

Diplomarbeit

**Die klinische Relevanz der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei
PatientInnen mit Leberzirrhose– eine retrospektive Studie**

eingereicht von
Antonia Laule

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.in med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
**Universitätsklinikum für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Pulmonologie**

unter der Anleitung von
**Dr. med. univ. Dr. scient. med. Teresa John
Univ. FA Priv. -Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med Philipp Douschan**

Graz, am 14.08.2024

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 14.08.2024

Antonia Laule eh.

Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich meinem Hauptbetreuer, Priv.-Doz. Dr. Philipp Douschan, aussprechen. Seine Expertise und Professionalität während meiner wissenschaftlichen Arbeit haben mir ermöglicht, meine Diplomarbeit zu verfassen und gaben mir darüber hinaus Einblicke sowohl in das breite Spektrum der klinischen Forschung als auch in das wissenschaftliche Arbeiten.

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber meiner Zweitbetreuerin, Dr. scient. med. Teresa John, zum Ausdruck bringen, für ihre herausragende Unterstützung während meiner Diplomarbeit. Ihre Fachkompetenz, ihr Engagement, ihre Geduld und rasanten Korrekturen haben den gesamten Prozess begleitet und bereichert. Ihre unermüdliche Bereitschaft, ihr Fachwissen mit mir zu teilen und mich zu unterstützen, hat mir immer wieder geholfen, Hindernisse zu überwinden. Ich bin dir sehr dankbar für deine wertvollen Einsichten und dein inspirierendes Vorbild!

Weiter möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Horst Olschewski sowie Univ.-Prof. Dr. biol. hom. Dr. med. univ. Nikolaus Kneidinger, den Leitern der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz danken, für die wertvolle Möglichkeit, meine Arbeit unter ihrer fachlichen Leitung anzufertigen.

Ein letztes, großes Dankeschön gilt meiner Familie und meinen FreundInnen sowie insbesondere Marius, für eure stetige Unterstützung, Motivation und auch Ablenkung. Ohne euch wäre weder mein Medizinstudium bis hierher noch diese Diplomarbeit möglich gewesen.

Zusammenfassung

Grundlagen und Ziele: Die Leberzirrhose geht häufig mit einer Minderung der kardiopulmonalen Belastbarkeit einher, die in Transplantkollektiven prognostische Relevanz hat. Ob die Leistungsfähigkeit auch abseits des Transplant-Settings klinisch relevant ist, wurde bislang unzureichend untersucht und soll in dieser Arbeit für PatientInnen mit Leberzirrhose in allen Child-Pugh Stadien evaluiert werden.

Methoden: Von 2011 bis 2016 wurden PatientInnen mit portaler Hypertension am LKH-Universitätsklinikum Graz rekrutiert und Belastbarkeitstests (Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehtest (6MGT)) sowie weiteren Untersuchungen (Labor, Blutgasanalyse, Lungenfunktion und Echokardiographie) durchgeführt. Diese Arbeit analysiert retrospektiv PatientInnen mit Leberzirrhose ohne Lebertransplantation. Gruppenvergleiche wurden mittels T-Tests für normalverteilte oder Mann-Whitney-U-Tests für nicht-normalverteilte Variablen durchgeführt. Es wurden Korrelationen mittels Pearson bzw. Spearman-Rang-Koeffizienten durchgeführt. Für Gruppenvergleiche wurde die Kohorte anhand des Medians der Peak VO₂ geteilt. Überlebensanalysen, durchgeführt mittels log-rank Test, wurden durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ferner wurden multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse: Unter den 148 PatientInnen (N=107 männlich, 58 (51-63) Jahre, Child-Pugh-Stadium A =57%, B=34% und C=9%) war die Belastbarkeit vermindert (6MGT: 425±87 m/ maximale Sauerstoffaufnahme: 57 (44-72) %_{soll}). Dies war assoziiert mit dem Schweregrad der Zirrhose (Child-Pugh-Score und 6MGT: $\rho_s = -0.5$, $p < 0.001$ / Peak VO₂: $\rho_s = -0.55$, $p < 0.001$). PatientInnen mit einer Peak VO₂ <57 vs. $\geq 57\%$ _{soll} waren im Zirrhosestadium fortgeschrittener (Child-Pugh Score: 8(6-9) vs. 5 (5-6)), hatten ein höheres NtproBNP (102 (60-196) vs. 81(42-138) pg/ml) und ein höheres Herzminutenvolumen (6.6±1.8 vs. 5.8± 1.6 ml/min). Im Beobachtungszeitraum von 85 (24-105) Monaten verstarben 87 (59%) der PatientInnen. Der 6MGT stellte einen alters- und geschlechtsunabhängigen Prädiktor für das Überleben dar (HR=1.0, CI:0.99-1.0, $p < 0.001$).

Schlussfolgerungen: In dieser Studie zur klinischen Relevanz der kardiopulmonalen Belastbarkeit von nicht-transplantierten PatientInnen mit Leberzirrhose konnten wir zeigen, dass die Leberzirrhose mit einer enormen Einschränkung der aeroben Leistungskapazität einhergeht und diese ein Prädiktor für alters- und geschlechtsunabhängiges Überleben darstellt.

Abstract

Hypothesis and aims: Liver cirrhosis is often associated with limitation in cardiopulmonary exercise capacity, which has prognostic relevance in transplant collectives. Little is known about the clinical relevance of exercise capacity outside the transplant setting. Therefore, we aimed to assess the clinical relevance of cardiopulmonary exercise capacity in a non-transplant collective of patients with liver cirrhosis.

Methods: From 2011 to 2016 patients with portal hypertension were recruited at the LKH University Hospital Graz, and exercise capacity tests (spiroergometry and 6-minute walk test (6MGT)) and other examinations (laboratory, blood gas analysis, lung function tests and echocardiography) were performed. Patients who had liver cirrhosis but no liver transplant were retrospectively included. Group comparisons were performed using T-tests or Mann-Whitney U-tests. Pearson correlations or Spearman rank correlations for non-normally distributed variables were used. For group comparisons, the cohort was divided based on the median of peak VO_2 . Survival analyses, performed by log-rank test, were represented by Kaplan-Meier curves. Multivariate Cox regression analyses were also performed.

Results: Among the 148 patients (N=107 male, 58 (51-63) years, Child-Pugh stage A =57%, B=34% and C=9%), exercise tolerance was reduced (6MGT: 425 ± 87 m/ peak oxygen uptake (VO_2): 57 (44-72) %_{predicted}) and this was associated with the severity of cirrhosis (Child-Pugh score and 6MGT: $\rho_s = -0.5$, $p < 0.001$ / peak VO_2 : $\rho_s = -0.55$, $p < 0.001$). Patients with a peak $VO_2 < 57$ vs. $\geq 57\%$ were more advanced in the cirrhosis stage (Child-Pugh score: 8(6-9) vs. 5 (5-6)) had higher NtproBNP (102 (60-196) vs. 81 (42-138) pg/ml) and cardiac output (6.6 ± 1.8 vs. 5.8 ± 1.6 ml/min). During the median observational period of 85 (24-105) months, 87 (59%) of the patients died. 6MWT turned out as age-and sex independent predictor of survival (HR=1.0, CI:0.99-1.0, $p < 0.001$).

Conclusions: In this study investigating the clinical relevance of cardiopulmonary exercise capacity in non-transplant patients with liver cirrhosis of any stage, we were able to show that liver cirrhosis is associated with a relevant reduction in physical exercise performance, which turned out as age- and sex independent predictor of survival.

Gliederung

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT	IV
GLIEDERUNG.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IX
TABELLENVERZEICHNIS	X
1. EINLEITUNG.....	1
1.1. LEBERZIRRHOSE	2
1.1.1. EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	2
1.1.2. DIAGNOSTIK DER LEBERZIRRHOSE	3
1.1.3. KLINIK.....	4
1.1.4. PATHOPHYSIOLOGIE UND KOMPLIKATIONEN.....	5
1.1.5. FRAILTY	9
1.1.6. THERAPIE	9
1.1.7. PROGNOSE.....	12
1.2. KARDIOPULMONALE BELASTBARKEIT	13
1.3. AKTUELLER WISSENSSTAND	14
1.4. HYPOTHESEN UND ZIELE	15
1.4.1. HAUPTZIELGRÖÙE	15
1.4.2. NEBENZIELGRÖÙE	15
2. MATERIAL UND METHODEN.....	16
2.1. METHODEN DER PRIMÄRSTUDIE	16
2.1.1. STUDIENPOPULATION DER PRIMÄRSTUDIE.....	17
2.1.2. EINSCHLUSSKRITERIEN DER PRIMÄRSTUDIE	17
2.1.3. AUSSCHLUSSKRITERIEN DER PRIMÄRSTUDIE.....	17

2.2. METHODEN DER DIPLOMARBEIT.....	18
2.2.1. EINSCHLUSSKRITERIEN DER DIPLOMARBEIT.....	18
2.2.2. EVALUIERUNG DER LEBERZIRRHOSE.....	18
2.2.3. EVALUIERUNG DER KARDIOPULMONALEN BELASTBARKEIT.....	20
2.2.4. LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTIK.....	23
2.2.5. LABORDIAGNOSTIK.....	26
2.2.6. NYHA-KLASSIFIKATION.....	26
2.2.7. BLUTGASANALYSE.....	27
2.2.8. ELEKTROKARDIOGRAMM.....	27
2.2.9. ECHOKARDIOGRAPHIE.....	28
2.3. ETHISCHE ASPEKTE UND DATENSCHUTZ.....	29
2.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	29
3. ERGEBNISSE.....	30
3.1. BASISCHARAKTERISTIKA DER KOHORTE.....	30
3.1.1. CHILD-PUGH-STADIEN UND ÄTIOLOGIEN.....	31
3.1.2. NYHA-KLASSEN.....	32
3.1.3. KOMORBIDITÄTEN UND MEDIKATION.....	33
3.1.4. LUNGENFUNKTION, LABOR UND ECHOKARDIOGRAPHIE.....	34
3.1.5. GRUPPENVERGLEICHE ANHAND DER BELASTBARKEIT.....	36
3.2. KARDIOPULMONALE BELASTBARKEIT.....	39
3.2.1. 6-MINUTEN-GEHTEST.....	39
3.2.2. SPIROERGOMETRIE.....	40
3.2.3. BELASTBARKEIT DER GRUPPEN.....	42
3.3. KORRELATIONEN.....	43
3.4. ÜBERLEBEN DER PATIENTINNEN.....	45
3.4.1. ÜBERLEBEN ANHAND DER BELASTBARKEIT.....	46
4. DISKUSSION.....	49
4.1. KARDIOPULMONALE BELASTBARKEIT BEI PATIENTINNEN MIT LEBERZIRRHOSE	49
4.2. KLINISCHE RELEVANZ DER KARDIOPULMONALEN BELASTBARKEIT.....	52
4.3. URSACHEN DER REDUZierten BELASTBARKEIT.....	55
4.4. BELASTUNGSPARAMETER ALS ADDITIVE MARKER FÜR DIE EINSCHÄTZUNG DER PROGNOSE.....	58
5. LIMITIERUNGEN.....	60
6. KONKLUSION.....	61
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	62

Abkürzungsverzeichnis

6MGT	6-Minuten-Gehtest
A	Alter
AIH	Autoimmunhepatitis
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
BGA	Blutgasanalyse
CART	Classification and Regression Tree (Statistisches Verfahren)
CPET	Cardiopulmonary exercise testing
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
DLCOcSB	S.o. single breathe, Hämoglobin-korrigiert
DLCOcVA	S.o. für korrigiertes Hämoglobin- und Alveolarvolumen
e'	Maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
E/e'	Füllungsindex
EEG	Elektroenzephalographie
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
Hct	Hämatokrit
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HMV	Herzminutenvolumen
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HRS	Hepatorenales Syndrom
INR	International normalized ratio
IQR	Interquartilsabstand
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
KG	Körpergröße
LTX	Lebertransplantation
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
MELD	Model for end-stage liver disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NT-proBNP	N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Herzinsuffizienzmarker
NYHA	New York Heart Association
p(a)O ₂	(Arterieller) Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
Peak VO ₂	Maximale erreichte Sauerstoffaufnahme
PEF	Peak expiratory Flow
PoPH	Portopulmonale Hypertonie
PVT	Pfortaderthrombose

