (%)
NYHA-Klassifikation	I	27 (37%)
	II	43 (59%)
	III	3 (4%)
	IV	-
Rauchverhalten	ja	26 (36%)
	quit	24 (33%)
	nie	22 (30%)
	keine Angabe	1 (1%)

Tabelle 8 - NYHA-Klassifikation und Rauchverhalten

Die Ergebnisse der kapillären Blutgasanalyse und Lungenfunktionswerte in Ruhe befinden sich im normalen Referenzbereich der jeweiligen Parameter (siehe Tabelle 9).

Verfahren	Parameter	Mittelwert \pm SD
Blutgasanalyse (in Ruhe)	pO ₂ (mmHg)	82 \pm 10
	pCO ₂ (mmHg)	33 \pm 4
	Base excess (mmol/L)	-1,63 \pm 2,80
	AaDO ₂ (mmHg)	25 \pm 11
Lungenfunktion (in Ruhe)	FVC (%soll)	92 \pm 15
	FEV1 (%soll)	87 \pm 15
	FEV1/FVC-Ratio	76 \pm 7
	TLC (%soll)	96 \pm 14
	DLCO _c SB (%soll)	76 \pm 16
	DLCO _c VA (%soll)	86 \pm 18

Tabelle 9 - Auswertung der kapillären Blutgasanalyse und Lungenfunktion in Ruhe

3.1.2 Herzfunktion in Ruhe

Parameter	Median (IQR)
sPAP (mmHg)	26 (23-30)
HZV (L/min)	5,8 (4,5-7,0)
TAPSE (cm)	2,8 (2,4-2,9)
PulmAccT (ms)	118 (99-140)
PulmET (ms)	337 (304-360)

Tabelle 10 - Echokardiografie in Ruhe - rechtsventrikuläre Funktion; sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; ZVD: zentraler Venendruck; HZV: Herzzeitvolumen; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; PulmAccT: pulmonary acceleration time; PulmET: pulmonary ejection time

Die Echokardiografie ergibt folgendes für die rechtsventrikuläre Funktion. Zwei PatientInnen (3%) zeigen in Ruhe ein sPAP von 38 mmHg oder höher. Nur aus drei Messungen (4%) geht ein erhöhter ZVD von 10 mmHg hervor. Bei den übrigen PatientInnen liegt dieser bei 5 mmHg. Bei n = 44 (60%) PatientInnen ist die PulmAccT reduziert. Die PulmET ist in der gesamten Kohorte verlängert (siehe Tabelle 10). Für weitere Ergebnisse zu echokardiografischen Parametern siehe „Die pulmonale Belastungshämodynamik“.