QT(-Zeit)	EKG-Zeitintervall zwischen QRS-Komplex-Anfang und T-Welle
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAP	Rechtsatrialer Druck
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SD	Standardabweichung
SPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
ST(-Strecke)	EKG-Zeitintervall zwischen QRS-Komplex-Ende und T-Welle
TAPSE	Systolische Bewegung des Trikuspidalklappenannulus
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TLC	Totale Lungkapazität
VC	Vitalkapazität
VO ₂ max	Maximale erreichbare Sauerstoffaufnahme

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Todesfälle durch Leberzirrhose und ihre häufigsten Ursachen im Jahr 2010 und 2019 (1,2).....	2
Abbildung 2: Diagnostische Faktoren der Leberzirrhose.....	3
Abbildung 3: Systemische Auswirkungen der Leberzirrhose	8
Abbildung 4: Equipment des 6MGT	21
Abbildung 5: Räumlichkeiten und Geräte der Spiroergometrie	23
Abbildung 6: Ausstattung der Bodyplethysmographie	24
Abbildung 7: NYHA-Kriterien (30)	26
Abbildung 8: Häufigkeiten der Child-Pugh-Stadien im Kollektiv	31
Abbildung 9: Ursachen der Leberzirrhose im PatientInnenkollektiv	31
Abbildung 10: Komorbiditäten der PatientInnen	33
Abbildung 11: Medikation des Kollektivs.....	33
Abbildung 12: Boxplots der Gruppenunterschiede von Child-Pugh-Score, DLCOcSB, TAPSE und NT-proBNP	38
Abbildung 13: Gehstrecke anhand des Child-Pugh-Stadium	39
Abbildung 14: Atemnot nach BORG-Skala	39
Abbildung 15: Peak VO ₂ je nach Child-Pugh-Stadium.....	40
Abbildung 16: Maximale Leistung der PatientInnen in Watt.....	40
Abbildung 17:Die häufigsten Abbruchgründe der Spiroergometrie	41
Abbildung 18:Gehstrecken/ Leistung der getrennten Gruppen im Vergleich.....	42
Abbildung 19: Todesursachen der PatientInnen im Kollektiv	45
Abbildung 20: 10-Jahres Überleben anhand der Belastbarkeit (Peak VO ₂) visualisiert durch Kaplan-Meier-Kurven	46
Abbildung 21: 10-Jahres Überleben anhand der Belastbarkeit (VO ₂ max) visualisiert durch Kaplan-Meier-Kurven	47
Abbildung 22:10-Jahres Überleben anhand der Belastbarkeit (6MGT) visualisiert durch Kaplan-Meier-Kurven	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 5-Jahres-Mortalität bei Leberzirrhose (33).....	12
Tabelle 2: Parameter des Child-Pugh-Score (43)	18
Tabelle 3: West-Haven- Kriterien zur Einteilung des Schweregrades der hepatischen Enzephalitis (44).....	19
Tabelle 4: Vergleichswerte Lungenparameter (53,55)	25
Tabelle 5: Basischarakteristika der Kohorte.....	30
Tabelle 6: NYHA-Klassen und Rauchverhalten der Kohorte	32
Tabelle 7: Lungenfunktionsparameter der Kohorte.....	34
Tabelle 8: Laborwerte der Kohorte, Normwerte zum Vergleich (59).....	35
Tabelle 9: Echokardiographie-Ergebnisse der Kohorte, Normwerte zum Vergleich (19,60)	35
Tabelle 10: Charakteristika der anhand des Peak VO ₂ -Cutoff-Wertes getrennten Gruppen	37
Tabelle 11: Belastbarkeit der anhand des Peak VO ₂ -Cutoff-Wertes getrennten Gruppen..	42
Tabelle 12: Korrelationstabelle der Ergebnisse des 6MGT und der Peak VO ₂	44
Tabelle 13: Überleben nach 1,2 und 3 Jahren	45

1. Einleitung

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium zahlreicher chronischer Lebererkrankungen dar und ist eine häufige Todesursache. 2019 verantwortete sie 2.4 % aller Todesfälle weltweit (1,2). Das Krankheitsbild geht mit zahlreichen körperlichen Einschränkungen und Symptomen einher, wie beispielsweise Aszites, hepatischer Enzephalopathie oder portaler Hypertension. Eine kontinuierlich zunehmende Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit ist bei PatientInnen mit Leberzirrhose ebenfalls bekannt (4,5). Gleichzeitig ist die kardiopulmonale Belastbarkeit ein wichtiger prognostischer Parameter für die Mortalität bei PatientInnen im Rahmen einer Lebertransplantation (5,6). Allerdings wurde bisher nicht ausreichend untersucht, inwieweit sich eine reduzierte Belastbarkeit auf die Prognose unabhängig des Transplantationsstatus in einem ambulanten PatientInnen-Kollektiv auswirkt. Dabei ist die kardiopulmonale Belastbarkeit von möglicher Bedeutung für weitere Diagnostik und Therapie bei diesen PatientInnen (3,5).

Bisher ist auch ungeklärt, warum PatientInnen mit Leberzirrhose in ihrer Belastbarkeit eingeschränkt sind. Erste Studien zeigten eine multifaktorielle Genese; neben kardialen Erkrankungen, wie der zirrhotischen Kardiomyopathie und pulmonalen Komplikationen, wie dem hepatopulmonalen Syndrom oder der portopulmonalen Hypertonie, scheint auch eine muskuläre Komponente, die sogenannte Frailty, ein entscheidender Faktor zu sein (4,7).

Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Relevanz der kardiopulmonalen Belastbarkeit in einem hinsichtlich des Schweregrades der Leberzirrhose heterogenen, nicht transplantierten PatientInnenkollektiv zu evaluieren. Die Belastbarkeit soll dabei mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (Gehstrecke (6MGT)) und/oder der Spiroergometrie, (Sauerstoffaufnahme (Peak VO₂)) untersucht werden.

1.1. Leberzirrhose

1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Über 1.3 Millionen Menschen starben 2019 weltweit an den Folgen einer Leberzirrhose und inzwischen ist von einer noch höheren Zahl auszugehen. Damit ist sie für mindestens 2.4% der jährlichen weltweiten Todesfälle verantwortlich (2). Ausgehend von zahlreichen chronischen Lebererkrankungen entwickelt sich progredient eine Fibrose und schließlich im Endstadium eine Leberzirrhose (1). In westlichen Regionen sind insbesondere hoher Alkoholkonsum, chronische Hepatitis C und die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; bestehend aus Nicht-alkoholischer Fettleber und Nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH)) ursächlich, während im asiatisch-östlichen Raum besonders häufig eine Hepatitis B zugrunde liegt (1,8). Weiters kann eine Leberzirrhose beispielsweise durch eine primär biliäre Zirrhose oder eine Autoimmunhepatitis hervorgerufen werden, ebenso wie durch exogene Toxine, z.B. Medikamente (9,10).

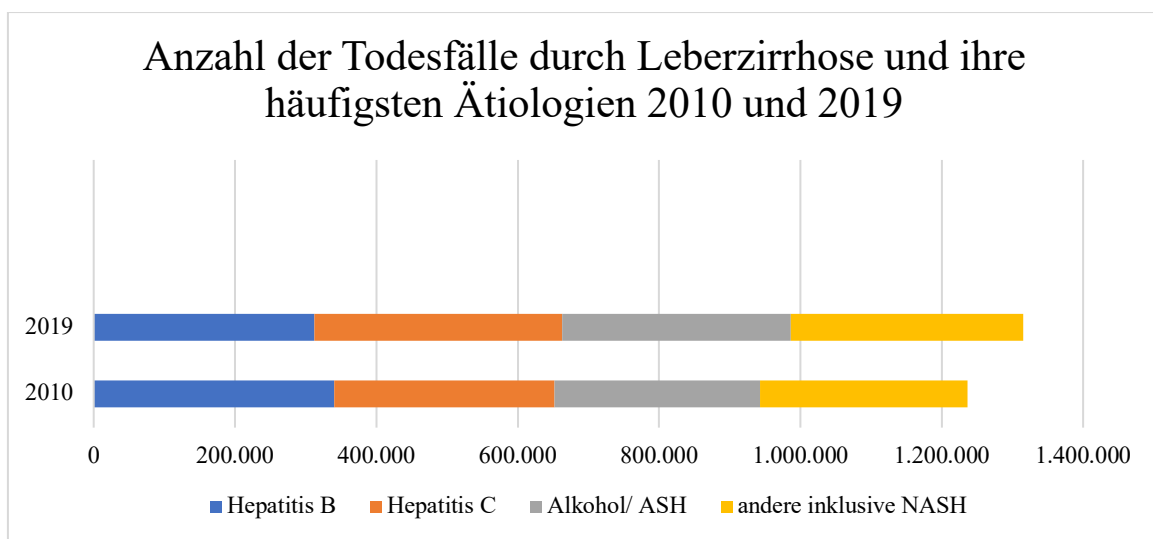


Abbildung 1: Anzahl der Todesfälle durch Leberzirrhose und ihre häufigsten Ursachen im Jahr 2010 und 2019 (1,2)

1.1.2. Diagnostik der Leberzirrhose

Bei Verdacht auf eine Leberzirrhose oder dem Vorliegen gewisser Risikofaktoren empfiehlt sich die Diagnostik mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor und apparativen Methoden. Als anamnestische Risikofaktoren sind neben erhöhtem Alkoholkonsum oder hepatotoxischer Dauermedikation, wie z.B. Paracetamol, auch NASH-Ursachen, also ein metabolisches Syndrom oder Adipositas und Hepatitiden in der Vorgeschichte zu werten. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung können Leberhautzeichen (z.B. Lackzunge, Spider Naevi, Erytheme an Hand- und Fußsohle) auffallen, ebenso wie eine feste, grobhöckrige, tastbare Leber. Auch eine gelbliche oder dunklere Hautfarbe durch einen Ikterus oder eine Hämochromatose können beurteilt werden. Im Labor können zahlreiche Marker Aufschluss geben, wie eine Erhöhung der Leberenzyme (γ -Glutamyl-transferase, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Ammoniak oder International normalized ratio (INR) aber auch erniedrigte Werte von Gesamteiweiß, Albumin, Cholinesterase, und Thrombozytopenie. Anämien können ebenfalls Hinweis auf eine Leberzirrhose sein, makrozytär bei Vitamin B₁₂-Mangel, mikrozytär durch chronischen Blutverlust. Bildgebend ist insbesondere die Sonographie zur Feststellung einer Vergrößerung, Inhomogenität oder Formveränderung der Leber relevant, weiters kann eine Leber-Elastographie Aufschluss über eine Fibrosierung oder Elastizitätsveränderung geben. Biopsien werden heutzutage eher selten durchgeführt (11). Zur Klassifikation der PatientInnen je nach Krankheitsstadium werden verschiedene Systeme verwendet: der Child-Pugh-Score, der MELD-Score (Model for end-stage liver disease) und die Sarkopenie (Vgl. Kapitel 2.2.2).

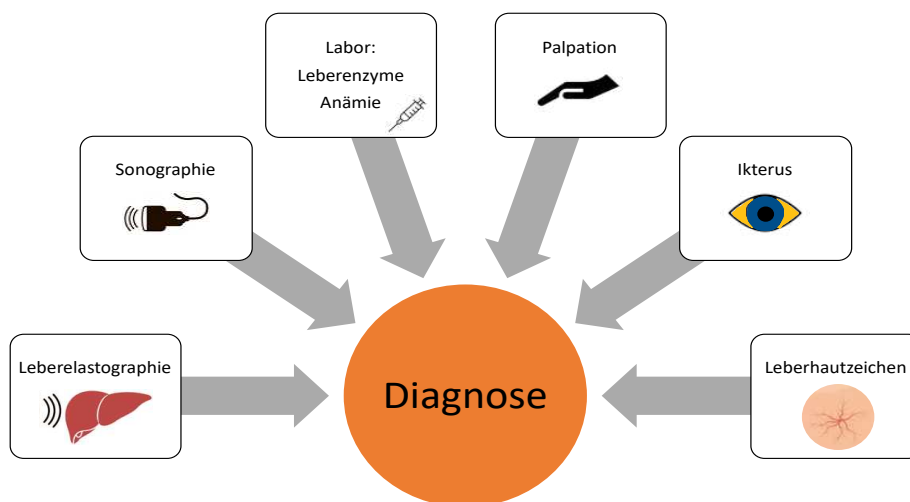


Abbildung 2: Diagnostische Faktoren der Leberzirrhose

1.1.3. Klinik

Metabolisch resultiert aus der gestörten Abbaufunktion ein erhöhter Spiegel an nicht abgebauten Toxinen. Wenn Bilirubin dadurch ansteigt, kann es durch Einlagerung des nicht abgebauten Bilirubins in Haut, Schleimhäuten und Skleren zum Ikterus kommen. Weiters kann in Folge des gehemmten Harnstoffzyklus Ammoniak nicht ausreichend in Harnstoff umgewandelt und ausgeschieden werden, was zum Bild der hepatischen Enzephalopathie führen kann (Vgl. Kapitel 1.1.4). Auch die Synthesefunktion der Leber ist in späten Stadien beeinträchtigt. Die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X werden vermindert gebildet. Dies liegt einerseits in der allgemein verringerten Synthesefunktion begründet, andererseits in der, durch die verminderte Bildung von Gallensäuren bedingten, reduzierten Vitamin-K-Aufnahme. In Kombination mit der ebenfalls niedrigeren Thrombopoietin-Bildung steigt so das Blutungsrisiko auf ein Vielfaches. (12).

Mit fortschreitender Fibrosierung und Zirrhose sowie veränderter Gefäßarchitektur wird der Blutfluss durch die Leber zunehmend gehemmt, es kommt zum intrahepatisch bedingten portalen Hypertonus. Ein Resultat dessen ist die Bildung von Umgehungskreisläufen, die den porto-cavalen Kreislauf umgehen. Solche entstehen vorwiegend zwischen Vena porta hepatis und Ästen der Vena cava superior über die dazwischen geschalteten Vv gastricae, Venae oesophageales und Venae azigos/hemyazigos. Aufgrund der chronischen Mehrbelastung an Volumen kommt es zu einer pathologischen Ausweitung dieser Venen sowie Ausdünnung der Venenwände, insbesondere im Bereich des Magens und des Ösophagus. Blutungen durch Ösophagus- oder Fundusvarizen können in Verbindung mit einem Mangel an Gerinnungsfaktoren fatale Folgen mit sich bringen. Weiters kommt es durch den Blutstau infolge des Hypertonus oft zu ausgeprägtem Aszites. Mitverantwortlich hierfür ist die verminderte Eiweiß- und im speziellen Albumin-Synthese, wodurch der kolloidosmotische Druck nicht adäquat aufrechterhalten werden kann. Komplikationen des Aszites sind Infektionen, insbesondere die spontan bakterielle Peritonitis (SBP). Durch Infektionen wie diese aber auch Blutungen, wie sie in Folge der Umgehungskreisläufe auftreten, wird wiederum eine hepatische Enzephalopathie negativ beeinflusst (12,13). Zusätzliche Komplikationen sind die mangelnde Aufnahme der weiteren fettlöslichen Vitamine A, D und E sowie eine progressive hepatische Insulinresistenz und dadurch ein hepatischer Diabetes mellitus. Ebenso problematisch sind Malnutrition und damit einhergehend erhöhter Abbau von Muskelmasse, eine verminderte hepatische Bereitstellung von Glukose sowie eine zunehmende Anämie (4,14).

1.1.4. Pathophysiologie und Komplikationen

Die Folgen aller Erkrankungen, die eine Leberzirrhose nach sich ziehen ähneln sich sehr, so kommt es durch Fibrosierung, chronische Inflammation und Nekrose der Leberzellen zur Bildung von sogenannten regenerativen Knoten. Dies führt zu einer verringerten Masse an funktionalem Lebergewebe und zusätzlich zu einer veränderten Gefäßarchitektur (15). Dadurch wird mit Progress der Leberzirrhose sowohl die metabolische als auch die synthetische Funktion der Leber reduziert. Darüber hinaus wirkt sich die Leberzirrhose jedoch auch direkt oder indirekt auf zahlreiche andere Organe und Organsysteme aus.

Im Bereich der pulmonalen Zirkulation entwickeln etwa 5-30% der PatientInnen mit der Zeit ein hepatopulmonales Syndrom (HPS), eine Trias aus einer zugrundeliegenden Lebererkrankung (und/oder portaler Hypertension), intrapulmonaler Vasodilatation und einem gestörtem intrapulmonalem Gasaustausch mit resultierender Hypoxämie (15,16). Die Grunderkrankung bedingt hierbei durch vasoaktive Mediatoren eine Vasodilatation, was durch das erhöhte intrapulmonale Shunting einen verminderten Gasaustausch zur Folge hat. Die Schwere des HPS wird anhand der gemessenen Hypoxämie im Blut beurteilt. Dabei gibt es die Kategorien mild ($\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$), moderat ($\text{PaO}_2 = 60-79 \text{ mmHg}$), schwer ($\text{PaO}_2 = 50-59 \text{ mmHg}$) und sehr schwer ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$). Fest steht, dass das Auftreten eines HPS die Prognose bei Leberzirrhose signifikant verschlechtert und die Mortalität sogar, im Vergleich zu ähnlichen Schweregraden der Zirrhose ohne HPS, verdoppeln kann (17).

Selten kann es auch zu einer portopulmonalen Hypertonie (PoPH) kommen. Die Prävalenz variiert, auch je nach Schweregrad der Zirrhose, zwischen 1.5-16%. Bei dieser pulmonalen Vaskulopathie kommt es durch den Umbau kleiner pulmonaler Arteriolen zu erhöhter Rechtsherzbelastung. Der mittlere pulmonal arterielle Druck liegt dabei bei $>20 \text{ mmHg}$, der pulmonale Gefäßwiderstand liegt bei $>2 \text{ Wood Units}$ und der lungenkapillare Verschlussdruck bei $\leq 15 \text{ mmHg}$; außerdem müssen andere Ursachen für die Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks ausgeschlossen sein. Als Screening-Methode der Wahl gilt die Echokardiographie. PatientInnen können an Dyspnoe, Belastungseinschränkung und Folgen der chronischen Rechtsherzbelastung mit peripheren Ödemen und Leberstauung leiden, welche häufig in einem Circulus vitiosus enden. Ebenso wie bei einem HPS hat das Auftreten einer PoPH negative Auswirkungen auf die Prognose. Zusätzlich kann insbesondere die PoPH zu perioperativen Komplikationen im Rahmen einer Lebertransplantation führen, was ein Screening auf PoPH bei jeder/m

TransplantationskandidatIn im Rahmen der Transplantationsevaluierung unabdingbar macht (18,19).

Als hepatorenales Syndrom (HRS) bezeichnet man eine potenziell reversible Nierenfunktionsstörung, welche im Rahmen einer Leberzirrhose mit Aszites oder einer alkoholischen Steatohepatitis auftreten kann. Prinzipiell kann man das HRS Typ I von Typ II unterscheiden: Typ I beinhaltet akutes Nierenversagen, ist mit >50% die häufigste Manifestation des akut-auf-chronischen Leberversagens und wird definiert als eine Verdopplung des Serumkreatinins auf >2,5 mg/dl in unter 2 Wochen. Typ II zeichnet sich aus durch einen refraktären Aszites und eine langsamere Erhöhung des Serumkreatinins (1,5-2,5 mg/dl). Ursächlich ist ein intravasaler, relativer Flüssigkeitsmangel bei Leberzirrhose, welcher durch die portale Hypertension, sowie der damit einhergehenden Dilatation der Gefäße im Splanchnikusgebiet und einer gesteigerten Gefäßpermeabilität mit Aszites entsteht. Ödeme und pleurale sowie perikardiale Flüssigkeitsansammlungen sind im Rahmen dieser Umverteilung keine Seltenheit. Um diesem „Underfilling“ entgegenzuwirken und den renalen Perfusionsdruck zu erhalten, kommt es zur renalen Vasokonstriktion und dadurch dann zu einer verringerte Ausscheidungsfunktion. Volumenverluste wie beispielsweise nach Abpunktion größerer Aszitesmengen oder gastrointestinale Blutungen stellen mögliche Auslöser eines HRS dar. Erkennt und behandelt man das HRS frühzeitig, hat das prognostisch positive Auswirkungen. Dabei kann bei einer akuten Dekompensation der Leberzirrhose Cystatin C im Serum oder Plasma als prognostischer Marker herangezogen werden (20).

Durch den intrahepatisch erhöhten Gefäßwiderstand infolge der zirrhotischen Umbauten und den damit einhergehenden Rückstau und verlangsamten Fluss des Blutes vor der Leber besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Thrombose, insbesondere einer Pfortaderthrombose. Das Risiko hierfür ist sowohl von der Schwere der Leberzirrhose als auch von genetischen prothrombotischen Faktoren abhängig, liegt bei dekompensierter Zirrhose aber zwischen 8-25%. Es sollte immer auch ein hepatozelluläres Karzinom ausgeschlossen werden, welches ebenfalls ursächlich für die PVT sein könnte. Der Verschluss der Vena portae kann dabei teilweise oder vollständig, akut oder chronisch sein. Ist er chronisch, lässt das in aller Regel auf einen teilweisen Verschluss oder eine rekanalisierte vollständige Thrombose schließen. Bei letzterer bilden sich durch den erhöhten Druck Umgehungskreisläufe, sogenannte Kollateralen, und das Blut wird über dilatierte paraportale Venen zur Vena cava transportiert. Klinisch äußert sich die

Pfortaderthrombose durch die Zeichen der portalen Hypertension. So stehen bei der akuten Pfortaderthrombose Bauchschmerzen (durch eine systemische Entzündungsreaktion und mögliche Leberkapselspannung), Ösophagusvarizenblutungen oder in der Maximalausprägung ein Infarkt der Vena mesenterica superior im Vordergrund. Bei der chronischen Form können neben Ikterus, Pruritus und subklinischer Enzephalopathie ebenfalls Ösophagusvarizenblutungen auftreten. Zum Nachweis der Pfortaderthrombose wird in der Regel eine Farbduplexsonographie oder eine Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel durchgeführt (21).

Im Rahmen der gestörten Abbaufunktion der Leber wird der Harnstoffzyklus gehemmt, wodurch nicht ausreichend Ammoniak zu Harnstoff umgebaut und ausgeschieden werden kann. Dieses reichert sich im Blut an und diffundiert ins Gehirn, wo es, unterstützt von proinflammatorischen Mechanismen, auf Dauer eine hepatische Enzephalopathie (HE) hervorrufen kann. Ein erhöhter Ammoniakspiegel beeinträchtigt im Gehirn sowohl inhibitorische und exzitatorische Neurotransmission als auch Glia-Zellen und Neuronen in ihrer physiologischen Funktion. Symptome sind in frühen Stadien Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Schlafstörungen, können aber bis hin zu schweren Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung, der Psychomotorik und der Psyche oder Koma reichen. Zur Beurteilung der HE werden die West-Haven-Kriterien herangezogen (14,15).