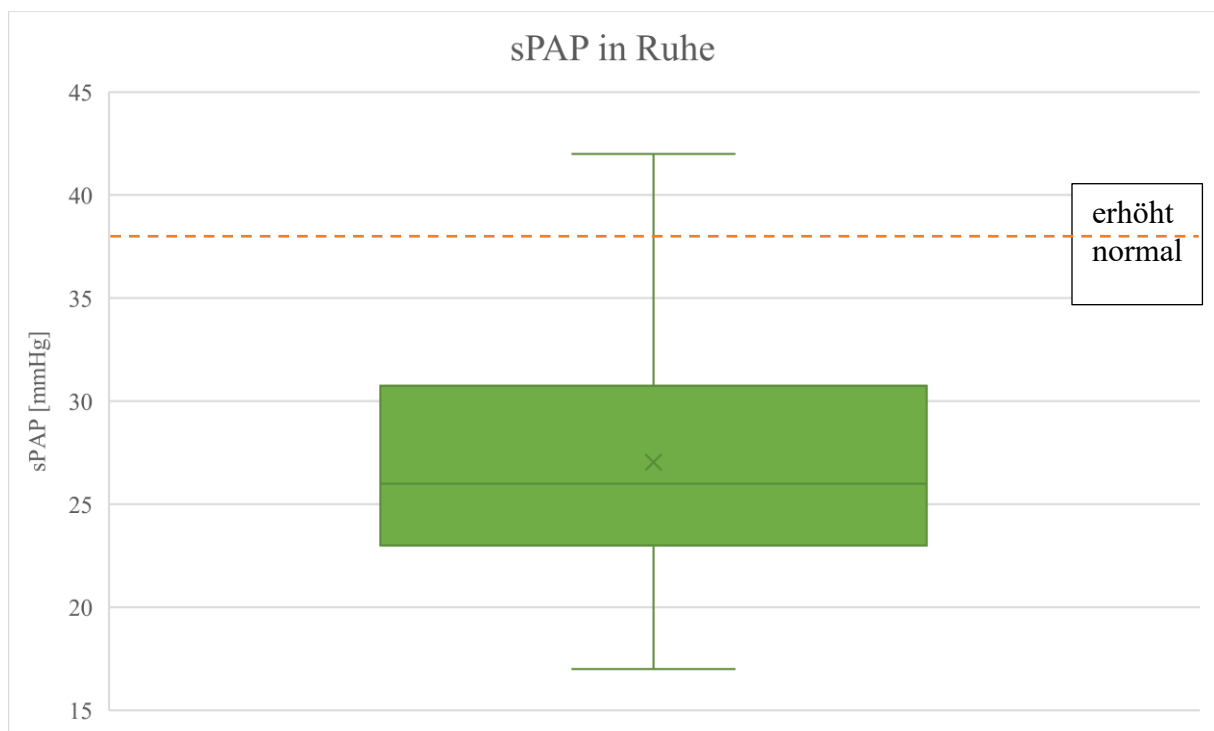


Abbildung 7 - rechtsventrikuläre Funktion - sPAP in Ruhe

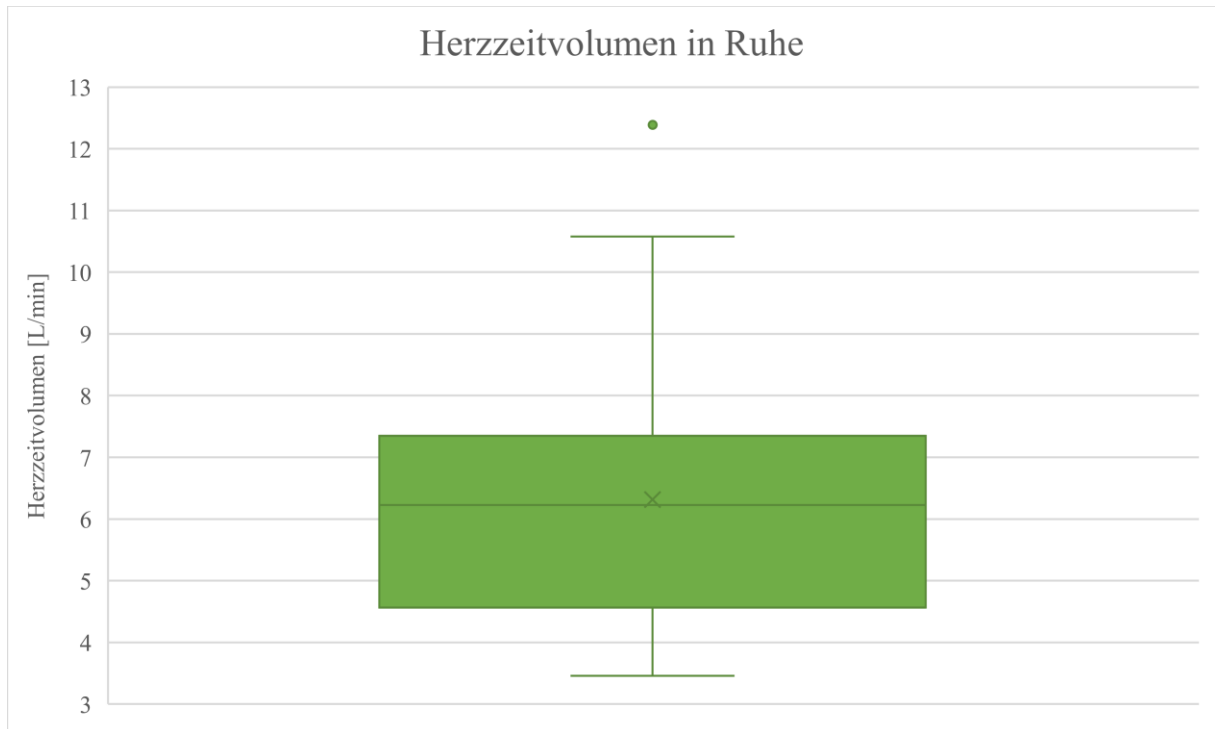


Abbildung 8 - rechtsventrikuläre Funktion - Herzzeitvolumen in Ruhe

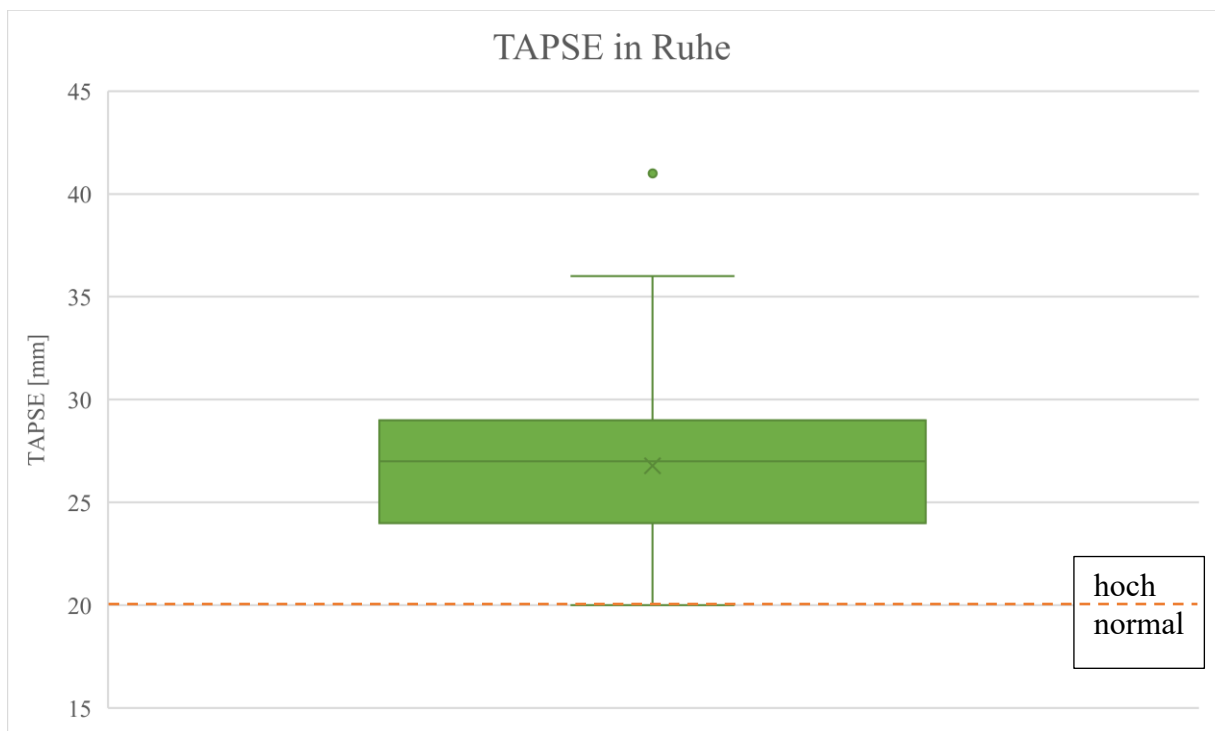


Abbildung 9 - rechtsventrikuläre Funktion - TAPSE in Ruhe

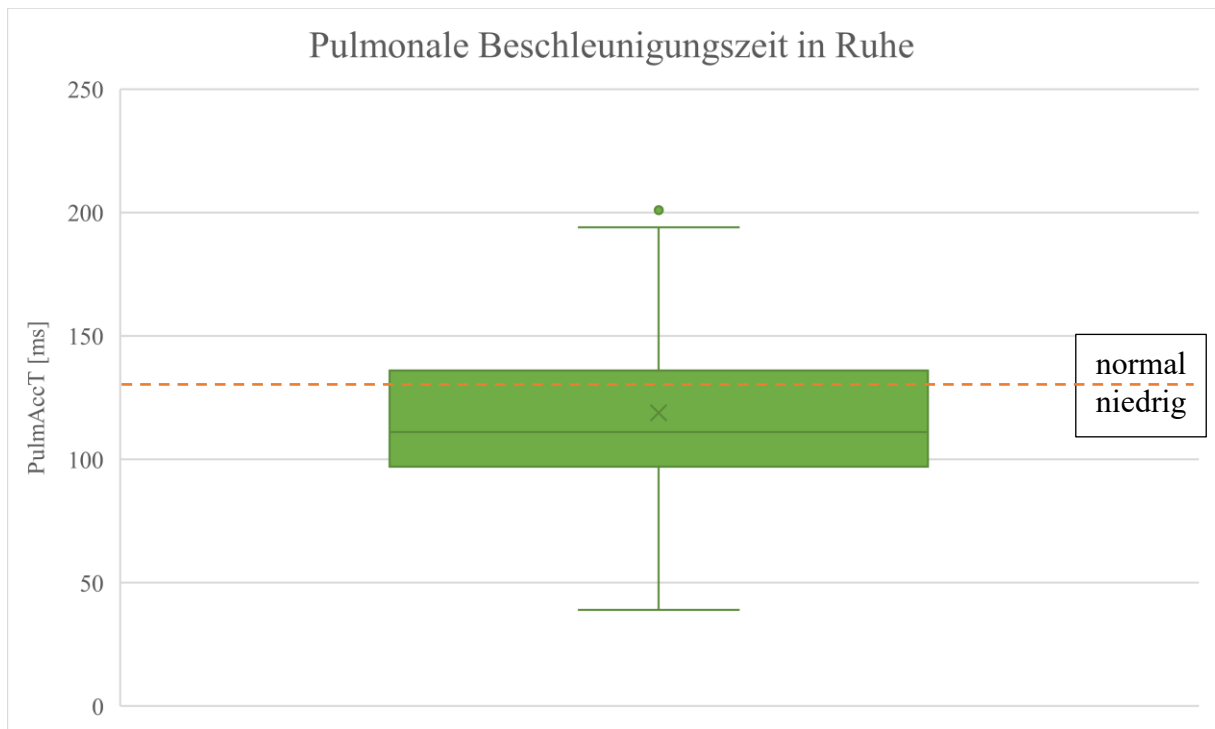


Abbildung 10 - rechtsventrikuläre Funktion - PulmAccT in Ruhe

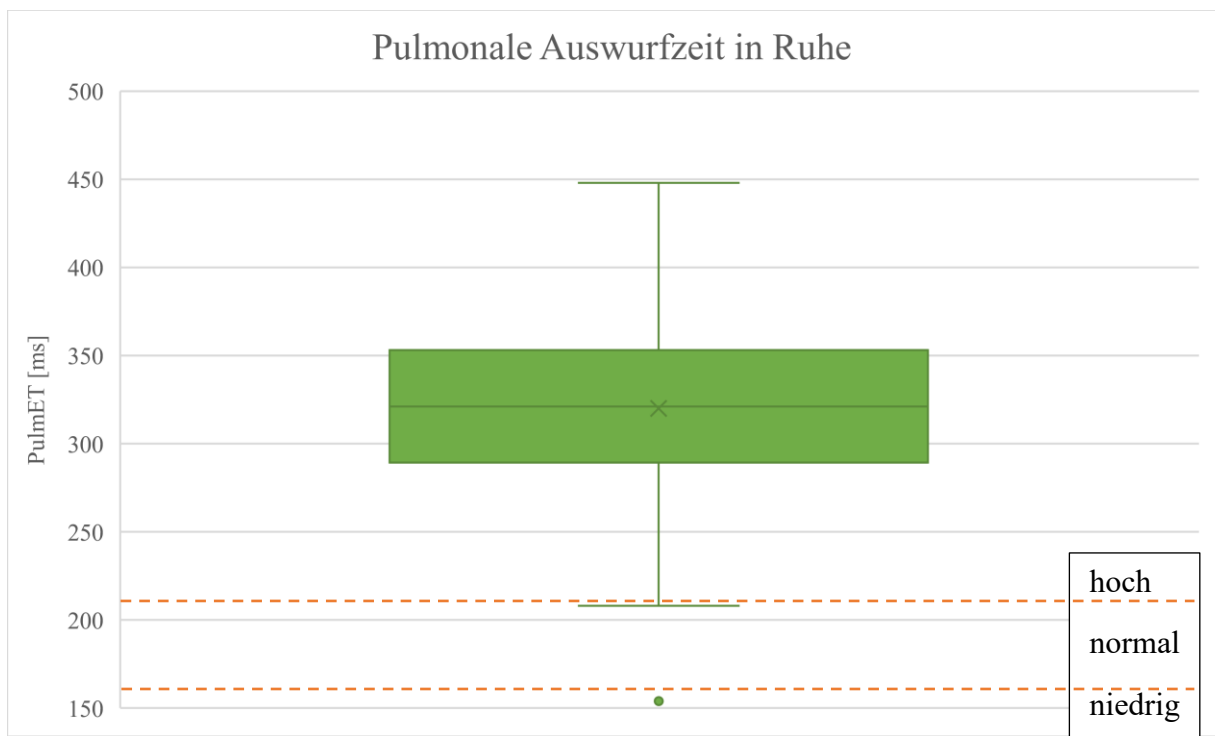


Abbildung 11 - rechtsventrikuläre Funktion - PulmET in Ruhe

3.1.3 Kardiopulmonale Belastbarkeit

Parameter	Mittelwert \pm SD / Median (IQR)
6MWT (m)	409 \pm 81
peakVO ₂ (ml/min/kg)	14,66 (12,85-16,36)
peakVO ₂ (%soll)	51 (40-59)
peakHR (%soll)	38,61 (30,51-51,07)

Tabelle 11 - kardiopulmonale Belastbarkeit

Eine Limitation der kardiopulmonalen Belastbarkeit zeigte sich sowohl im 6MWT als auch in der Spiroergometrie. Im 6MWT erreichen n = 28 (38%) PatientInnen nur eine niedrige Gesamtstrecke. In der Spiroergometrie zeigt sich, dass maximale Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenzreserve fast in der gesamten Kohorte eingeschränkt sind (siehe Tabelle 11; Abbildung 13).

Die Atemnot-Symptomatik wurde am Anfang und Ende des 6MWT erfragt und mittels BORG-Skala beurteilt (siehe Abbildung 12).

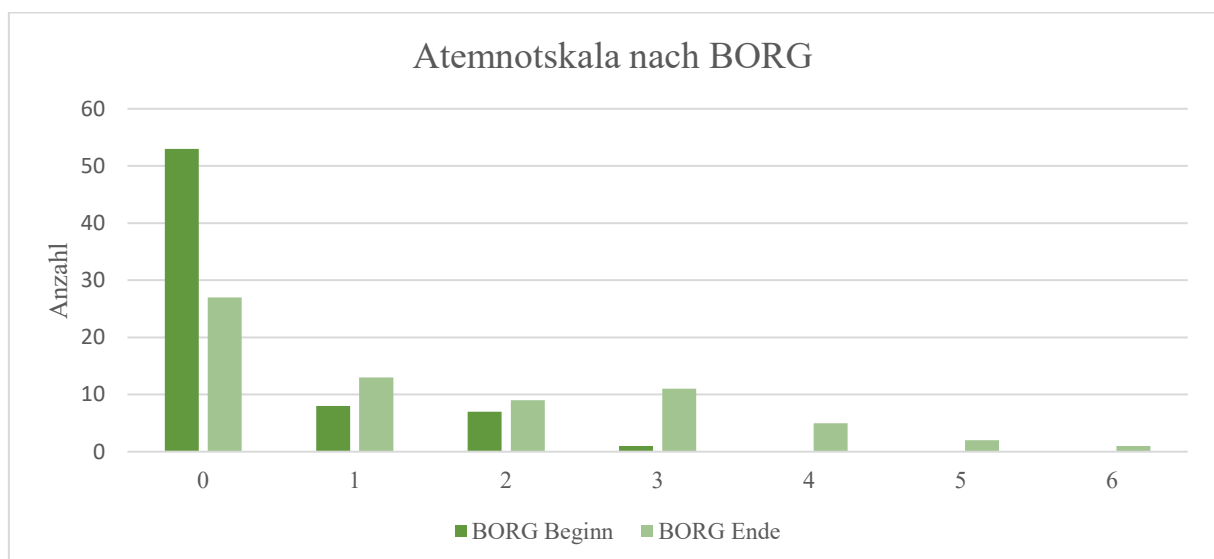


Abbildung 12 - Beurteilung der Atemnot vor und nach absolvieren des 6MWT

Kapilläre Blutgasanalysen wurden am Anfang und Ende der Spiroergometrie durchgeführt. Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck verhalten sich dabei stabil und überwiegend im normalen bis niedrig-normalen Bereich. Der Base excess ist in Ruhe bei n=30 (41%) und nach Belastung bei n=45 (62%) reduziert. Die arterio-alveoläre Sauerstoffdifferenz ist in Ruhe bei n=27 (37%) und nach Belastung bei n=39 (53%) erhöht (siehe Tabelle 12).

Parameter	Mittelwert ± SD / Median (IQR)
Ruhe-pO ₂ (mmHg)	82,31 ± 10,39
Ruhe-pCO ₂ (mmHg)	32,20 (30,20-34,80)
Ruhe-BE (mmol/L)	-1,63 ± 2,80
Ruhe-AaDO ₂ (mmHg)	25,08 ± 11,29
peak-pO ₂ (mmHg)	82,28 ± 12,22
peak-pCO ₂ (mmHg)	33,95 ± 3,66
peak-BE (mmol/L)	-3,85 ± 2,92
peak-AaDO ₂ (mmHg)	30,57 (23,21-33,89)