Ein weiteres durch die Leberzirrhose betroffenes Organ ist das Herz, mit der maximalen Ausprägung der zirrhotischen Kardiomyopathie. Durch die Wirkung verschiedener vasoaktiver Mediatoren, z.B. Stickstoffmonoxid, welche sowohl verstärkt aktiviert als auch schlechter abgebaut werden, kommt es zur Vasodilatation insbesondere im Splanchnikusgebiet. Proinflammatorische Mechanismen verstärken die Vasodilatation weiterhin. Durch den hier erhöhten Blutfluss und diese Umverteilung des Blutvolumens kommt es lokal zur Mehrbelastung und Ausweitung der Gefäße mit Blutungsrisiko. Auch eine relative Hypovolämie kann durch den Volumenverlust infolge der Blutungen und der Volumenumverteilung ins Gewebe durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität entstehen. In dem Versuch dies zu kompensieren wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hyperstimuliert und es kommt zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation mit erhöhter Herzfrequenz und Herzzeitvolumen bei gleichzeitig erniedrigtem Blutdruck und verringertem systemischen Gefäßwiderstand. Es werden verstärkt vor allem zentral wirksame Vasokonstriktoren freigesetzt. Diese können direkt am Herzen unter anderem eine Niederregulation der kardialen beta-Rezeptoren bewirken, was eine chronotrope

Insuffizienz zur Folge hat (24). Auch Giftstoffe wie zirkulierende Gallensäuren oder Endotoxine, bedingt durch eine vermehrte enterale Aufnahme von Bakterien, wirken direkt kardiotoxisch (25,26). Diese dauerhafte Belastung und durch die hyperdynamische Kreislaufsituation erhöhte Herzleistung führt neben der Schädigung des Herzens zur verminderten aeroben Kapazität und Leistungseinschränkung. PatientInnen mit zirrhotischer Kardiomyopathie können je nach Ausprägung an Belastungs- und/oder Ruhedyspnoe, thorakalem Druckgefühl, Leistungsknick, Herzrhythmusstörungen und periphere Ödemen leiden (4).

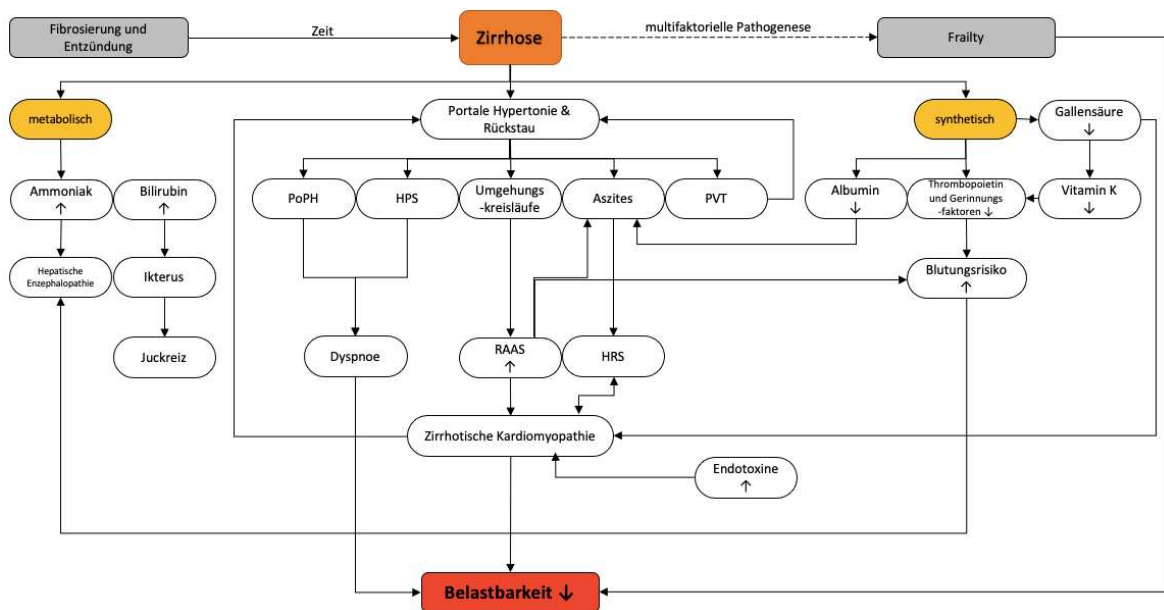


Abbildung 3: Systemische Auswirkungen der Leberzirrhose

HPS= Hepatopulmonales Syndrom, HRS=Hepatorenales Syndrom, PoPH=Portopulmonale Hypertonie, PVT=Portalvenenthrombose, RAAS=Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

1.1.5. Frailty

Die Abnahme der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei Leberzirrhose geht ebenso mit einer zunehmend erhöhten Frailty einher, welche sowohl Symptom als auch einen entscheidenden prognostisch relevanten Parameter darstellt: eine erhöhte Frailty geht ihrerseits wiederum mit einer erhöhten perioperativen Mortalität sowie einer erhöhten Hospitalisierung einher (7). Die Frailty, auch Gebrechlichkeit, ist aufgrund ihrer multifaktoriellen Genese das Ergebnis einer verminderten physiologischen Reserve und einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Stressoren. Sie weist eine große Überlappung mit dem Syndrom der Sarkopenie auf, bei welcher es zu einer altersbedingten Abnahme von Muskelkraft- und Masse kommt (27,28). Als multidimensionales Konzept schließt die physikalische Frailty Parameter wie Gewichtsverlust, körperliche Schwäche (Sarkopenie), schnelle Erschöpfung, langsame Gehgeschwindigkeit, zunehmende Immobilität und geringe körperliche Aktivität ein, sowie eine generelle Störung aller physiologischen Organsysteme (7,27).

1.1.6. Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Leberzirrhose richten sich vor allem gegen ein Fortschreiten der Grunderkrankung und gegen Symptome, die äußerste Maßnahme ist die Lebertransplantation. Eine Heilung der Zirrhose ist nicht möglich.

Zunächst relevant ist die Elimination eventueller persistierender Noxen, wie Alkohol, oder die Behandlung einer potenziellen Grunderkrankung, etwa eine antivirale Therapie bei Hepatitis B und C oder eine Immunsuppression bei Autoimmunhepatitis. Insbesondere bei der Hepatitis C ist seit der Zulassung von direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) wie Sofosbuvir oder Glecaprevir eine Heilung möglich. Rechtzeitig erkannt und behandelt kann so nach einer Ansteckung mit Hepatitis C einer Leberzirrhose vorgebeugt werden. Ziel der Therapie ist dabei das anhaltende virologische Ansprechen mit nicht nachweisbarer Virus-RNA 12 oder 24 Wochen nach Therapieende (29).

Im Einzelfall werden dann je nach Symptomatik gezieltere Therapiemaßnahmen angewandt. Die Behandlung der hepatischen Enzephalopathie etwa beruht zum einen auf der Beseitigung der akuten Ursache, beispielsweise Blutungen, Infektionen, Sedativa, Volumenmangel, Elektrolytstörungen oder Benzodiazepinen, welche pausiert werden sollten. Zum anderen kann der Ammoniakspiegel im Blut mittels Lactulose gesenkt werden.

Weiters können Rifaximin oder verzweigt-kettige Aminosäuren eingesetzt werden. Bei Gerinnungsstörungen können intravenöses Vitamin-K oder Thrombozytenkonzentrate supplementiert werden, jedenfalls ist aber vor eventuellen operativen Eingriffen eine ausführliche Gerinnungsanalyse indiziert. Insbesondere wenn infolge eines portalen Hypertonus ösophageale oder gastrointestinale Varizen auftreten, steigt das Risiko für fatale Blutungen. Daher ist eine medikamentöse Prophylaxe angezeigt, welche mithilfe von beispielsweise nicht selektiven Betablockern den portalen Druck senkt. Bei größeren Varizen kann auch eine endoskopische Ligatur der Varizen erwogen werden. Kommt es zu einem Aszites, so sollte dieser mit diagnostischer Parazentese genauer untersucht und gegebenenfalls eine zytologische Analyse durchgeführt werden, um eventuelle Infektionen auszuschließen. Dabei kann der Serum-Aszites-Albumin-Gradient Aufschluss über eine eventuelle portal-hypertensive Genese des Aszites geben. Diuretika wie Aldosteron-Antagonisten oder in resistenten Fällen Schleifendiuretika dienen der Mengenreduktion der Flüssigkeit. Infiziert sich der Aszites, etwa im Falle einer SBP, gibt die Punktion darüber Aufschluss, therapeutisch ist der Einsatz von Antibiotika wie Cephalosporinen oder Carbapenemen sowie eine zusätzliche Albumin-Gabe indiziert. Zur Sekundärprophylaxe wird Norfloxacin angewandt. Kommt es zu einem schweren hepatopulmonalen Syndrom ist die gängige und einzige therapeutische Methode die Lebertransplantation, zur Überbrückung kann eine Langzeit-Sauerstofftherapie angeboten werden (12).

Eine gezielte Therapie bei PoPH soll den pulmonalen Gefäßwiderstand senken, allerdings besteht in diesem Bereich weiterhin Forschungsbedarf und über eine jeweilige Therapie sollte stets individuell entschieden werden.

Kommt es zu einer Pfortaderthrombose wird zunächst für 3-6 Monate eine therapeutische Antikoagulation eingeleitet, welche zu einer Rekanalisation führen soll und in etwa 50 % der Fälle eine komplette Rekanalisation bewirken kann. Allerdings besteht bei PatientInnen mit Leberzirrhose auch ein erhöhtes Blutungsrisiko, was eine sorgfältige Abwägung und individuelle Entscheidung erfordern. Bei einem chronischen Verschluss wird die Antikoagulation so lange fortgeführt, wie Risikofaktoren bestehen. In der Akutsituation wird ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) angelegt, eventuell kombiniert mit einer lokalen Lyse durch eine Katheterintervention (21).

Ein HRS Typ I lässt sich zunächst durch intravenöse Albumingabe (auch zum Ausschluss eines Volumenmangels) und eine Vasokonstriktionstherapie (z.B. Terlipressin) für mindestens drei Tage behandeln. Bei Typ II PatientInnen ist die Therapieempfehlung

derzeit, wie bei Aszites, die Diuretikagabe. Die Anlage eines TIPS sollte bei allen PatientInnen mit HRS erwogen werden, eine Dialysetherapie kann überbrückend die Nierenfunktion ersetzen. Ultima ratio ist auch hier die Leber- und ggf. Nierentransplantation (20).

Der TIPS zur Druckentlastung der Leber ist ebenfalls Therapie bei rezidivierenden oder anderweitig unstillbaren Ösophagusvarizenblutungen, zur Überbrückung einer Lebertransplantation sowie bei therapierefraktärem Aszites. Allerdings sind sowohl die hohe perioperative Mortalität (25%) als auch Funktionseinschränkungen des Shunts von bis zu 30% Gründe für eine sorgfältige Abwägung der Durchführung. Bei einem TIPS wird je nach individuellen Gegebenheiten durch die Vena jugularis interna mit einem Katheter ein Shunt vorgeschoben, welcher dann die Verbindung zwischen Pfortader und Lebervenen durch Überbrückung der Leber sicherstellt (21).

Im Falle einer zirrhotischen Kardiomyopathie steht die Therapie der Herzinsuffizienz im Vordergrund. Bei einer Ejektionsfraktion von <35 % ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators zu erwägen (30).

Als Ultima ratio bei fast allen dieser Komplikationen ist die orthotope Lebertransplantation (LTX) zu nennen. Die Dringlichkeit für eine LTX wird mit dem MELD-Score bestimmt (Vgl. Kapitel 2.2.2.2). Man unterscheidet zwischen einer Leichenspende, bei der das gesamte Organ transplantiert wird, und einer Split-Leber-Transplantation die sowohl von einer Leiche als auch einer Lebendspende stammen kann. Die Überlebensrate liegt nach einem Jahr bei etwa 80%, nach 5 Jahren bei 70% und bei über 50% nach 15 Jahren (31).

1.1.7. Prognose

Die Prognose für PatientInnen mit diagnostizierter Leberzirrhose ist bislang ernüchternd. Bei 30% tritt im Laufe der Zeit ein extrahepatisches Organversagen und/oder akutes Leberversagen ein. Infolge mangelnder Therapiemöglichkeiten ist die Mortalität hoch. Innerhalb von 90 Tagen nach Dekompensation sterben durchschnittlich 14% der PatientInnen; bei akutem Leberversagen sind es sogar bis zu 50% (32). Generell sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit jedem Auftreten neuer Begleitkomplikationen wie Ösophagus- oder Fundusvarizen, Aszites oder HE. Die folgende Tabelle 2 zeigt die 5-Jahres-Mortalität einer Studie von D'Amico et.al mit der grundlegenden Unterteilung der PatientInnen in solche mit kompensierter oder dekomensierter Leberzirrhose. Der jeweilige Kompensationsstatus ist für die Mortalität ausschlaggebend (33).