Tabelle 12 - kapilläre Blutgasanalyse vor und nach der Spiroergometrie

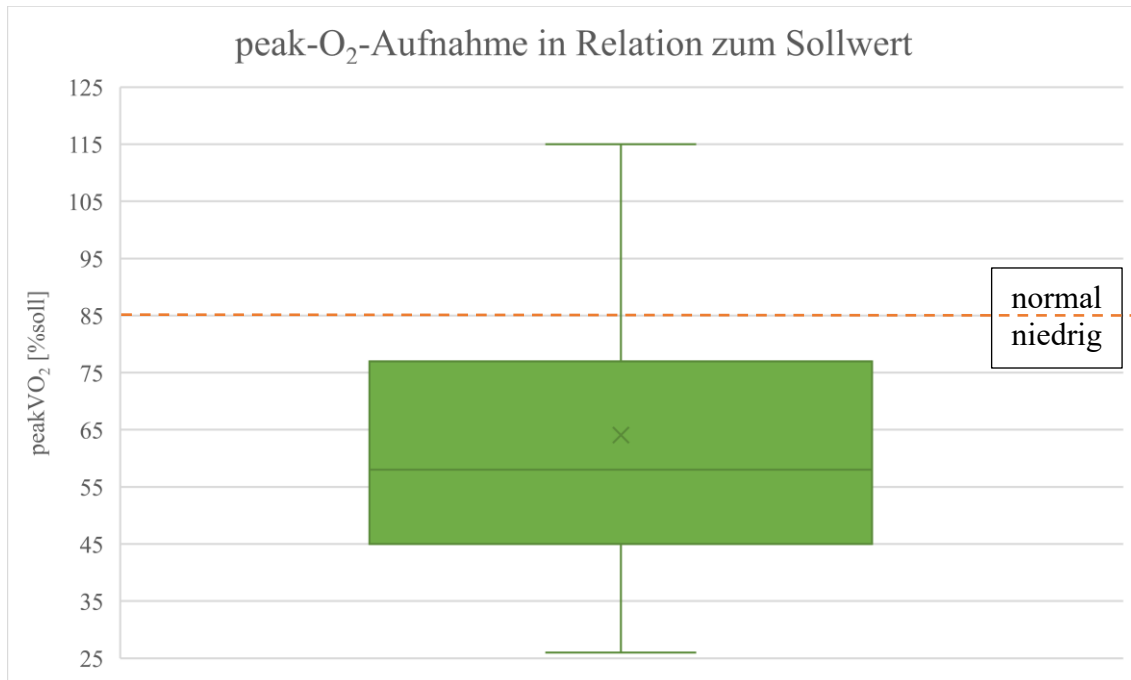


Abbildung 13 - Maximale O₂-Aufnahme in Relation zum Sollwert

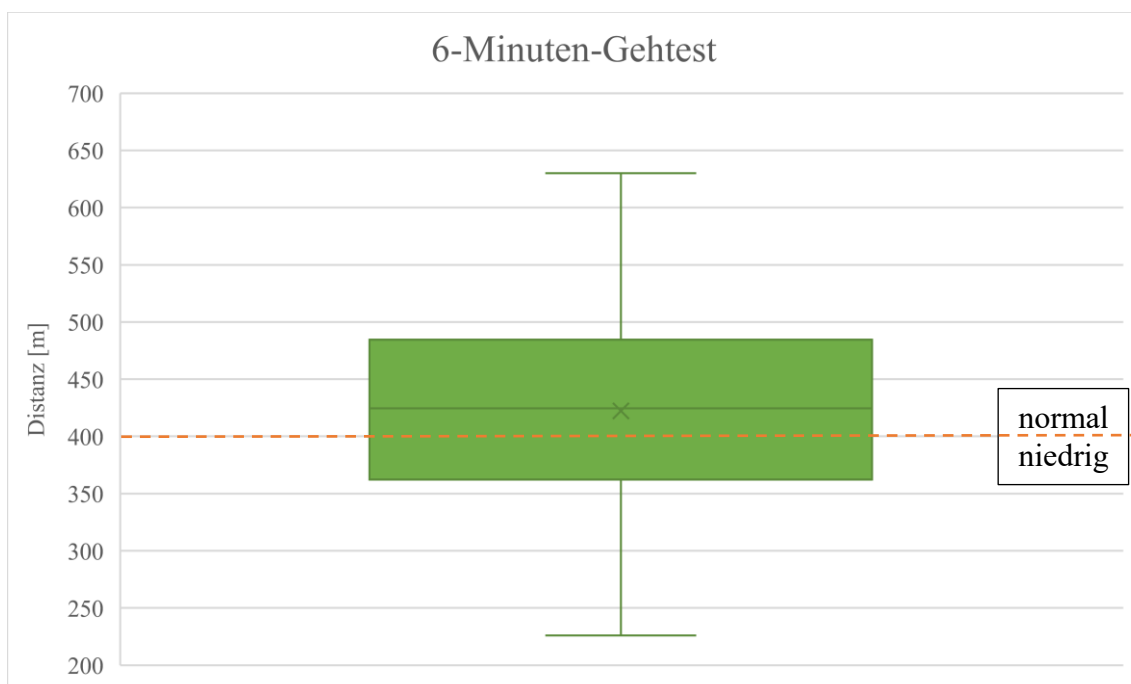


Abbildung 14 - 6-Minuten-Gehtest

3.2 Die pulmonale Belastungshämodynamik

Parameter	Mittelwert \pm SD / Median (IQR)		
	Ruhe	50 Watt	Maximal
sPAP (mmHg)	26 (23-30)	40 \pm 8	43 \pm 9
mPAP (mmHg)	18 (16-20)	26 \pm 5	27 (24-31)
HZV (L/min)	6,21 \pm 2,12	9,42 \pm 2,84	10,09 \pm 2,83
TAPSE (cm)	2,4 \pm 0,4	3,2 (2,9-3,4)	3,3 (2,9-3,4)

Tabelle 13 - Ausgewählte hämodynamische Parameter in Ruhe und bei Belastung

Pulmonale belastungshämodynamische Parameter aus der Belastungsechokardiografie ergeben folgendes Bild (siehe Tabelle 13). Bei $n = 73$ Probanden lagen Daten zu den pulmonalen Drücken vor. Bei $n = 37$ gab es zudem Daten zu HZV und TAPSE.

In Ruhe zeigen bereits $n = 2$ (3%) auffällig erhöhte mPAP-Werte (≥ 25 mmHg), sodass diese bei der Beurteilung unter Belastung nicht weiter berücksichtigt werden können. Bei 50 Watt auf dem Ergometer zeigen $n = 13$ (18%) und bei der maximalen Belastung $n = 25$ (34%) erhöhte mPAP-Werte (≥ 30 mmHg). Diese Entwicklung wird in Abbildung 15 deutlich.

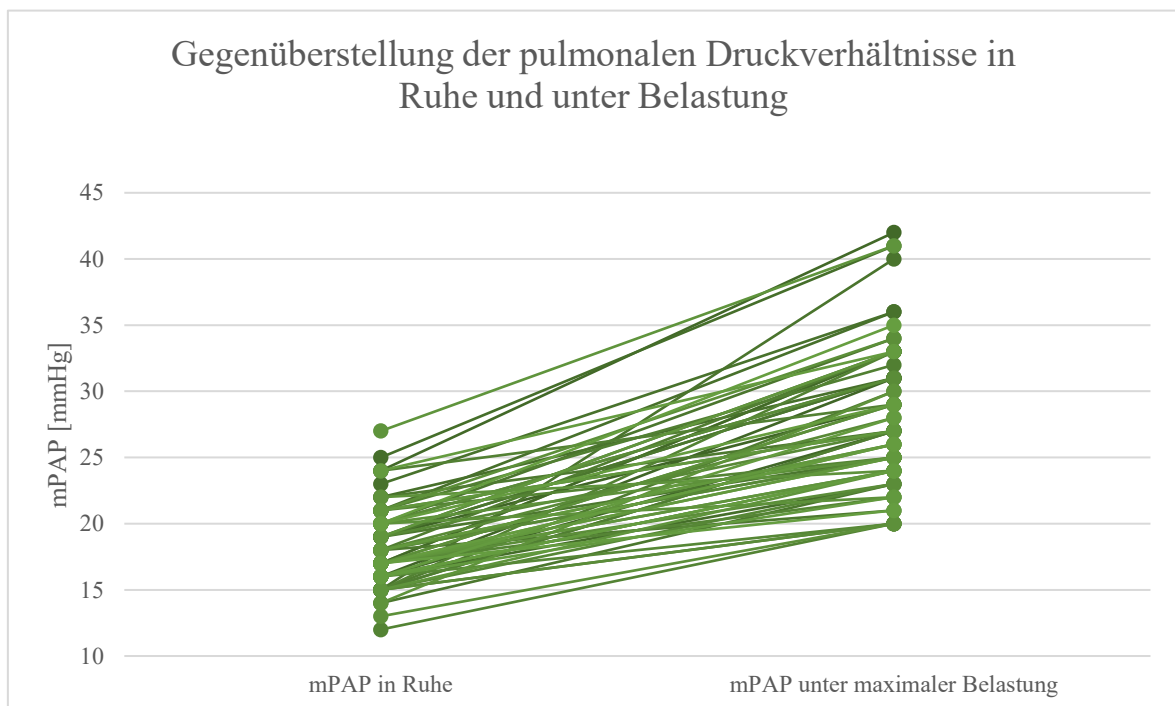


Abbildung 15 - Die pulmonalen Druckverhältnisse in Ruhe und unter Belastung

Die Beziehung zwischen pulmonalen Druckverhältnissen und geförderten Blutvolumen, ausgedrückt durch den sogenannten mPAP-CO-Slope, beschreibt die Zunahme des mPAP in Folge eines steigenden HZV durch körperliche Aktivität. Dieses Verhalten wird in Abbildung 16 veranschaulicht. Die TAPSE war in der gesamten Kohorte erhöht. Bei $n = 4$ (11%) konnte zudem eine EPH festgestellt werden (siehe Abbildung 17).

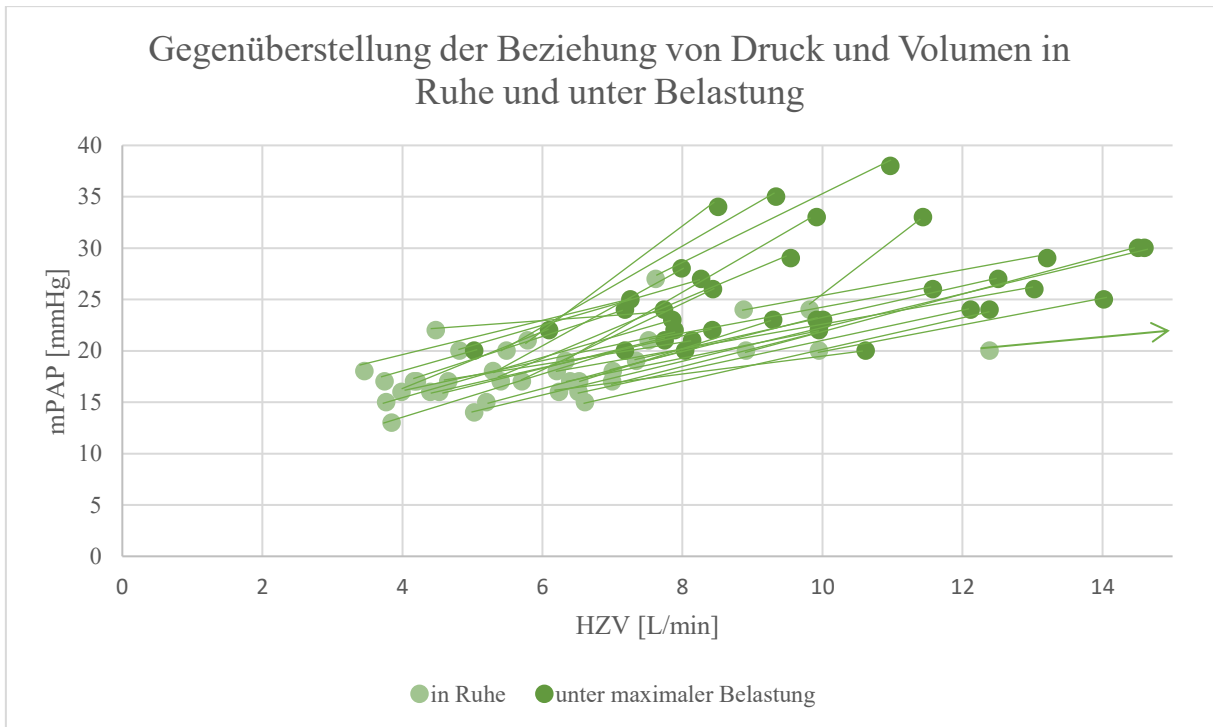


Abbildung 16 - Die Abhängigkeit pulmonaler Druckverhältnisse vom Herzzeitvolumen

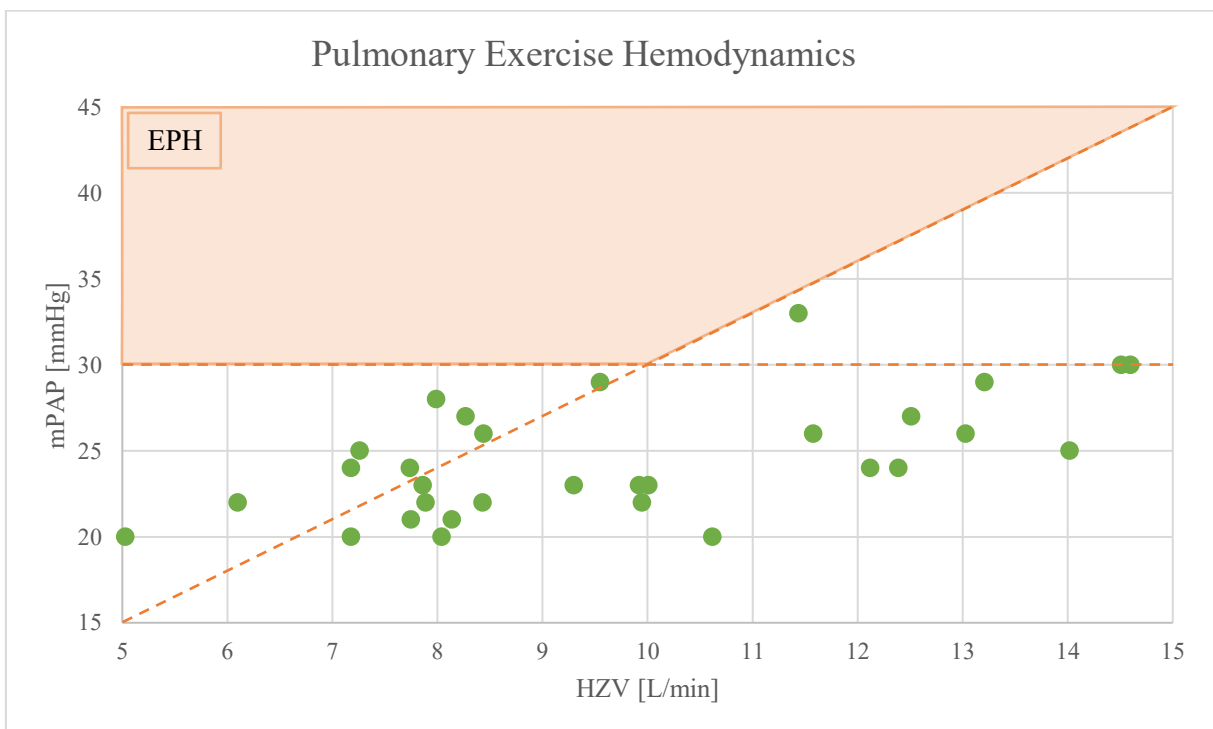


Abbildung 17 - Häodynamischen Parameter mit Bezug auf Referenzwerte der EPH

In Abbildung 17 kann die gesamte Population in 4 Gruppen unterteilt werden. Wenn mPAP und TPR im Normbereich sind, so handelt es sich um eine physiologische Hämodynamik. Ist nur der mPAP erhöht, der TPR aber noch normal, dann wird dieser Druck bei einem entsprechend hohen HZV erreicht. Dieses Verhältnis kann auch noch als unauffällig interpretiert werden. Bei einem erhöhten TPR, aber normalem mPAP verhält es sich anders. Der Gefäßwiderstand ist bereits auffällig und es stellt sich die Frage, ob der mPAP es bei adäquater Belastung auch wäre. Sind beide Parameter erhöht, so kann echokardiografisch bereits eine pathologische Hämodynamik unter Belastung festgestellt werden.

In Anlehnung an Abbildung 17 erfolgten zwei weitere Analysen, bei denen die Kohorte jeweils anders unterteilt und dann auf Unterschiede der kardiopulmonalen Leistung und dem Schweregrad der Leberzirrhose untersucht wurde. Die Trennung erfolgte bei der ersten Analyse anhand des TPR und bei der zweiten mit dem mPAP-CO-Slope. Dabei wurden jeweils PatientInnen mit normalen Werten mit solchen verglichen, die pathologische Werte zeigten.

Beim TPR zeigte sich folgendes Bild. Aus 6MWT und CP-Score ging kein signifikanter Unterschied hervor. Allerdings lagen im peakVO₂ diejenigen mit einem TPR < 3 im Median bei 45 %soll, wohingegen solche mit einem TPR > 3 bei 56 %soll waren (p = 0,034; siehe Tabelle 14).

Parameter	TPR < 3	TPR ≥ 3	p-Wert
6MWT (m)	394 (326 – 444)	412 (349 – 454)	n.s.
peakVO₂ (%soll)	45 (37 – 53)	56 (50 – 63)	0,034
CP-Score	8 (6 – 9)	7 (5 – 9)	n.s.

Tabelle 14 - Trennung der Kohorte anhand des TPR

Werden die PatientInnen anhand des mPAP-CO-Slope aufgeteilt, so zeigt sich weder bei der kardiopulmonalen Belastbarkeit noch beim Schweregrad der Leberzirrhose ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 15).

Parameter	mPAP-CO-Slope < 3	mPAP-CO-Slope ≥ 3	p-Wert
6MWT (m)	401 (335 – 454)	371 (314 – 406)	n.s.
peakVO₂ (%soll)	48 (39 – 57)	52 (42 – 56)	n.s.
CP-Score	8 (6 – 9)	9 (5 – 11)	n.s.

Tabelle 15 - Trennung der Kohorte anhand des mPAP-CO-Slope

In den anschließenden Analysen wurde die Kohorte folgendermaßen aufgeteilt. Durch Trennung anhand des Medians des sPAP bei 50 Watt Belastung entstehen zwei Gruppen mit PatientInnen, die sich entweder darunter ($n = 34$) oder darüber ($n = 28$) befinden (siehe Abbildung 18). Die Gruppe oberhalb des Median ist mit zunehmender Schwere der Leberzirrhose stärker vertreten (siehe Abbildung 19).

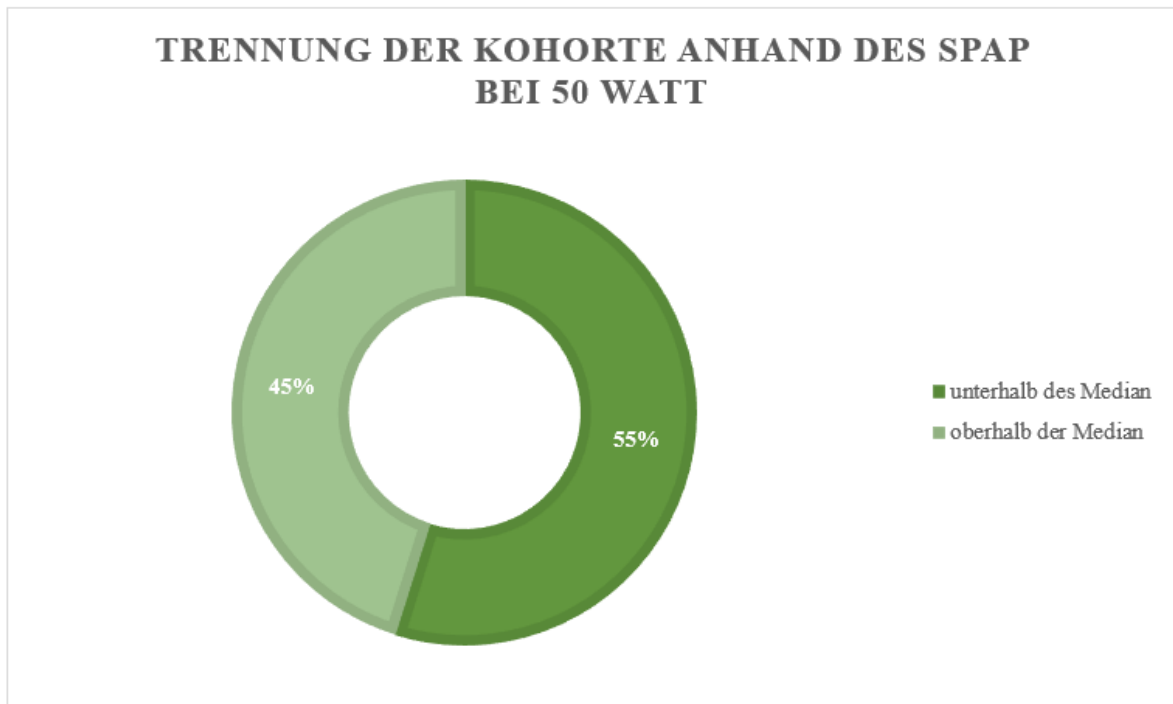


Abbildung 18 - Trennung der Kohorte in zwei Gruppen

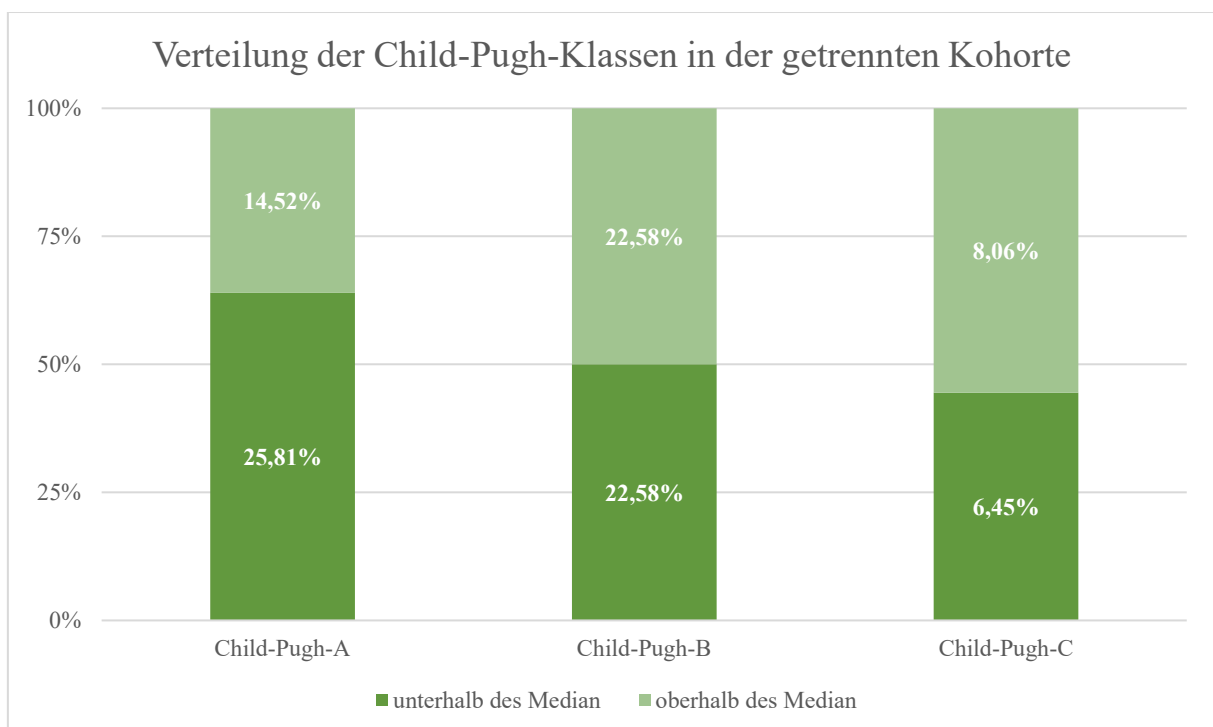


Abbildung 19 - Verteilung der CP-Klassen abhängig vom sPAP unter Belastung

Tabelle 16 vergleicht die Charakteristika der Gruppen in Bezug auf Demografie, laborchemische Parameter sowie Lungen- und Herzfunktion. Die überwiegende Anzahl der Parameter zeigen keinen signifikanten Unterschied. Hinsichtlich der Belastung schlägt sich der höhere Druck dennoch nieder, wenn man das NT-proBNP betrachtet ($p = 0,008$). Auch der Druck in Ruhe ($p < 0,001$) sowie bei maximaler Belastung ($p < 0,001$) und das Herzzeitvolumen ($p = 0,01$) Verhalten sich analog zum Druck bei 50 Watt.

Parameter	Gruppe < Median	Gruppe > Median	p-Wert
Alter (Jahre)	54 ± 11	58 ± 8	n.s.
BMI (kg/m ²)	27 (24-30)	28 (26-32)	n.s.
β-Blocker (Anzahl, %)	26 (76%)	19 (68%)	n.s.
NYHA-Klassifikation I/II/III (Anzahl, %)	15/19/0 44%/56%/0%	7/18/3 25%/64%/11%	0,05
Raucher (Anzahl, %)	12 (35%)	9 (32%)	n.s.
Aszites (Anzahl, %) kein/wenig/massiv	22/7/5 65%/21%/14%	15/19/4 54%/32%/14%	n.s.
CP-Score	7 (5-8)	8 ± 2	n.s.
MELD-Score	13 ± 5	16 ± 6	n.s.
NT-proBNP (pg/ml)	100 (53-136)	219 (84-309)	0,008
pO ₂ in Ruhe (mmHg)	82,82 ± 9,49	81,61 ± 12,94	n.s.
pCO ₂ in Ruhe (mmHg)	31,56 ± 4,32	32,85 ± 3,30	n.s.
BE in Ruhe (mmol/L)	-2,35 ± 2,78	-1,13 ± 3,04	n.s.
AaDO ₂ in Ruhe (mmHg)	24,68 ± 10,18	25,66 ± 14,10	n.s.
FVC (%soll)	93 ± 13	92 ± 17	n.s.
FEV1 (%soll)	87 ± 14	88 ± 17	n.s.
FEV1/FVC (%soll)	76 ± 7	77 ± 5	n.s.
TLC (%soll)	99 ± 16	95 ± 13	n.s.
DLCOC-SB (%soll)	74 ± 14	77 ± 19	n.s.
DLCOC-VA (%soll)	83 ± 16	87 ± 19	n.s.
sPAP in Ruhe (mmHg)	24 (23-26)	30 (28-33)	<0,001
sPAP maximal (mmHg)	38 ± 5	49 ± 7	<0,001
HZV in Ruhe (L/min)	5,72 ± 2,18	7,36 ± 1,72	0,01
mPAP-CO-Slope (mmHg/L/min)	1,73 ± 0,66	2,92 ± 1,51	n.s.
ZVD in Ruhe (mmHg)	5	5	n.s.
TAPSE in Ruhe (cm)	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,5	n.s.
PulmAccT (ms)	117 (99-136)	126 ± 30	n.s.
PulmET (ms)	332 (320-352)	334 ± 43	n.s.
HF in Ruhe (l/min)	68 ± 14	71 ± 11	n.s.
HF maximal (l/min)	106 ± 17	113 ± 21	n.s.
peakVO ₂ (%soll)	51 (44-59)	52 ± 13	n.s.
6MWT (m)	407 ± 83	392 ± 68	n.s.

Tabelle 16 - Charakteristika der LeberzirrhotikerInnen in der getrennten Kohorte

3.2.1 Pulmonale Belastungshämodynamik vs. kardiopulmonale Leistung

Die kardiopulmonale Leistung ist sowohl in der Spiroergometrie als auch im 6MWT unabhängig von dieser Gruppenzuteilung (siehe Tabelle 16; Abbildung 20, 21).