Stadium	Definition	5-Jahres-Mortalität (%)
1	Kompensierte Zirrhose ohne Varizen	1.5
2	Kompensierte Zirrhose mit Varizen	10
3	Blutungen ohne weitere Zirrhose-bedingte Komplikationen	20
4	Erstes dekomensatorisches Ereignis (außer Blutungen)	30
5	Jedes zweite dekomensatorische Ereignis	88

Tabelle 1: 5-Jahres-Mortalität bei Leberzirrhose (33)

1.2.Kardiopulmonale Belastbarkeit

Die kardiopulmonale Belastbarkeit bezeichnet die Kapazität des Kreislaufs und des respiratorischen Systems unter Belastung die muskulären Mitochondrien mit ausreichend Sauerstoff zur Energieproduktion zu versorgen. Zur Abschätzung dieser Parameter können beispielsweise die maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO_2) mittels Spiroergometrie oder die maximale Gehstrecke in 6 Minuten (6MGT) gemessen werden. Dabei bieten sie die Möglichkeit, objektiv den Status der kardiopulmonalen Gesundheit von PatientInnen zu erheben und über längere Zeiträume und Therapieverläufe, aber auch populationsübergreifend, zu vergleichen. Gleichzeitig ist die kardiopulmonale Belastbarkeit ein bedeutender Marker zur Bestimmung der aktuellen und Vorhersage der zukünftigen Gesundheit und sogar Mortalität, wobei eine höhere kardiopulmonale Fitness auch mit einer besseren Gesundheit einhergeht (34).

Die abnehmende körperliche Belastbarkeit ist für viele PatientInnen ein gravierender Einschnitt in die empfundene Lebensqualität. Sie ist aber auch von prognostischer Bedeutung: So wurde beispielsweise eine höhere Mortalität post LTX bei Männern mit stärkerer Sarkopenie festgestellt (35). Auch eine niedrigere Peak VO_2 ist mit einer höheren Mortalität post LTX assoziiert (6). Neben der subjektiven Wahrnehmung lässt sich die kardiopulmonale Belastbarkeit noch mit weiteren objektiven Methoden erheben, etwa mittels Treppensteigen oder einem Shuttle-Gehtest (36).

1.3. Aktueller Wissensstand

Die Faktoren für die Abnahme der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei Leberzirrhose wurden in der Vergangenheit bereits wiederholt untersucht, jedoch ohne deren prognostische und klinische Bedeutung ausreichend miteinzubeziehen (7,27,28). Bisherige Studien konnten in peri-transplant-Kollektiven nachweisen, dass bei solchen PatientInnen, die eine höhere Belastbarkeit zeigen, die Sterblichkeit geringer ist als bei PatientInnen, die weniger belastbar sind. Ebenso wurden positive Auswirkungen von Prähabilitationsmaßnahmen auf die Morbidität und Mortalität von PatientInnen mit Leberzirrhose im peri-transplant-Setting festgestellt (5,6,37,38). In weiteren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass mit zunehmender Gehstrecke das Überleben von LeberzirrhotikerInnen steigt und das Risiko einer Dekompensation abnimmt (39,40).

Die bisherigen Forschungsbemühungen in dem Gebiet der Belastbarkeit bei PatientInnen mit Leberzirrhose konzentrierten sich dabei meistens jedoch auf ein PatientInnenkollektiv auf der Transplantationswarteliste im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (4–6,41). Ziel dieser Studie ist es daher, die transplantationsfreie prognostische Bedeutung der körperlichen Leistungsfähigkeit für ein heterogenes Kollektiv PatientInnen mit Leberzirrhose aller Child-Pugh Stadien (A-C) zu erheben.

1.4.Hypothesen und Ziele

Die abnehmende kardiopulmonale Belastbarkeit bei Leberzirrhose ist ein fester Bestandteil des Krankheitsbildes, deren prognostische Bedeutsamkeit im Kontext von anderen Krankheitsbildern oder nach einer Lebertransplantation erwiesen ist. Bislang gibt es allerdings keine Studien, welche die prognostische Bedeutung der kardiopulmonalen Belastbarkeit unabhängig des Transplantationsstatus untersuchten. Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Relevanz der kardiopulmonalen Belastbarkeit anhand der Spiroergometrie und/oder des 6MGT zu ermitteln und deren prognostische Bedeutung für PatientInnen mit Leberzirrhose in einem heterogenen PatientInnenkollektiv zu evaluieren.

1.4.1. Hauptzielgröße

Nullhypothese: Die kardiopulmonale Belastbarkeit* hat keine prognostische Bedeutung für PatientInnen mit Leberzirrhose.

Alternativhypothese: Die kardiopulmonale Belastbarkeit* hat eine prognostische Bedeutung für PatientInnen mit Leberzirrhose.

*gemessen anhand von Spiroergometrie (Peak VO₂) und 6MGT

1.4.2. Nebenzielgröße

Weiters soll der Erkrankungsfortschritt der Leberzirrhose mit der kardiopulmonalen Belastbarkeit assoziiert werden. Gründe für den Abbruch der Belastungsuntersuchung sollen beleuchtet werden. Weitere Nebenzielgrößen dieser Arbeit sind lungenfunktionelle, hämodynamische, laborchemische und echokardiographische Parameter, welche mit der kardiopulmonalen Belastbarkeit und anhand des Fortschrittes der Leberzirrhose in Verbindung gebracht werden sollen.

2. Material und Methoden

Diese Diplomarbeit wertet retrospektiv Daten einer prospektiven Querschnittskohorte aus. Dabei werden in Kapitel 2.1 zunächst Kernelemente der Primärstudie erläutert, und im Folgenden in Kapitel 2.2 dann der Methodenteil dieser Diplomarbeit beschrieben.

2.1.Methoden der Primärstudie

Die Primär-Studie „Prävalenz von pulmonalen Gefäßerkrankungen bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades“ (EK-Nr. 23-263 ex10/11) wurde durchgeführt, um die Prävalenz der portopulmonalen Hypertonie und des hepatopulmonalen Syndroms bei PatientInnen mit portaler Hypertension zu bestimmen.

Dafür wurden prospektiv von Mai 2011 bis April 2016 PatientInnen mit portaler Hypertonie, die an der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie sowie der klinischen Abteilung für Pulmonologie am LKH-Univ. Klinikum Graz in Behandlung waren, eingeschlossen. In der pulmologischen Ambulanz wurden neben einer Screeninguntersuchung auf PoPH und HPS folgende weitere Untersuchungen durchgeführt:

- eine gründliche Anamnese
- Lungenfunktionsdiagnostik inklusive Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsbestimmung
- transthorakale Echokardiographie inklusive Kontrastechokardiographie
- Spiroergometrie und ggf. Stressechokardiographie
- 6MGT
- Elektrokardiogramm (EKG)
- klinische Untersuchungen (Inspektion, Palpation, Auskultation)
- BGA und eine venöse Blutentnahme.

Zusätzlich erhielten ab Juni 2012 172 PatientInnen eine Gewebe-Doppler-Untersuchung (Tissue Doppler Imaging) des Herzens.

2.1.1. Studienpopulation der Primärstudie

Es wurden insgesamt 205 PatientInnen mit zirrhotisch-/ nicht-zirrhotisch-bedingter portaler Hypertension in die Primärstudie eingeschlossen, deren Diagnosen von erfahrenen ÄrztInnen der Gastroenterologie und der Hepatologie des LKH-Univ.-Klinikums gestellt wurden. Dazu herangezogen wurden neben der Leberbiopsie auch sonographische, klinische und laborchemische Parameter.

2.1.2. Einschlusskriterien der Primärstudie

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten alle weiblichen und männlichen PatientInnen volljährig sein und weiters eine portale Hypertension zirrhotischer oder nicht-zirrhotischer Natur, unabhängig von Ätiologie und des Erkrankungsfortschrittes (Child-Pugh A, B, C), aufweisen. Alle PatientInnen willigten mit ihrer Unterschrift der schriftlichen Einverständniserklärung der Teilnahme an der Studie ein.

2.1.3. Ausschlusskriterien der Primärstudie

Sofern die PoPH nicht ursächlich für die pulmonalen Hypertonie war, wurden PatientInnen von der Primärstudie ausgeschlossen. Dies beinhaltete beispielsweise die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie, die pulmonal arterielle Hypertonie oder die pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankung oder Herzerkrankung. Weitere zum Ausschluss führende Pathologien waren neben einem Myokardinfarkt oder thromboembolischem Geschehen auch schwere obstruktive oder restriktive pulmonale Pathologien (Grenzwerte dabei lagen bei obstruktiven Erkrankungen bei einer $FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 < 40\%$). Ösophagusvarizenblutungen während der letzten sechs Monate führten zum Ausschluss, ebenso wie eine auf weniger als 55% verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) oder ein therapierefraktärer Aszites. Hämodynamisch relevante kardiale Vitien, eine HE über Grad eins oder ein HRS, eine HIV-Infektion, sowie eine vorhergegangenen Lebertransplantation und Schwangerschaft/Stillzeit waren weitere Ausschlusskriterien.

2.2. Methoden der Diplomarbeit

2.2.1. Einschlusskriterien der Diplomarbeit

Alle volljährigen männlichen und weiblichen TeilnehmerInnen der Primärstudie welche eine Leberzirrhose aufwiesen und im Rahmen ihrer klinischen Vorstellung in unserer Ambulanz eine Belastungsuntersuchung in Form eines 6-minuten Gehtests oder einer Spiroergometrie erhalten haben sowie keine Lebertransplantation erhielten wurden in die retrospektiven Analysen dieser Diplomarbeit aufgenommen.

2.2.2. Evaluierung der Leberzirrhose

Die Beurteilung der Leberzirrhose erfolgte mittels Child-Pugh-Score und MELD-Score anhand von klinischen, laborchemischen und sonographischen Parametern (42).

2.2.2.1. Child-Pugh-Score

Beim Child-Pugh-Score lässt sich anhand bestimmter biochemischer und klinischer Kriterien eine Punktzahl von 5-15 bestimmen, und anhand der Punktzahl eine Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A, B und C vornehmen (siehe Tabelle 2 und 3). Dabei stellt Child-Pugh A eine milde, Child-Pugh-B eine mittelschwere und Child-Pugh-C eine schwere Leberzirrhose dar (43). Eine Punktzahl von 5-6 korrespondiert dabei mit dem Child-Pugh-Stadium A, 7-9 mit Child-Pugh-B und 10-15 mit Child-Pugh-C.

Parameter	Punkte (Score)		
	1	2	3
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2 – 3	> 3
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Aszites	kein	mild	massiv
Enzephalopathie	0	I - II	III - IV

Tabelle 2: Parameter des Child-Pugh-Score (43)

Während die biochemischen Parameter im Labor bestimmt werden, müssen die klinischen Parameter „Enzephalopathie“ und „Aszites“ hierbei nach bestimmten Methoden erhoben

werden. Die West-Haven Kriterien dienen dabei der Evaluierung des Schweregrades der HE anhand von Bewusstseinslage, Orientierung bzw. Kognition und neurologischen Veränderungen. Es werden fünf Klassen (0-IV) unterschieden (siehe Tabelle 4). Das Vorhandensein eines Aszites wird mittels 2-D-Ultraschall in die Kategorien „kein“ (Nachweis von Aszites), „mild“ (nur sonographisch nachweisbar) und „massiv“ (klinisch und sonographisch nachweisbar) unterteilt (44).