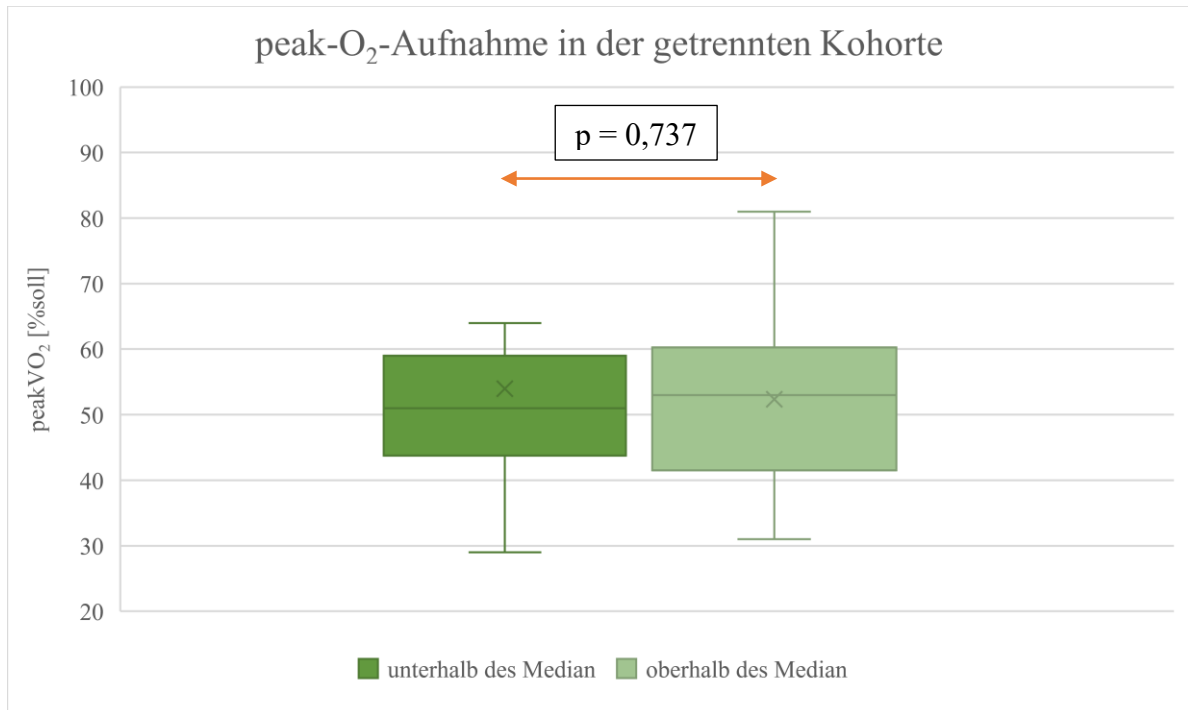


Abbildung 20 - peakVO₂ in der getrennten Kohorte

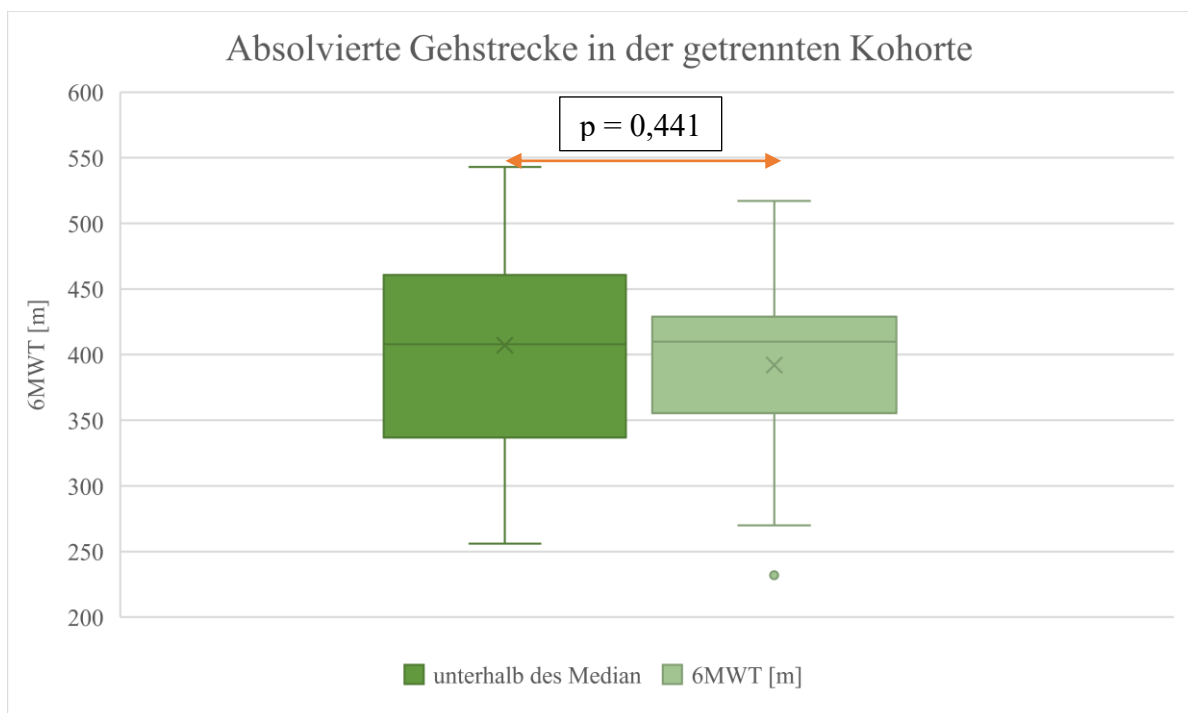


Abbildung 21 - 6MWT in der getrennten Kohorte

Folgende Analysen befassen sich wieder mit der gesamten Kohorte als eine Gruppe.

Die Verteilungsmuster und auch die entsprechenden Korrelationsanalysen (siehe Tabelle 17) zeigen keinen Zusammenhang zwischen der kardiopulmonalen Leistung und Parametern der Hämodynamik bzw. rechtsventrikulären Funktion.

Korrelationskoeffizient Spearmann-Rho (r_s); Signifikanz				
Parameter	peakVO ₂		6MWT	
sPAP in Ruhe (mmHg)	$r_s = 0,049$	n.s.	$r_s = -0,114$	n.s.
sPAP bei 50Watt (mmHg)	$r_s = 0,079$	n.s.	$r_s = -0,038$	n.s.
sPAP maximal (mmHg)	$r_s = 0,191$	n.s.	$r_s = 0,169$	n.s.
mPAP-CO-Slope (mmHg/L/min)	$r_s = 0,107$	n.s.	$r_s = -0,178$	n.s.
ZVD in Ruhe (mmHg)	$r_s = -0,020$	n.s.	$r_s = 0,071$	n.s.
ZVD maximal (mmHg)	$r_s = 0,082$	n.s.	$r_s = 0,104$	n.s.
HZV in Ruhe (L/min)	$r_s = -0,181$	n.s.	$r_s = -0,377$	$p = 0,024$
HZV maximal (L/min)	$r_s = -0,080$	n.s.	$r_s = -0,106$	n.s.
TAPSE in Ruhe (cm)	$r_s = -0,069$	n.s.	$r_s = -0,174$	n.s.
TAPSE maximal (cm)	$r_s = -0,060$	n.s.	$r_s = 0,142$	n.s.
PulmAccT (ms)	$r_s = -0,045$	n.s.	$r_s = 0,061$	n.s.
PulMET (ms)	$r_s = 0,170$	n.s.	$r_s = -0,100$	n.s.

Tabelle 17 - Korrelation – Hämodynamik/RV-Funktion vs kardiopulmonale Leistung

Dagegen besteht sehr wohl ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kardiopulmonalen Leistung und dem Schweregrad der Leberzirrhose. Es korreliert sowohl der Child-Pugh-Score als auch der MELD-Score mit peakVO₂ und 6MWT (siehe Tabelle 18). Abbildung 22 zeigt diesen Zusammenhang bezüglich der Child-Pugh-Klassifikation.

Korrelationskoeffizient Spearmann-Rho (r_s); Signifikanz				
Parameter	peakVO ₂		6MWT	
CP-Score	$r_s = -0,416$	$p < 0,001$	$r_s = -0,288$	$p = 0,017$
MELD-Score	$r_s = -0,337$	$p = 0,005$	$r_s = -0,289$	$p = 0,018$

Tabelle 18 - Korrelation - Schwere der Leberzirrhose vs kardiopulmonale Leistung

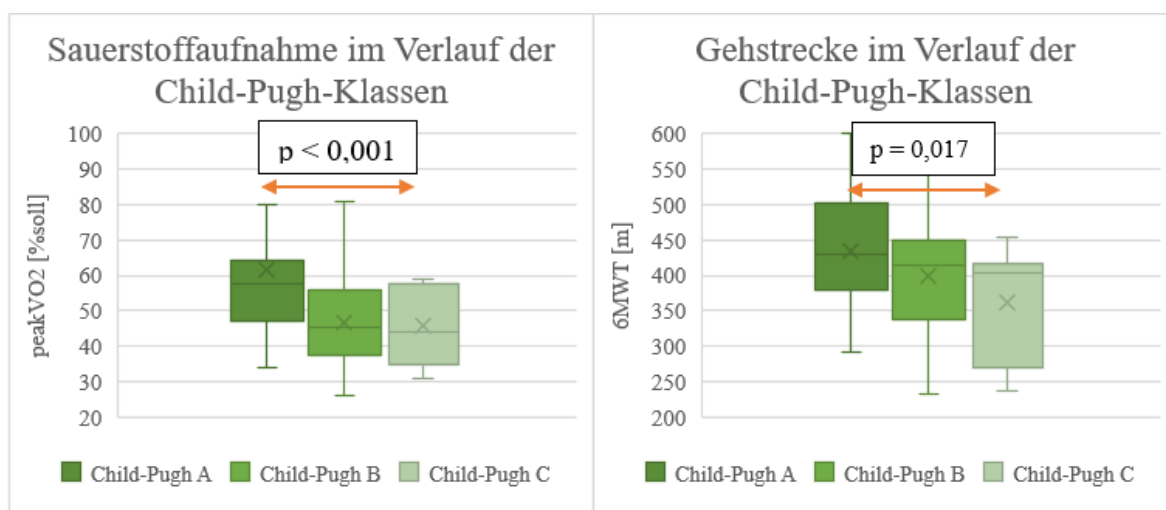


Abbildung 22 - kardiopulmonale Leistung vs Schweregrad der Leberzirrhose

3.2.2 Pulmonale Belastungshämodynamik vs. Schwere der Leberzirrhose

Parameter	Korrelationskoeffizient Spearman-Rho (r_s); Signifikanz			
	Child-Pugh-Score		MELD-Score	
sPAP in Ruhe (mmHg)	$r_s = 0,221$	n.s.	$r_s = 0,218$	n.s.
sPAP bei 25 Watt (mmHg)	$r_s = 0,270$	n.s.	$r_s = 0,271$	n.s.
sPAP bei 50 Watt (mmHg)	$r_s = 0,078$	n.s.	$r_s = 0,054$	n.s.
sPAP maximal (mmHg)	$r_s = 0,003$	n.s.	$r_s = 0,020$	n.s.
mPAP-CO-Slope (mmHg/L/min)	$r_s = 0,095$	n.s.	$r_s = 0,005$	n.s.

Tabelle 19 - Korrelation - Parameter der Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose

Die hämodynamischen Parameter korrelieren nicht mit der Schwere der Leberzirrhose (siehe Tabelle 19) sowie die Ausprägung der hämodynamischen Parameter nicht abhängig von den Kategorien der Child-Pugh-Klassen ist (siehe Abbildungen 23-25).

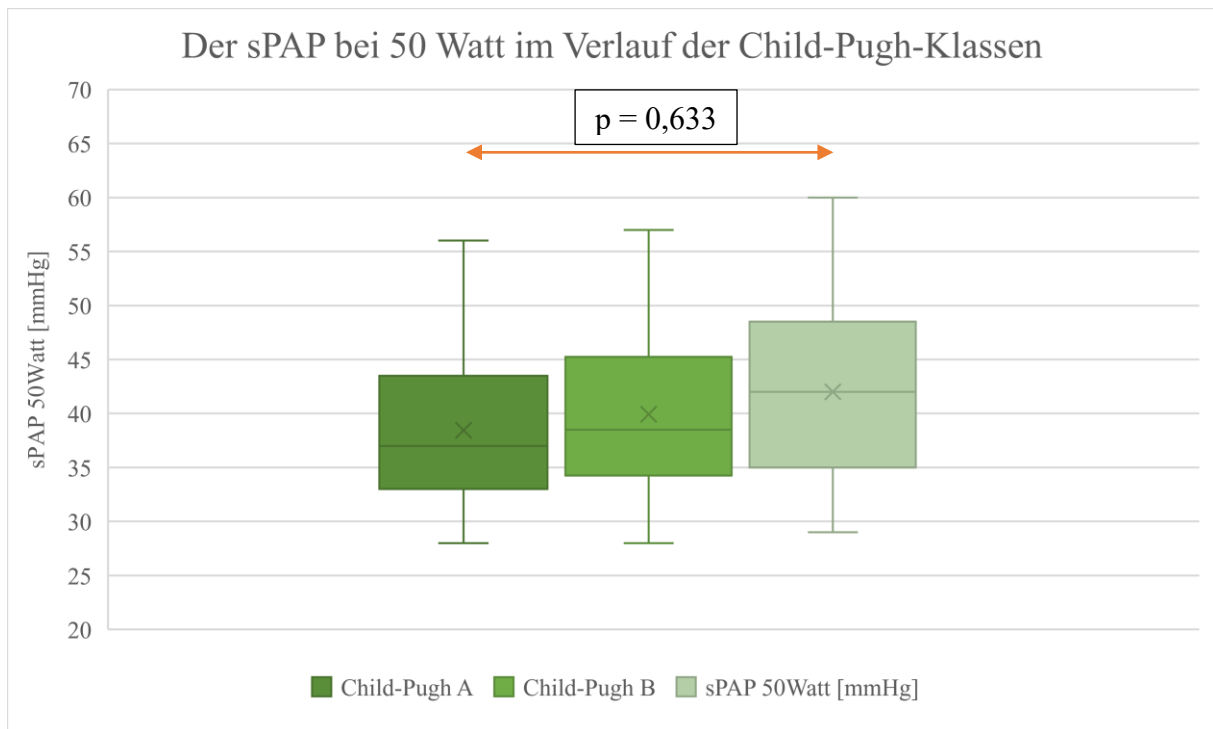


Abbildung 23 - Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose - sPAP bei 50 Watt

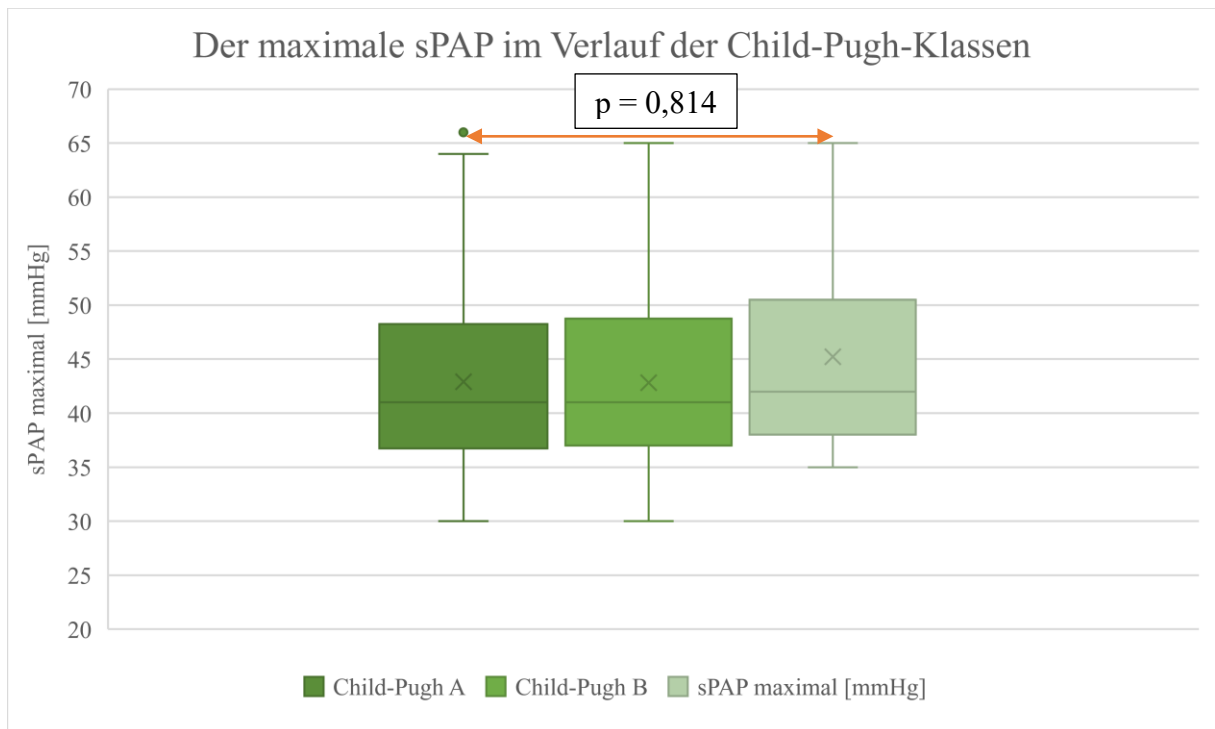


Abbildung 24 - Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose - sPAP maximal

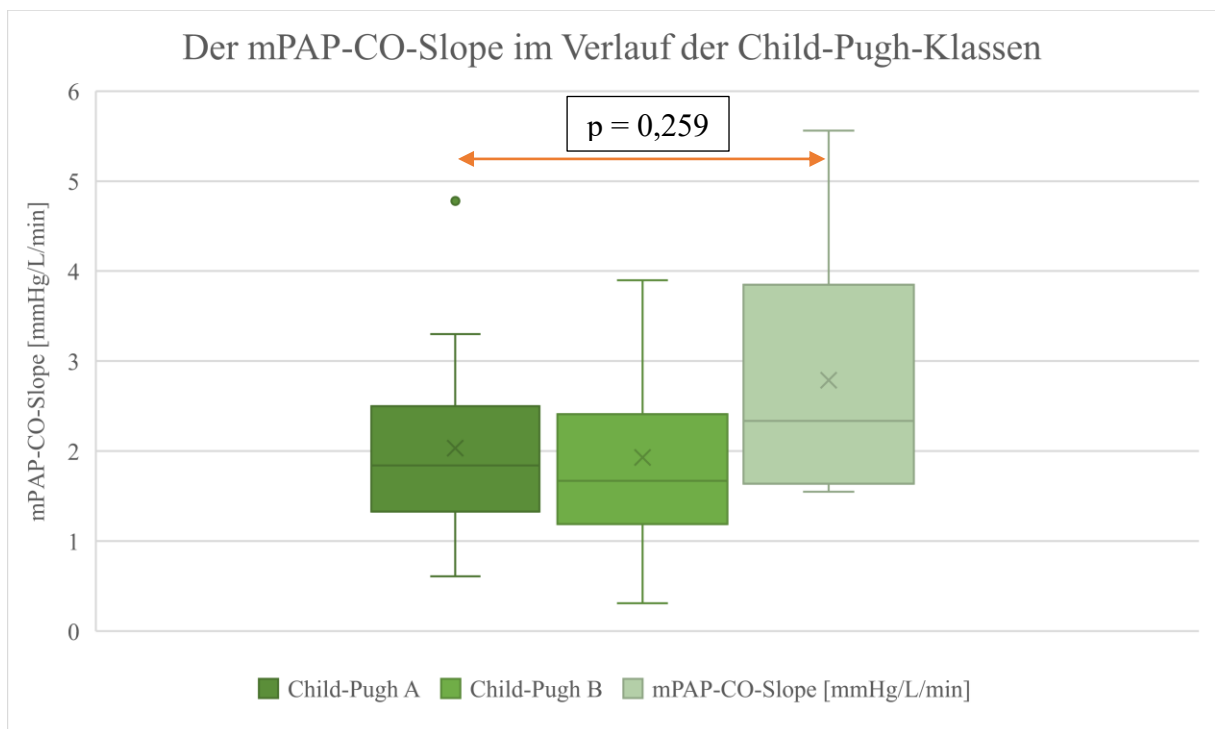


Abbildung 25 - Hämodynamik vs Schwere der Leberzirrhose - mPAP-CO-Slope

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde für die pulmonale Hypertonie die ursprüngliche Definition verwendet, da sie zum Zeitpunkt der Arbeit noch Bestandteil der aktuellen Leitlinien ist [5]. Die Entscheidung über Referenzwerte ist dabei allerdings auf besondere Art entstanden. In den Jahren 1965-1968 war auf dem deutschen Markt der Appetitzügler Aminorex verfügbar. Dieser musste allerdings vom Markt genommen werden, da es durch die Einnahme rasch zur Ausbildung einer schweren pulmonalen Hypertonie kommt. Die PatientInnen sollten also durch eine erste Definition diagnostiziert werden können. Um dabei ein Übermaß an Diagnosen und Behandlungen zu verhindern wurde der Referenzwert willkürlich hoch gesetzt [29,102,103]. Simonneau et al. haben 2019 vorgeschlagen die Referenzwerte an moderne Vorgehensweisen anzupassen. Bei einem normalen mPAP von $14,0 \pm 3,3$ mmHg soll ein neuer Referenzwert zwei Standardabweichungen darüber und damit bei > 20 mmHg liegen [29].

4.1 Prävalenz der pathologischen pulmonalen Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung bei PatientInnen mit Leberzirrhose

In klinischen Studien, die sich u.a. mit der PoPH beschäftigen, werden häufig sehr unterschiedliche Prävalenzen angegeben. Die Angaben schwanken von 2 bis 26%. Ein Blick auf die Einschluss- und Diagnosekriterien kann diese Vielfalt allerdings erklären.

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen portaler und pulmonaler Hypertonie anhand von Obduktionen von McDonnell et al. hergestellt. In einer groß angelegten Studie konnte gezeigt werden, dass pulmonal-arterielle Hypertonien in signifikantem Maße häufiger vorkommen als in der Normalbevölkerung. Unter 17.901 Obduktionen wurde eine PAH in der gesamten Population zu 0,13%, in der Subpopulation derjenigen mit Leberzirrhose allerdings zu 0,73% ($p < 0,001$) nachgewiesen. Anschließend wurde eine Serie von 2.459 Obduktionen in einer Population analysiert, bei der zuvor mittels Biopsie eine Leberzirrhose diagnostiziert wurde. Hier konnte zu 0,61% ($p < 0,001$) eine PoPH festgestellt werden [26]. Im Anschluss daran wuchs das Interesse das Wissen, um diesen Zusammenhang für prognostische und therapeutische Zwecke zu nutzen.

Unterschiedliche Studien befassten sich mit dem prognostischen Wert einer PoPH für PatientInnen, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt werden soll. Der genaue Fortschritt der zugrundeliegenden Lebererkrankung wurde zwar nicht immer im Detail aufgeführt, da es sich jedoch um PatientInnen handelt, die auf der Liste für eine Lebertransplantation stehen, ist davon auszugehen, dass sich die gesamte Kohorte im Endstadium befindet. Von einer relativ hohen Prävalenz ist in diesen Kohorten also stets auszugehen. Durch unterschiedliche diagnostische Kriterien kommt es dennoch zu starken Abweichungen. Starkel et al. verwendeten als alleiniges Merkmal einen mPAP > 25 mmHg, nahmen also alle pulmonalen Hypertonien in ihre Statistik auf, und kamen so auf eine Prävalenz von 26% [33]. Krowka et al. ergänzten einen PVR ≥ 3 WU und kamen auf eine Prävalenz von 5,3% [28] sowie Colle et al. mit einem PVR $\geq 1,5$ WU und PAWP < 15 mmHg eine Prävalenz von 6,1% [36] zeigen konnten. In einer Population von PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose und therapierefraktärem Aszites konnten Benjaminov et al. bei 16% einen mPAP ≥ 25 mmHg und PVR $\geq 1,5$ WU zeigen und schlossen so auf eine PoPH [38]. In einer Kohorte aus 507 PatientInnen, die hospitalisiert waren, eine portale Hypertonie hatten und einer RHC unterzogen wurden, konnten Hadengue et al. eine Prävalenz von 2% zeigen [35].

Es zeigt sich also, dass die Prävalenz der PoPH stark von den Einschlusskriterien der untersuchten Population abhängig ist. In dieser Arbeit wurden jene berücksichtigt, bei denen keine andere Erklärung für eine PAH vorhanden ist sowie in den letzten 6 Monaten keine Ösophagusvarizenblutung und thromboembolischen Ereignisse stattgefunden haben sollen. Unter den 73 TeilnehmerInnen waren in Ruhe bereits 2 auffällig. Bei einem stand das HZV zur Verfügung, sodass der PVR ermittelt werden kann. Die Prävalenz der PoPH beträgt in der Kohorte dieser Arbeit somit 3%. Betrachtet man die vorherigen Ergebnisse, so erscheint diese Prävalenz plausibel.