Klasse	Bewusstsein, Orientierung, Kognition	Neurologie
0	normal	normal
I	Leichte Bewusstseinsintrübung, Benommenheit, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne	Normale Reflexe und EEG, keine Asterixis
II	Apathie, unangemessenes Verhalten, leichte Persönlichkeitsveränderungen und räumliche und zeitliche Desorientierung	Verstärkte Reflexe, pathologisches EEG, Asterixis
III	Somnolenz, Verwirrung, Reaktion auf verbale Stimuli	Deutlich verstärkte Reflexe, pathologisches EEG, Asterixis,
IV	Koma, nicht ansprechbar	Areflexie, pathologisches EEG

Tabelle 3: West-Haven- Kriterien zur Einteilung des Schweregrades der hepatischen Enzephalitis (44)

EEG=Elektroenzephalographie

2.2.2.2. MELD-Score

Der MELD (Model for end-stage liver disease) -Score wird zur objektiven Beurteilung von Leberzirrhose und zur Priorisierung von potenziellen Transplant-PatientInnen genutzt. Dazu hilft dieser, das Mortalitätsrisiko bei einer dekompensierten Leberzirrhose zu evaluieren. Es können zwischen 6 und 40 Punkten erreicht werden, wobei ein höherer Wert für einen höheren Schweregrad der Zirrhose und damit einhergehend für ein höheres 3-Monats-Mortalitätsrisiko spricht (45). Dabei liegt letzteres bei einem Wert von 40 bei nahezu 100% (46). Der MELD-Score wird nach der folgenden Formel berechnet:

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

2.2.3. Evaluierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit

Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit der PatientInnen wurden ein 6MGT und eine Spiroergometrie an der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz von geschultem Personal durchgeführt.

2.2.3.1. 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6MGT) ist eine der wichtigsten Untersuchungen zur Bestimmung der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Es handelt sich hierbei um eine nicht invasive, objektive Untersuchung, welche die allgemeine Belastbarkeit untersucht. Vorteilhaft gegenüber anderer Lungenfunktionstestung ist hier neben der leichten Durchführbarkeit und niedrigen Kosten vor allem die Tatsache, dass extrapulmonale Einflussfaktoren wie Frailty, Sarkopenie oder kardiovaskuläre Erkrankungen direkt in das Ergebnis mit einfließen (47). Der 6MGT wurde unter Standardbedingungen von qualifiziertem Personal durchgeführt. Gewohnte Hilfsmittel wie ein portables Sauerstoffgerät, Stock oder Rollator konnten von den PatientInnen verwendet werden. Diese wurden nun gebeten auf einer geraden, hindernisfreien Strecke in 6 Minuten eine möglichst weite Distanz zurückzulegen. Der Test war nach 6 Minuten oder bei vorzeitigem Abbruch durch PatientInnen beendet. Es wurde bei Ablauf der Zeit auf den am nächsten liegenden Meter gerundet. Beim 6MGT kann das individuelle Erschöpfungslevel berücksichtigt, Pausen und Tempo selbst bestimmt werden. Die Zielgröße stellte die absolute zurückgelegte Gehstrecke in Metern dar. Zu Beginn und Ende des Tests wurden Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz mittels Pulsoxymetrie gemessen. Hierbei wurde ein Fingertip Pulse Oximeter MD300D/HABEL Medizintechnik® verwendet. Vor und nach der Testung wurden mithilfe der Borg-Skala die empfundene Dyspnoe und generelle Ermüdung erfasst. Vergleichswerte für die zurückgelegte Gehstrecke gesunder ProbandInnen sind etwa zwischen (gerundet) 500 m (gesunde Frauen) und 580 m (gesunde Männer). Die untere Grenze des normalen Wertes kann hierbei laut Enright et al. (1997) durch Abziehen von 139 m (Frauen) oder 153 m (Männer) berechnet werden, demzufolge sind die unteren Grenzen des Normbereichs bei Frauen etwa 360 m, bei Männern 430 m (36,48).

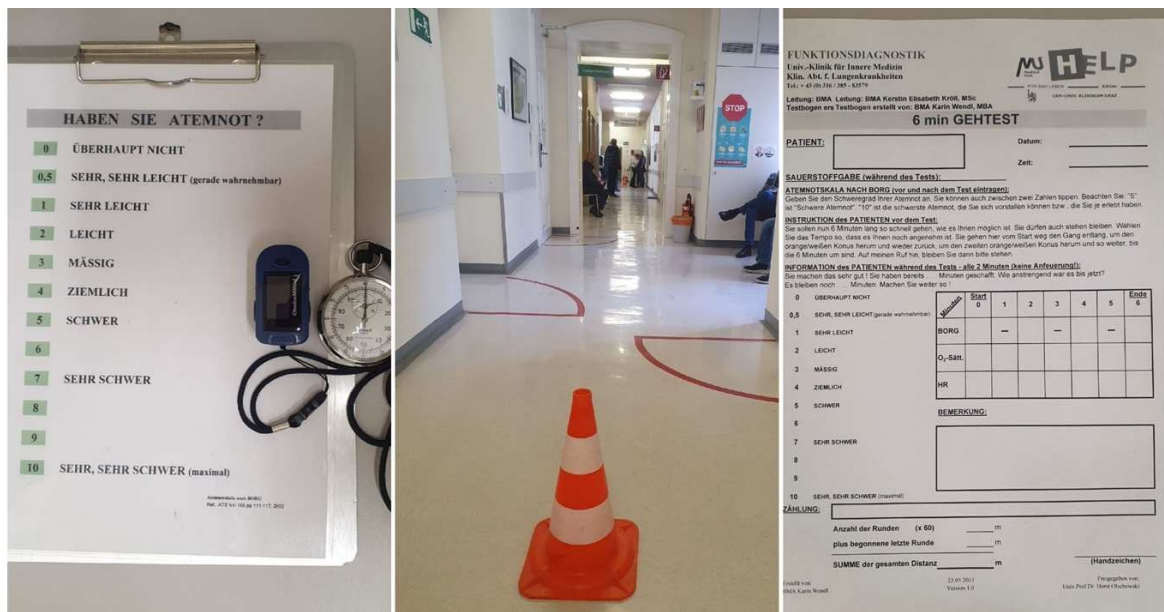


Abbildung 4: Equipment des 6MGT

(Links: BORG-Skala zur PatientInnenbefragung mit Pulsoxymeter und Stoppuhr, Mitte: Gehstrecke, Rechts: Protokollbogen)

2.2.3.2. Spiroergometrie

Als weitere umfassende Untersuchung der Belastbarkeit wurde eine Spiroergometrie durchgeführt (Vgl. Kapitel 1.2.2). Diese kardiologische, pulmologische und leistungsdiagnostische Untersuchung wurde unter Standardbedingungen von erfahrenem Personal angeleitet, wobei unter anderem auf konstante Umgebungstemperatur und bequeme Kleidung geachtet wurde (34).

Die PatientInnen erhielten zunächst eine genaue Einführung durch bioanalytisches Fachpersonal, woraufhin als Begleituntersuchungen eine nicht invasive Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und eine kapilläre BGA am hyperämien Ohrläppchen (Vgl. Kapitel 2.2.7) erfolgte. Nasenklemme und ein an ein Flowmeter sowie ein an eine Gasanalyse konnektiertes Mundstück wurden angebracht. Das Mundstück wurde fest mit den Lippen umschlossen, um während der Untersuchung kontinuierlich Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidproduktion überwachen zu können. Darüber hinaus wurde über die gesamte Dauer der Spirometrie Herzfrequenz und Herzaktivität mit einem 12-Kanal-EKG mit Standardextremitäten- und Brustableitungen aufgezeichnet und überwacht (Vgl. Kapitel 2.2.8) (34).

Die Untersuchung selbst wurde mit dem Ergometer Ergoline ergoselect 1200/ Bergmann Medizintechnik GmbH durchgeführt. Zu Beginn konnten sich die PatientInnen in einer 2-

minütigen Ruhephase bei 0 Watt an die Umgebung adaptieren. Sodann begann die Belastungsphase gemäß dem WHO-Stufenprotokoll mit einer Belastung von 25 Watt, welche alle 2 Minuten um je 25 Watt erhöht wurde (51,52). Die PatientInnen sollten mit einer Geschwindigkeit von 55-65 Umdrehungen pro Minute treten. Dabei wurde kontinuierlich der Blutdruck gemessen und notiert. Die Untersuchung dauerte, bis zur individuellen Ausbelastung der PatientInnen, in der Regel 6-10 Minuten. Die individuelle Ausbelastung wurde festgemacht an den Sollwerten für die VO_2 , der maximalen Leistung in Watt, der Herzfrequenz (berechnet mit: $220 - \text{Alter}$ in Jahren, bei einer Standardabweichung von 10-12 Schlägen pro Minute), ventilatorischem Limit oder maximaler Erschöpfung des/der PatientIn (Borg 9-10). Weiteres absolutes Abbruchkriterium waren akute Brustschmerzen, die auf Ischämie hindeuteten. Relative Abbruchkriterien waren körperliche Symptome wie Angina pectoris, elektrokardiographische Ischämiezeichen (ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen, neu aufgetretene Blockbilder), höhergradige Arrhythmien, ein Blutdruckanstieg auf $>250/120$ mmHg, ein Blutdruckabfall um >20 mmHg, Zeichen eines respiratorischen Versagens, Blässe oder Schwindel. Zum Zeitpunkt des Abbruchs sowie 3 und 8 Minuten nach der Belastungsphase wurde jeweils noch eine arterialisierte BGA durchgeführt (34,50,51,53).

Dokumentiert wurde jede Untersuchung in einem einheitlichen Protokoll welches personenbezogene Daten, Medikamente und die Belastbarkeit eventuell beeinflussende Vorerkrankungen (vor allem das Herz-Kreislaufsystem, den Respirationstrakt und den Bewegungsapparat betreffende) festhielt. Weiters wurden dort während der Untersuchung auftretende, subjektive Symptome wie „Druck auf der Brust“, „Atemnot“, oder „Beinbeschwerden“ auf einer Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 10 (trifft absolut zu) vermerkt. Auch die jeweiligen Abbruchsgründe und die Mitarbeit des/der jeweiligen PatientIn auf einer Skala von 1 (sehr gut) bis 10 (schlecht) sowie eventuelle Vorkommnisse wurden erfasst.

Dabei wurden zahlreiche Parameter erhoben, wie die maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO_2 nach Wassermann in Prozent des Sollwertes und die VO_{2max} in ml O_2 /min/kg) die Ventilation, die Totraumventilation, das Tidalvolumen, Atemfrequenz, Herzfrequenz, und den Sauerstoffpuls.



Abbildung 5: Räumlichkeiten und Geräte der Spiroergometrie

(Links: Ergometer Ergoline und Ergospirometer Master Screen, Rechts: Blutgasanalysator)

2.2.4. Lungenfunktionsdiagnostik

Es wurden Spirometrie, Bodyplethysmographie und eine Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid (DLCO-Messung) unter Standardbedingungen und von erfahrenem medizinisch-analytischem Fachpersonal in der pulmologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz durchgeführt. Dabei erfolgten die Spirometrie und die Messung der Diffusionskapazität mit dem Master-Screen-PFT/ Jaeger®, die Bodyplethysmographie mit dem Master-Screen Body/Jaeger®. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Hämoglobinwert und Daten zur Raucheranamnese wurden jeweils vor der Untersuchung erhoben.

Sodann wurde die Bodyplethysmographie zur Bestimmung der totalen Lungenkapazität (TLC) im Sitzen in der Untersuchungskammer durchgeführt. Für den Testablauf wurden die PatientInnen genau instruiert und anschließend gebeten, das Mundstück mit Strömungssensor (Pneumotachograph) zwischen die Zähne zu nehmen und mit den Lippen fest zu umschließen. Um zu gewährleisten, dass die gesamte Atemluft durch das Mundstück strömt, wurde eine luftdichte Nasenklemme verwendet. Nach einer kurzen Adaptationsphase, in welcher die PatientInnen spontan atmeten, bis die kompensierten Atemschleifen gleichmäßig und reproduzierbar waren, wurden die PatientInnen zur

Messung aufgefordert, gegen einen Strömungswiderstand am Mundstück ein- und auszuatmen. Bei diesem Verschlussdruckmanöver verschließt sich bei der Einatmung ein Ventil im Mundstück, wodurch die relative Volumenänderung in der Lunge beim Atmen gemessen werden kann. Mit dem umformulierten Gesetz von Boyle-Mariotte lässt sich aus diesen Messdaten das Lungenvolumen errechnen, aus welchem sich wiederum die Totale Lungkapazität errechnen lässt (54).



Abbildung 6: Ausstattung der Bodyplethysmographie

(Links: Untersuchungskammer, Rechts: Mundstück mit Einmalaufsatz und Nasenklemme)

Mittels Spirometrie wurde zunächst die forcierte Vitalkapazität (FVC) ermittelt, also das nach maximaler Inspiration forciert ausatembare Volumen. Dazu wurden die PatientInnen gebeten langsam und maximal bis zum Erreichen eines Plateaus aus- und im Anschluss zügig maximal tief einzuatmen. Im Folgenden wurden die PatientInnen aufgefordert so schnell, kräftig und lange wie möglich auszuatmen, wodurch die Einsekundenkapazität (FEV_1), also das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde, bestimmt werden konnte. Diese Messungen wurden wiederholt, bis drei, den Akzeptanz- und Reproduzierbarkeitskriterien der European Respiratory Society und der deutschen Atemwegsliga entsprechende, akzeptable Versuche vorlagen. Andere dabei feststellbare Werte sind die Vitalkapazität, die

das Lungenvolumen zwischen maximaler In- und Expiration bezeichnet, die inspiratorische Vitalkapazität (IVC), nach maximaler Ausatmung einatembares Atemvolumen) und der Peak Expiratory Flow (PEF), also der maximale Atemstrom bei der Ausatmung. Weiters lässt sich mittels Spirometrie der Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC), also das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde in Prozent der forcierten Vitalkapazität, sowie in Kombination mit der Bodyplethysmographie die totale Lungkapazität ermitteln. Alle gemessenen Strömungen und Volumina sowie daraus abgeleitete Parameter wurden auf Body-Temperature-Pressure-saturated-Bedingungen normiert. In der folgenden Tabelle 5 sind Vergleichswerte aufgeführt (53,55).

Messgröße	Einheit	Frauen	Männer
IVC	L	4,66 KG-0,024 A-3,28	6,10 KG-0,028 A-4,65
FVC	L	4,43 KG-0,026 A-2,89	5,76 KG-0,026 A-4,34
FEV_1	L	3,95 KG-0,025 A-2,60	4,30 KG-0,029 A-2,49
PEF	$L \times s^{-1}$	5,50 KG-0,030 A-1,11	6,14 KG-0,043 A+0,15
FEV_1/VC	%	-0,19 A+89,10	-0,18 A+87,21

Tabelle 4: Vergleichswerte Lungenparameter (53,55)

KG= Körpergröße in m, A= Alter in Jahren, IVC= Inspiratorische Vitalkapazität, FVC= Forcierte Vitalkapazität, FEV_1 =Einsekundenkapazität, PEF= Peak Expiratory Flow, VC=Vitalkapazität

Für die DLCO-Messung wurden die PatientInnen angewiesen vier Mal ruhig ein- und auszuatmen. Daraufhin atmeten sie erst möglichst lange aus und dann so tief wie möglich ein. Dabei sollten sie die Luft in maximaler Inspiration für 10 Sekunden halten. Sobald sie danach ausgeatmet hatten, sollten sie das Mundstück umgehend loslassen. In Kombination mit den jeweiligen aktuellen Hämoglobinwerten der PatientInnen lassen sich mit den hierbei gemessenen Werten sowohl die DLCOc VA (korrigiertes Hämoglobin- und Alveolarvolumen) als auch die DLCOc SB (single breathe, Hämoglobin-korrigiert) ermitteln.

2.2.5. Labordiagnostik

Bei allen PatientInnen wurde ein Routinelabor durchgeführt, in welchem neben Differentialblutbild und Gerinnung auch Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate und Harnsäure) sowie Leberfunktionsparameter (Bilirubin, Leberenzyme) und Lebersyntheseparameter (Albumin und Gesamt-Proteine) erhoben wurden. Weitere untersuchte Werte waren Herzparameter (NT-proBNP), Cholesterin und Triglyceride, CRP und die Nüchtern-Blutglukose. Durchgeführt wurde die Blutentnahme in der Ambulanz der klinischen Abteilung für Pulmonologie oder an der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am LKH-Univ. Klinikum Graz, wobei keine zusätzliche Abnahme eigens für diese Diplomarbeit erfolgte.

2.2.6. NYHA-Klassifikation

Mithilfe der „New York Heart Association“ (NYHA)-Klassifikation kann die Herzinsuffizienz bei PatientInnen funktional nach Schwere der Symptome und Leistungseinschränkung kategorisiert werden (30). Die Klassifizierung in die Stadien I-IV erfolgte durch ÄrztInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikum Graz (Vgl. Abbildung 7).

Stadium	Definition
NYHA I	Keine Einschränkung der physischen Aktivität, kein Auftreten von Symptomen bei alltäglicher Belastung.
NYHA II	Leichte Einschränkung der physischen Aktivität. Bei alltäglicher Belastung treten Symptome auf, in Ruhe symptomfrei.
NYHA III	Deutliche Einschränkung der physischen Aktivität. Bereits bei leichter Belastung treten Symptome auf, in Ruhe symptomfrei
NYHA IV	Keine physische Aktivität ohne Symptome möglich, Symptome auch in Ruhe.

Abbildung 7: NYHA-Kriterien (30)

2.2.7. Blutgasanalyse

Mit der Spirometrie einhergehend wurde eine kapilläre Blutgasanalyse zur Beurteilung der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes durchgeführt. Dabei wurden neben den Blutgasen pO_2 , pCO_2 , pH und der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz auch oxymetrische Werte (Hb, sO_2 , Hct), Elektrolyte (Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid), Sauerstoff Status (Bikarbonat) und Metaboliten (Glucose, Lactat) ermittelt. Nachdem ein Ohrläppchen der PatientInnen mit einer vasodilatativen Salbe (Finalgon®-Salbe/ Boehringer Ingelheim Pharma) für zehn Minuten vorbereitet, desinfiziert und trocken gelassen wurde, erfolgte mit Lanzette und Glaskapillare, im Sitzen und mit herabhängendem Blutropfen, die Entnahme. Die dabei gemessenen Werte sind der arteriellen Blutentnahme gleichzusetzen. Im Anschluss wurde das Blut in der von Luftbläschen oder geronnenem Material freien Glaskapillare, von dem Analysegerät ABL 800 FLEX/ Radiometer GmbH ausgewertet. Um dem Eindringen etwaiger Gerinnsel in das Gerät zusätzlich vorzubeugen wurden überdies „Clot Catcher“ verwendet (19,56).

2.2.8. Elektrokardiogramm

Bei allen PatientInnen wurde ein 12-Kanal-EKG in Ruhe durchgeführt. Dieses erfolgte mit dem MAC 3500/GE Healthcare. Dabei wurden die mit 50 mm/s geschriebenen EKG-Streifen im Anschluss durch erfahrene ÄrztInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie ausgewertet. Es wurde mit dem EKG-Lineal die QT-Zeit gemessen sowie zu deren Korrektur die für PatientInnen mit Leberzirrhose empfohlene Formel nach Fridericia angewandt (57).

2.2.9. Echokardiographie

Die Herzfunktion aller PatientInnen wurde im Zuge einer von erfahrenen ÄrztInnen durchgeführten Echokardiographie mit einem Device der Firma GE Healthcare beurteilt.

Dabei wurden die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion sowie die rechtsventrikuläre Funktion erhoben. Bestimmt wurde zunächst die linksventrikuläre systolische Funktion mittels der Ejektionsfraktion. Hier wurden im apikalen 4-Kammer-Blick bzw. im apikalen 2-Kammerblick endsystolisches und enddiastolisches Volumen gemessen. Als Produkt der gemessenen Ejektionsfraktion mit dem ventrikulären Volumen wurde das Herzminutenvolumen (HMV) bestimmt.

Für die linksventrikuläre diastolische Funktion wurden mittels gepulster Gewebe-Doppler-Sonographie, wieder im apikalen 4-Kammer-Blick, die maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (e') gemessen. Dabei beziehen sich die Messwerte, falls nicht anders beschrieben, auf die gemittelte Myokardgeschwindigkeit aus septal und lateral. In der apikal langen Achse wurde zudem die E-Welle gemessen, die maximale frühdiastolische Geschwindigkeit über der Mitralklappe, um mittels E/e' - Füllungsindex den enddiastolischen Füllungsdruck abschätzen zu können. Mittels M-Mode wurde hier in der parasternalen Achse der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) bestimmt. In Verbindung mit dem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser konnte aus dem LVEDD weiters das Fractional Shortening, die Verkürzung des linken Ventrikels in der Systole, errechnet werden.

Die rechtsventrikuläre Funktion wurde ebenfalls im apikalen 4-Kammer-Blick bestimmt. Dazu wurde enddiastolisch der rechtsventrikuläre Durchmesser auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus gemessen. Mithilfe des M-Modus konnte hier die systolische Bewegung des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE) bestimmt und mittels Continous-Wave-Dopplers die maximale Flussgeschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz erhoben werden, woraus sich mit der modifizierten Bernoulli-Gleichung der systolische pulmonal-arterielle Druck (SPAP) abschätzen ließ. Mittels endexpiratorischer Messung des Durchmessers und inspiratorischem Kollaps der Vena Cava Inferior konnte der rechtsatriale Druck (RAP) abgeschätzt werden (19,58).

2.3.Ethische Aspekte und Datenschutz

Es wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein Antrag auf Durchführung dieser retrospektiven Studie eingereicht. Die Ethikkommission erteilte ihr Votum am 24.05.2023 mit der EK.-Nr. 35-313 ex 22/23. Sämtliche teilnehmende PatientInnen unterzeichneten eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Primärstudie. Alle angewandten Methoden (Spiroergometrie, 6MGT, Stressechokardiographie, venöse Blutentnahme, BGA) waren minimal- bis nicht-invasiv. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden jedoch keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Da es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt, entstanden für die PatientInnen weder Kosten noch Risiken. Die PatientInnen bezogenen Daten wurden verschlüsselt und auf einem passwort-geschützten gesicherten Server der Medizinischen Universität Graz gespeichert und pseudonymisiert. Nur berechtigte Personen haben Zugriff auf die Daten.

2.4.Statistische Auswertung

Zur Speicherung der Daten wurde Microsoft Office Excel 2023 verwendet. Für die Durchführung der deskriptiven und induktiven Auswertung kamen die Statistik-Programme R 4.3.0 sowie SPSS (Version 28) zum Einsatz. Tabellen und Diagramme wurden sowohl mit Microsoft Office Excel 2016 als auch Microsoft Office Word 2016 sowie R erstellt. Da es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt lagen teilweise nicht sämtliche Parameter zu allen PatientInnen vor, in solchen Fällen wurden Prozentangaben mit der jeweiligen Stichprobe berechnet.

Normalverteilte und metrische Parameter wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben, metrische und nicht-normalverteilte Parameter mit Median und Interquartilsabstand. Dabei wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern wurde mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten für normalverteilte Variablen, bzw. mit dem Korrelationskoeffizienten Spearman für nicht-normalverteilte Parameter geprüft. Gruppenvergleiche erfolgten mittels T-Test für normal-verteilte bzw. Mann-Whitney-U für nicht-kategorische unabhängige Variablen. Überlebensanalysen wurden mit Hilfe des log-rank Test analysiert und mittels Kaplan-Meyer Kurven visualisiert. Es wurden weiters multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Anhand des Medians wurde die Kohorte für einen Gruppenvergleich zweigeteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Basischarakteristika der Kohorte

Im Zeitraum von 2011-2016 wurden 148 PatientInnen mit Leberzirrhose rekrutiert. Die Stadien der Leberzirrhose variierten hierbei, wobei der größte Teil Child-Pugh-Stadium A aufwies (N=84, 57%). Die meisten war männlichen Geschlechts (N=107, 72%). Basischarakteristika des Kollektivs sind im Folgenden in Tabelle 6 mit Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median und Interquartilsabstand (IQR) aufgeführt.