4.1.1 Bei Belastung – Prävalenz der EPH:

Das Gebiet der pulmonalen Belastungshypertonie ist noch ausgesprochen jung. So wurden erst kürzlich die diagnostischen Kriterien der EPH überarbeitet. In der vorherigen Version wurde der mPAP allein als notwendiger Parameter verwendet. PatientInnen, die in Ruhe noch normale Werte zeigten, unter Belastung jedoch mit dem mPAP über 30 mmHg stiegen, wurden mit einer EPH diagnostiziert. Es hat sich allerdings gezeigt, dass auch gesunde ProbandInnen, die unter Belastung ein hohes CO aufbringen, diese Druckverhältnisse

entwickeln können. Die Spezifität lag daher lediglich bei 77%. Ergänzt man die diagnostischen Kriterien um den TPR, so können falsch negative Resultate vermieden werden. Ein Vorschlag für eine Definition lautet nun wie folgt: in Ruhe liegen unauffällige Werte vor; unter Belastung ist der mPAP > 30 mmHg und der TPR ≥ 3 WU – Kovacs et al. 2017 sowie Herve et al. 2015 [7,104].

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine Studien, die sich mit der Prävalenz der EPH bei PatientInnen mit chronischen Lebererkrankungen beschäftigen. In dieser Arbeit haben wir eine Subkohorte von 37 PatientInnen analysiert, bei denen sowohl eine Abschätzung der pulmonalen Drücke als auch des Cardiac-Outputs vorliegen. Darunter befinden sich $n = 4$ (11%), welche die Kriterien einer EPH erfüllen.

4.2 Einfluss der Leberzirrhose auf die pulmonale Hämodynamik

Studien, die sich mit der Ursachenforschung der PoPH beschäftigen, konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine sicheren demografischen Faktoren bestimmen, welche eindeutig mit der Entstehung einer PoPH assoziiert sind. Kawut et al. präsentierten Ergebnisse denen zu folge das weibliche Geschlecht und eine Autoimmunhepatitis gehäuft vorkommen. Eine Leberzirrhose durch eine Hepatitis C war hier mit einem reduzierten Risiko assoziiert [34]. Sithampanathan et al. jedoch berichteten von einem Zusammenhang mit Hepatitis C sowie mit der alkoholischen Steatohepatitis. Hier gab es keinen Trend zugunsten des weiblichen oder männlichen Geschlechts [39].

Auch in dieser Arbeit kann die Ausprägung der Grunderkrankung nicht mit der Ausprägung der pulmonalen Hämodynamik in Zusammenhang gebracht werden. Zwar liefert die Aufteilung der Kohorte anhand des sPAP bei einer körperlichen Leistung von 50 Watt ein anschauliches Bild. Dabei ist die Gruppe mit höherem sPAP unter Belastung mit zunehmendem Schweregrad der Leberzirrhose, basierend auf dem CP-Score häufiger. In der CP-A-Klasse machen sie 36% aus, in CP-B 50% und in CP-C 56%. Dieses Verhalten spiegelt sich in den anschließenden Korrelationsanalysen allerdings nicht wider. Der CP-Score korreliert nicht mit Parametern der pulmonalen Belastungshämodynamik. Auch der Vergleich der PatientInnen anhand der unterschiedlichen CP-Klassen ergab bei einem sPAP bei 50 Watt Leistung ($p = 0,633$), bei maximalem sPAP ($p = 0,814$) und bezüglich des mPAP-CO-Slope ($p = 0,259$) keinen Zusammenhang.

Während die Schwere der Grunderkrankung keinen Zusammenhang mit der Ausprägung einer PoPH zeigt [34,35,39] fanden Hadengue et al. heraus, dass die Dauer, für die ein portaler Hypertonus besteht, einen Einfluss auf die Entstehung eines pulmonalen Hypertonus haben könnte. Sie konnten zeigen, dass PatientInnen nach einer TIPS-Operation später eine pulmonale Hypertonie entwickeln als jene ohne Operation (147 ± 49 vs 44 ± 27 Monate; $P < 0,0001$). Es folgte entsprechend die Vermutung, dass sich die Entstehung einer PoPH verzögert, wenn der HVPG vermindert wird [35].

Dies kann ebenso für PatientInnen mit Leberzirrhose gelten, sodass zukünftige Untersuchungen sich nicht lediglich auf den Schweregrad der Leberzirrhose als Ursache für eine PoPH richten, sondern ebenso die Zeit, die seit der Erstdiagnose vergangen ist, mit in Betracht ziehen sollten.

4.3 Einschränkung der kardiopulmonalen Leistung

Eine eingeschränkte Toleranz von körperlicher Belastung ist assoziiert mit einer erhöhten Rate an Hospitalisationen und einer erhöhten Mortalität. Dies gilt sowohl für gesunde Personen als auch für pulmonal oder kardiovaskulär Vorerkrankte [91,95]. PatientInnen mit chronischen pulmonal-vaskulären Erkrankungen sind dieser Gruppe zuzuordnen [91]. Diese zeigen darüber hinaus ein typisches Muster, mit dem sie auf einen Belastungsreiz reagieren. Dabei sind peakVO_2 und Atemreserve reduziert und V_D/V_T und AaDO_2 erhöht, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Mit der Anwendung dieser Kriterien kann eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 88% bei der Entdeckung von PatientInnen mit erhöhtem pulmonalen Gefäßwiderstand erreicht werden [91,105–107]. Dazu ist der peakVO_2 ein unabhängiger starker Prädiktor für das Überleben von PatientInnen mit PAH, während hämodynamische Parameter allein keine unabhängige prädiktive Information enthalten [108]. Dies betont die Wichtigkeit der kardiopulmonalen Funktionstest.

In der rezenten Studie zeigte sich keine eindeutige Korrelation zwischen Parametern der pulmonalen Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung oder rechtsventrikulären Funktion mit Parametern der kardiopulmonalen Leistung.

Auch nach Einteilung der Kohorte in zwei Gruppen anhand des sPAP bei einer körperlichen Leistung von 50 Watt kann kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Dabei zeigte sich, dass das Verhalten von 6MWT ($p = 0,441$) und peakVO_2 ($p = 0,737$) sich im Vergleich der beiden Gruppen nicht unterschied.

Allerdings kann ein eindeutiger Zusammenhang zwischen kardiopulmonaler Leistung und Schweregrad der Leberzirrhose gezeigt werden. Der CP-Score korreliert signifikant mit peakVO_2 ($p < 0,001$) und 6MWT ($p = 0,017$).

Dies bedeutet, dass die zunehmende Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit im Rahmen einer Leberzirrhose zu diesem Zeitpunkt noch nicht mit der pulmonalen Hämodynamik in Zusammenhang gebracht werden kann. Die Untersuchung dieser PatientInnen mittels kardiopulmonaler Belastungstests allerdings einen wichtigen prognostischen Beitrag liefern kann. Die Ursachensuche für eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei PatientInnen mit Leberzirrhose sollte aufrechterhalten werden.

4.3.1 Ausblick in potenzielle Ursachen: Das Frailty-Syndrom

Das Frailty-Syndrom ist ein Krankheitskomplex, welcher aus der Geriatrie bekannt ist, der aber nicht altersassoziiert sein muss. Charakteristisch sind unter anderem Gewichtsverlust mit ausgeprägter Sarkopenie, objektivierbare Muskelschwäche und Erschöpfung. Eine interessante Parallele zwischen Leberzirrhose und Frailty-Syndrom ist die starke Assoziation zur Erhöhung inflammatorischer Marker wie TNF-Alpha, IL-6 und CRP [9]. Es gewinnt zunehmend an Bedeutung. Während noch Uneinigkeit über adäquate diagnostische Kriterien besteht, wird bereits von einer Prävalenz von bis zu 50% bei PatientInnen mit Leberzirrhose gesprochen. Durch Rehabilitation und Anpassung des Lebensstils ist es allerdings reversibel [109]!

4.4 Limitierungen

Mit dem Setting dieser Studie gehen verschiedene Einschränkungen in der Analyse des Sachverhaltes einher. Da es sich um die retrospektive Auswertung einer zuvor in der Primärstudie analysierten Kohorte handelt, wurde diese entsprechend den zuvor festgelegten Ausschlusskriterien übernommen. Zudem bekamen viele der TeilnehmerInnen (72%) auch zum Zeitpunkt der Untersuchungen eine Therapie mit β -Blockern, welche einen Einfluss auf die Hämodynamik haben. Nach einer ersten Selektion anhand der Belastungsechokardiographie kam es zu einer Reduktion der TeilnehmerInnen auf 73 sowie weitere Analysen, zum Beispiel des HZV, sich auf 37 TeilnehmerInnen beschränkten. Diese verschiedenen Gruppen entsprechen nicht einem Abbild des Gesamtkollektivs an LeberzirrhotikerInnen – sind also nicht repräsentativ. Auch durch die Einschlusskriterien der Primärstudie, denen zufolge das Vorhandensein eines portalen Hypertonus für die Aufnahme erforderlich war, enthält die Kohorte nur eine Teilmenge aller LeberzirrhotikerInnen. Die beschriebenen Faktoren verzerren unter Umständen das Gesamtbild der Hämodynamik, welches wir hier untersucht haben. Zudem wurde bei dem vorliegenden Kollektiv keine invasive Abklärung der pulmonalen Belastungshämodynamik mittels RHC durchgeführt. Eine genaue Bestimmung der Ursache für den überproportionalen Anstieg der pulmonalen Druckwerte während Belastung konnte daher nicht ermittelt werden. Hier könnten sowohl präkapilläre Formen als Frühformen der PoPH, aber auch postkapilläre Komponenten im Zuge einer HFpEF oder zirrhotischen Kardiomyopathie eine Rolle spielen. Das genaue Ausmaß von präkapillären Phänotypen der EPH und deren klinische Bedeutung muss in zukünftigen Studien erhoben werden.

5 Konklusion

Versuche demografische Parameter, Ätiologie oder Schweregrad der Grunderkrankung mit der Ausbildung einer PoPH in Verbindung zu bringen konnten bereits in der Vergangenheit nicht über mehrere Studien hinweg bestätigt werden. So konnte auch hier die pulmonale Hämodynamik, weder in Ruhe noch unter Belastung, mit der Schwere der Leberzirrhose in Zusammenhang gebracht werden. Ein Aspekt, der in Zukunft genauer betrachtet werden könnte, ist die Zeit, die von Erstdiagnose der Leberzirrhose oder der PortHT bis zum ersten Auftreten einer PoPH oder EPH vergeht.

Die Prävalenz der PoPH war in vergangenen Studien stets sehr variabel. Diese Vielfalt ist dabei auf die jeweiligen Einschluss- und Diagnosekriterien zurückzuführen. Die hier angewandte Vorgehensweise ist gut in dieses Muster integrierbar und die daraus folgende Prävalenz ist plausibel. Zur Prävalenz der EPH liegen zu diesem Zeitpunkt noch keine offiziellen Daten vor, sodass es hier keine Vergleichsstudien gibt.

Die Prävalenz der EPH in dieser Kohorte liegt bei 11%. Diese PatientInnen können mit dem nicht-invasiven Verfahren der Belastungsechokardiografie entdeckt werden. Ebenso nimmt die körperliche Belastbarkeit eindeutig mit dem Fortschritt der Grunderkrankung ab. Weitere Studien könnten das Risiko untersuchen mit dem eine EPH zu einer PoPH fortschreitet oder wann ein geeigneter Therapiebeginn ist, um Lebensqualität und Prognose zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Leung JC-F, Loong TC-W, Pang J, Wei JL, Wong VW-S. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatol Int* 2018;12:44–55. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9795-0>.
- [2] Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2013;7:141–55. <https://doi.org/10.1586/egh.12.83>.
- [3] Siegenthaler W, Amann-Vesti B, editors. *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen*. 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006.
- [4] Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *The Lancet* 2004;363:1461–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16107-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16107-2).
- [5] Galiè N. “2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).” Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoepfer. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975. *European Respiratory Journal* 2015;46:1855–6. <https://doi.org/10.1183/13993003.51032-2015>.
- [6] Lau EMT, Godinas L, Sitbon O, Montani D, Savale L, Jaïs X, et al. Resting pulmonary artery pressure of 21–24 mmHg predicts abnormal exercise haemodynamics. *Eur Respir J* 2016;47:1436–44. <https://doi.org/10.1183/13993003.01684-2015>.
- [7] Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *European Respiratory Journal* 2017;50:1700578. <https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>.
- [8] Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grünig E, Saggat R, Lancellotti P, et al. Pulmonary Vascular Hemodynamic Response to Exercise in Cardiopulmonary Diseases. *Circulation* 2013;128:1470–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667>.
- [9] Herold G, editor. *Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2018.
- [10] García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012;57:458–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.007>.
- [11] Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:558–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.021>.
- [12] Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Enhanced vasoconstrictor prostanoid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2007;47:220–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.014>.

- [13] Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Härtl J, Roggel F, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol* 2007;47:228–38. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.019>.
- [14] Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Fernández M, Bosch J, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008;47:1248–56. <https://doi.org/10.1002/hep.22166>.
- [15] Zhou Q, Hennenberg M, Trebicka J, Jochem K, Leifeld L, Biecker E, et al. Intrahepatic upregulation of RhoA and Rho-kinase signalling contributes to increased hepatic vascular resistance in rats with secondary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1296–305. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.081059>.
- [16] Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;57:1300–14. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.144584>.
- [17] Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121–131. <https://doi.org/10.1002/hep.20993>.
- [18] Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Digestive and Liver Disease* 2007;39:507–15. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.12.014>.
- [19] Ginès P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809139>.
- [20] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–21. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>.
- [21] Mantz FA, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol* 1951;52:91–7.
- [22] Troy PJ, Waxman AB. Portopulmonary hypertension: challenges in diagnosis and management. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:281–6. <https://doi.org/10.1177/1756283X09338431>.
- [23] Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *The American Journal of Medicine* 1956;21:450–60. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90043-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(56)90043-2).
- [24] Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *The American Journal of Medicine* 1958;24:358–67. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(58\)90322-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(58)90322-X).
- [25] Naeye RL. “Primary” Pulmonary Hypertension with Coexisting Portal Hypertension: A Retrospective Study of Six Cases. *Circulation* 1960;22:376–84. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.22.3.376>.
- [26] McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437–41. <https://doi.org/10.1164/arrd.1983.127.4.437>.
- [27] Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168:392–415. <https://doi.org/10.1097/0000658-196809000-00009>.
- [28] Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502–10. <https://doi.org/10.1002/hep.21431>.

- [29] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019;53:1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
- [30] Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, Ludwig J, Dykoski RK, Edwards JE. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1233–8. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(87\)80123-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(87)80123-7).
- [31] Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:1–15. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70295-1](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70295-1).
- [32] Rodriguez-Roisin R. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *European Respiratory Journal* 2004;24:861–80. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00010904>.
- [33] Starkel P, Vera A, Gunson B, Mutimer D. Outcome of liver transplantation for patients with pulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2002;8:382–8. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.31343>.
- [34] Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196–203. <https://doi.org/10.1002/hep.22275>.
- [35] Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520–8. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90225-a](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90225-a).
- [36] Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401–9. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50060>.
- [37] Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996;71:543–51. <https://doi.org/10.4065/71.6.543>.
- [38] Benjaminov FS. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003;52:1355–62. <https://doi.org/10.1136/gut.52.9.1355>.
- [39] Sithamparamanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, Coghlan JG, Condliffe R, Dimopoulos K, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:770–9. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.014>.
- [40] Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–43. <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-613OC>.
- [41] Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1801887. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>.
- [42] Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH, Cool CD. Intrapulmonary Bronchopulmonary Anastomoses and Plexiform Lesions in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:574–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1508LE>.
- [43] Dorfmueller P, Günther S, Ghigna M-R, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul J-F, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44:1275–88. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169113>.
- [44] Ghigna M-R, Guignabert C, Montani D, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. *BMPR2* mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;48:1668–81. <https://doi.org/10.1183/13993003.00464-2016>.
- [45] Egermayer P, Town GI, Peacock AJ. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:161–8. <https://doi.org/10.1136/thx.54.2.161>.
- [46] Maruyama T, Ohsaki K, Shimoda S, Kaji Y, Harada M. Thromboxane-dependent portopulmonary hypertension. *The American Journal of Medicine* 2005;118:93–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.11.007>.
- [47] Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:849–56. <https://doi.org/10.1164/arrd.1979.120.4.849>.
- [48] Tsai YT, Lin HC, Yang MC, Lee FY, Hou MC, Chen LS, et al. Plasma endothelin levels in patients with cirrhosis and their relationships to the severity of cirrhosis and renal function. *J Hepatol* 1995;23:681–8. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80034-4](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80034-4).
- [49] Gerbes AL, Møller S, Gülberg V, Henriksen JH. Endothelin-1 and -3 plasma concentrations in patients with cirrhosis: role of splanchnic and renal passage and liver function. *Hepatology* 1995;21:735–9.
- [50] Block ER, Stalcup SA. Metabolic Functions of the Lung. *Chest* 1982;81:215–23. <https://doi.org/10.1378/chest.81.2.215>.
- [51] Wiedemann HP, Matthay MA, Gillis CN. Pulmonary endothelial cell injury and altered lung metabolic function. Early detection of the adult respiratory distress syndrome and possible functional significance. *Clin Chest Med* 1990;11:723–36.
- [52] Frishman WH, Huberfeld S, Okin S, Wang YH, Kumar A, Shareef B. Serotonin and serotonin antagonism in cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol* 1995;35:541–72. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb05013.x>.
- [53] Pakala R, Willerson JT, Benedict CR. Mitogenic effect of serotonin on vascular endothelial cells. *Circulation* 1994;90:1919–26. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1919>.
- [54] Zipprich B, Gerhardt C, Giessler C, Taube C, Rath FW, Mest HJ, et al. [Prostacyclin and thromboxane synthesis in liver tissue in chronic liver diseases]. *Z Med Lab Diagn* 1990;31:299–304.
- [55] Yokoyama Y, Xu H, Kresge N, Keller S, Sarmadi AH, Baveja R, et al. Role of thromboxane A2 in early BDL-induced portal hypertension. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2003;284:G453–60. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00315.2002>.
- [56] Matsubara O, Nakamura T, Uehara T, Kasuga T. Histometrical investigation of the pulmonary artery in severe hepatic disease. *J Pathol* 1984;143:31–7. <https://doi.org/10.1002/path.1711430106>.
- [57] Pietra GG. Histopathology of Primary Pulmonary Hypertension. *Chest* 1994;105:2S-6S. https://doi.org/10.1378/chest.105.2_Supplement.2S.
- [58] Witte LD, Kaplan KL, Nossel HL, Lages BA, Weiss HJ, Goodman DS. Studies of the release from human platelets of the growth factor for cultured human arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1978;42:402–9. <https://doi.org/10.1161/01.RES.42.3.402>.

- [59] Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025–33. <https://doi.org/10.1172/JCI102813>.
- [60] Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359–63. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200538>.
- [61] Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:17–33. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70296-3](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70296-3).
- [62] Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264–74. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91122-k](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91122-k).
- [63] Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993;17:1081–5. <https://doi.org/10.1002/hep.1840170622>.
- [64] Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737–44. <https://doi.org/10.1086/303059>.
- [65] 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;179:835–42. <https://doi.org/10.1164/rccm.200809-1472OC>.
- [66] Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492–8. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80121-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80121-4).
- [67] Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00009008>.
- [68] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010;23:685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>.
- [69] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28:1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- [70] Chemla D, Castelain V, Lecarpentier Y, Humbert M, Simonneau G, Hervé P. New Formula for Predicting Mean Pulmonary Artery Pressure. *Chest* 2005;128:467. <https://doi.org/10.1378/chest.128.1.467>.
- [71] Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. READING PULMONARY VASCULAR PRESSURE TRACINGS How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;140:528122914004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0269PP>.
- [72] Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD. Demographics and Outcomes of Patients Diagnosed With Pulmonary Hypertension With Pulmonary Capillary Wedge Pressures 16 to 18 mm Hg. *Chest* 2013;143:185–95. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1387>.

- [73] Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggar R, Saggar R, Vachiery J-L, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:576–83. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2090CI>.
- [74] Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure* 2013;15:771–5. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft044>.
- [75] Chemla D, Castelain V, Hoette S, Creuzé N, Provencher S, Zhu K, et al. Strong linear relationship between heart rate and mean pulmonary artery pressure in exercising patients with severe precapillary pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2013;305:H769–77. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00258.2013>.
- [76] Chaouat A, Sitbon O, Mercy M, Poncot-Mongars R, Provencher S, Guillaumot A, et al. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2014;44:704–13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00153613>.
- [77] Castelain V, Chemla D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G, Lecarpentier Y, et al. Pulmonary Artery Pressure–Flow Relations after Prostacyclin in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:338–40. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.3.2106033>.
- [78] Hasler ED, Müller-Mottet S, Furian M, Saxer S, Huber LC, Maggiorini M, et al. Pressure-Flow During Exercise Catheterization Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2016;150:57–67. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.634>.
- [79] Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse; [Pulmopret Light 2012: www.pulmopret.at]. 3. Aufl. Wien: Springer; 2013.
- [80] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810–52. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807>.
- [81] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>.
- [82] Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660–4. <https://doi.org/10.1002/hep.1840070408>.
- [83] de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:85–101.
- [84] Rudralingam V, Footitt C, Layton B. Ascites matters. *Ultrasound* 2017;25:69–79. <https://doi.org/10.1177/1742271X16680653>.
- [85] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715–35. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>.
- [86] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–70. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>.

- [87] Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1463–72. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981ST>.
- [88] Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–22. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.
- [89] Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017;49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
- [90] Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994;331:25–30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199407073310107>.
- [91] ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29:185–209. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046906>.
- [92] Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:22–34.
- [93] Datta D, Normandin E, ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann Thorac Med* 2015;10:77–86. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.151438>.
- [94] Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873–934. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>.
- [95] Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1428–46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>.
- [96] Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93:580–6. <https://doi.org/10.1378/chest.93.3.580>.
- [97] Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;48:783–5.
- [98] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- [99] Chemla D, Castelain V, Provencher S, Humbert M, Simonneau G, Hervé P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest* 2009;135:760–8. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0904>.
- [100] Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017;30:101–38. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.10.016>.
- [101] Granstam S-O, Björklund E, Wikström G, Roos MW. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:7. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-11-7>.

- [102] Hatano S, Strasser T, editors. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. Geneva : [Albany, N.Y: World Health Organization ; distributed by Q Corporation]; 1975.
- [103] Gurtner HP. [Pulmonary hypertension following appetite depressants]. *Med Welt* 1972;23:1036–41.
- [104] Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:728–37. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021915>.
- [105] Whipp BJ, Ward SA. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J Exp Biol* 1982;100:175–93.
- [106] Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:88–95. [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(03\)00064-0](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(03)00064-0).
- [107] Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéry JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004;23:747–51. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00111904>.
- [108] Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–24. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022687.18568.2a>.
- [109] Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int* 2018;38:2117–28. <https://doi.org/10.1111/liv.13917>.

7 Anhang

1. Einteilung pulmonaler Hypertonien in fünf Gruppen

Gruppe		Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie
1	Pulmonal-Arterielle Hypertonie	
	Idiopathische PAH	
	Hereditäre PAH	
	Drogen-/Toxininduzierte PAH	
	PAH als Komplikation von zum Beispiel portaler Hypertonie (PoPH)	
	PAH als Reaktion auf Kalzium-Kanal-Blocker	
	PAH bei PVOD/PCH	
	Persistierende PH beim Neugeborenen-Syndrom	
2	PH bei Erkrankung des linken Herzens	
3	PH bei Erkrankung der Lunge oder Hypoxie	
4	PH bei pulmonal-arterieller Obstruktion	
5	PH unklarer/multifaktorieller Genese	

2. Kriterien zur Unterscheidung von prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie

Hämodynamische Konfigurationsmöglichkeiten bei pulmonaler Hypertonie		
Ort der Hypertonie	Konstellation der Parameter	Zuteilung der PH-Gruppen
Präkapillär	mPAP \geq 25mmHg PAWP $<$ 15mmHg PVR \geq 3WU	1, 3, 4 und 5
Postkapillär	mPAP \geq 25mmHg PAWP \geq 15mmHg PVR $<$ 3WU	2 und 5
Kombiniert	mPAP \geq 25mmHg PAWP \geq 15mmHg PVR \geq 3WU	2 und 5

3. Kriterien der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie

Diagnosekriterien der EPH	
In Ruhe	Unter Belastung
mPAP $<$ 25 mmHg	mPAP \geq 30 mmHg
PVR $<$ 3 WU	PVR \geq 3 WU

4. Evaluierung der Leberzirrhose

CP-Score: Berechnung

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	Grad I – II	≥ Grad III
Aszites (sonografisch)	kein	mäßig	viel
Bilirubin (Serum, mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Albumin (Serum, g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Prothrombinzeit (Quick in %)	> 70	40 – 70	< 40
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2

CP-Score: Gruppierung

Gruppe	Punkte / Interpretation
Child-Pugh A	5 – 6 → well compensated cirrhosis
Child-Pugh B	7 – 9 → significant functional compromise
Child-Pugh C	10 – 15 → decompensated cirrhosis

MELD-Score: Berechnung

- $\text{MELD-Score} = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 * \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$
- Bei kürzlich durchgeführter Dialyse ist der Kreatinin-Wert = 4 zu setzen