Variable	Mittelwert \pm SD/ Median (IQR)
Alter (in Jahren)	58 (51-63)
Geschlecht	
Weiblich	41 (28%)
Männlich	107 (72%)
BMI (in kg/m ²)	27 \pm 5
Child-Pugh-Score (Punkte)	6 (5-8)
Aszites (N=143)	Kein: 96 (67%); Mild: 29 (20%); Massiv: 18 (13%)
Enzephalopathie (N=146)	Ja: 14 (10%); Nein: 132 (90%)
MELD-Score (Punkte)	11 (8.4-12.6)

Tabelle 5: Basischarakteristika der Kohorte

3.1.1. Child-Pugh-Stadien und Ätiologien

Der mediane Child-Pugh-Score lag bei 6 (5-8), der mediane MELD-Score bei 11 (8.4-12.6) (Vgl. Tabelle 6). Dabei waren die Child-Pugh-Stadien des Kollektivs heterogen verteilt. N=84 PatientInnen waren in Child Pugh Stadium A, N=50 im Child Pugh Stadium B und N=14 in Child Pugh Stadium C (Vgl. Abbildung 8).

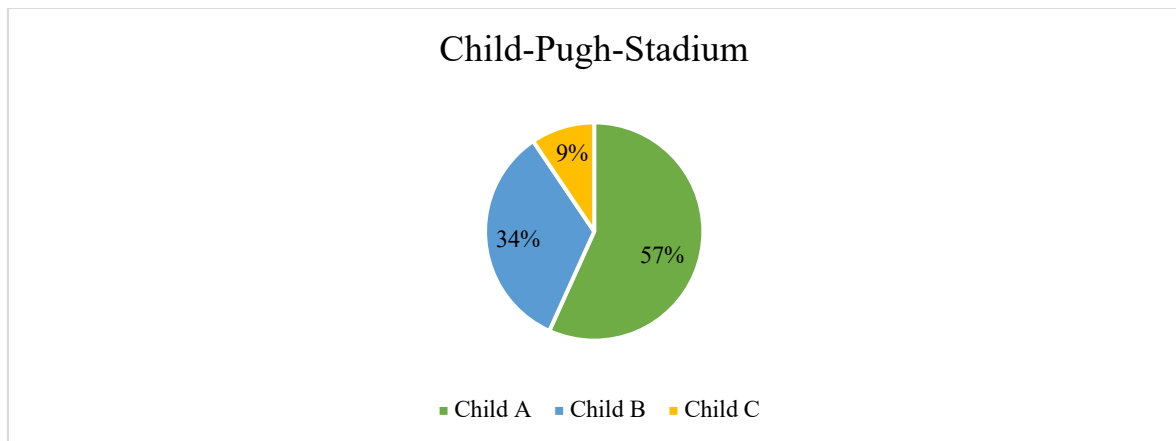


Abbildung 8: Häufigkeiten der Child-Pugh-Stadien im Kollektiv

Die häufigste Ursache für die Leberzirrhose war Alkohol bei N=87 (59%) der PatientInnen, gefolgt von Hepatitis-C-Infektion in N=24 (16%) Fällen, Autoimmunhepatitis, und der Nicht-alkoholischen Steatohepatitis sowie Hämochromatose. Seltener waren biliäre Ursachen wie die primär biliäre Cholangitis, primär sklerosierende Cholangitis oder biliäre Atresie, aber auch Hepatitis-B-Infektionen, Morbus Wilson oder kryptogene Ursachen, sowie Kombinationen der genannten (Vgl. Abbildung 9).

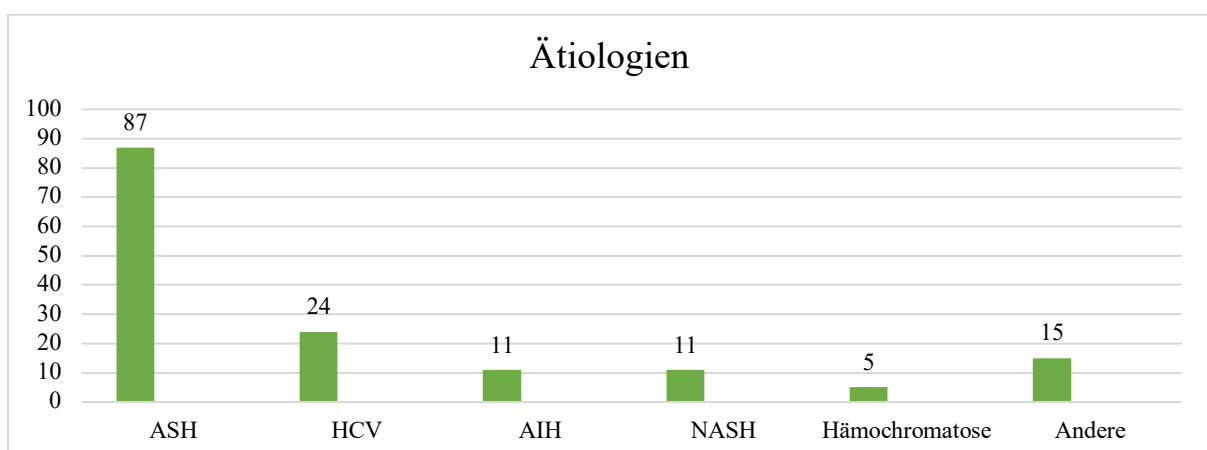


Abbildung 9: Ursachen der Leberzirrhose im PatientInnenkollektiv

ASH= Alkoholische Steatohepatitis, HCV= Hepatitis C Virus, AIH= Autoimmunhepatitis, NASH= Nicht-alkoholische Steatohepatitis

3.1.2. NYHA-Klassen

In der folgenden Tabelle 7 sind die NYHA-Klassen sowie das Rauchverhalten der PatientInnen aufgeführt. Die Mehrzahl (N=139, 95%) war in NYHA-Klasse I oder II einzuordnen. In Ruhe gab keine/r der PatientInnen Beschwerden an. Zwei Drittel (N=96) der PatientInnen haben in der Vergangenheit oder zum gegenwärtigen Zeitpunkt geraucht.

Variable		Anzahl (%)
NYHA N= 147	I	67 (46%)
	II	72 (49%)
	III	8 (5%)
	IV	0 (0%)
RaucherInnen N= 143	ja	49 (34%)
	aufgehört	47 (33%)
	nie	47 (33%)

Tabelle 6: NYHA-Klassen und Rauchverhalten der Kohorte

3.1.3. Komorbiditäten und Medikation

Zahlreiche Komorbiditäten waren vorhanden, darunter am häufigsten kardiale Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit oder Vorhofflimmern (N=51). 38 PatientInnen hatten eine arterielle Hypertonie. Bei 23 PatientInnen lag eine chronische Nierenfunktionsstörung vor. 9 PatientInnen wiesen ein Hepatopulmonales Syndrom auf. Es hatten 36 PatientInnen einen Diabetes Mellitus. Darüber hinaus waren sonstige Erkrankungen wie hämatologische Erkrankungen (N=9) oder Kollagenosen (N=3) vertreten (siehe Abbildung 10).

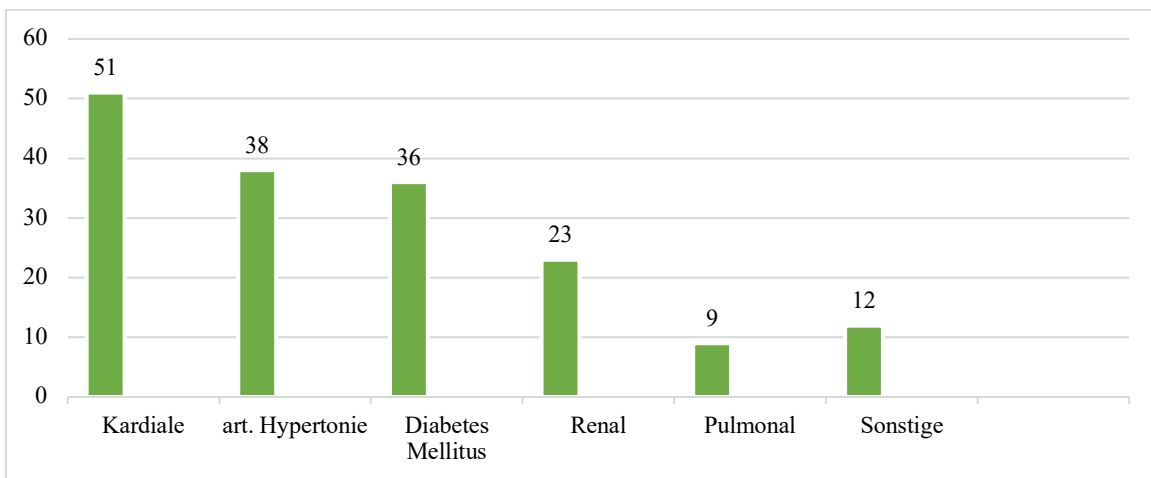


Abbildung 10: Komorbiditäten der PatientInnen

Der Großteil der PatientInnen erhielt Medikamente, davon sind die häufigsten in der untenstehenden Abbildung 11 aufgeführt.

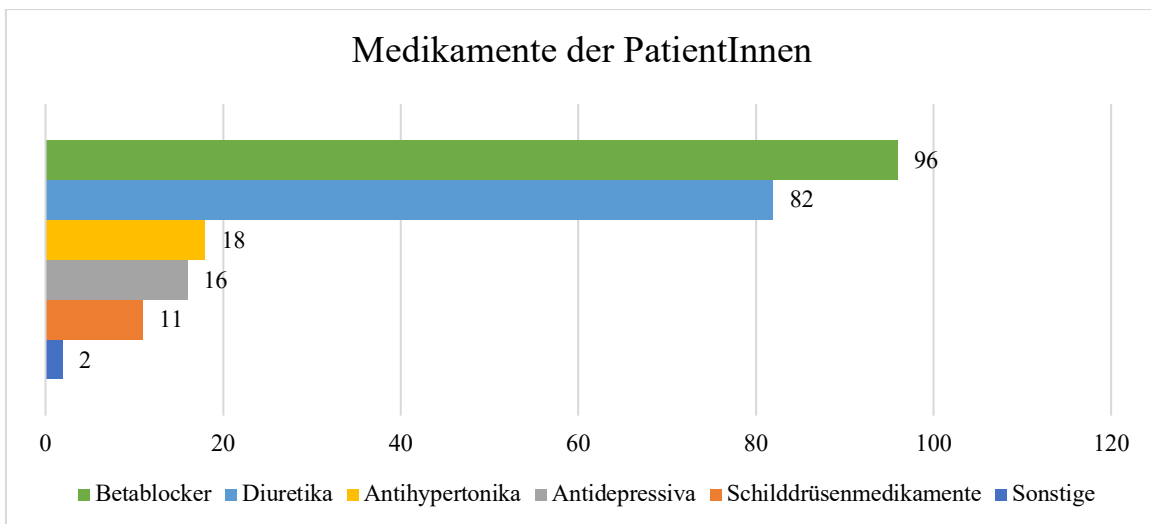


Abbildung 11: Medikation des Kollektivs

3.1.4. Lungenfunktion, Labor und Echokardiographie

Die Lungenfunktionsparameter der Kohorte waren normwertig, mit einer mittleren O₂-Sättigung von 97% und einer FVC von 94 %_{soll} (Vgl. Tabelle 8).

Variable	Mittelwert \pm SD/ Median (IQR)
sO ₂ (%)	97 \pm 2
FVC (% _{soll})	94 \pm 17
FEV ₁ (% _{soll})	89 \pm 18
FEV ₁ /FVC Ratio	76 (72-81)
TLC (% _{soll})	98 \pm 15
DLCO _c SB (% _{soll})	80 \pm 17
DLCO _c VA (% _{soll})	89 \pm 18

Tabelle 7: Lungenfunktionsparameter der Kohorte

sO₂= Sauerstoffsättigung, *FVC*= Forcierte Vitalkapazität, *FEV₁*=Einsekundenkapazität, *TLC*= Totale Lungenkapazität, *DLCO*= Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid, *SB*= single breathe, Hämoglobin-korrigiert, *VA*= für korrigiertes Hämoglobin- und Alveolarvolumen

Bei einem unauffälligen Gesamtlabor war lediglich der mediane Bilirubinwert leicht erhöht, was mit dem Krankheitsbild übereinstimmt (Vgl. Tabelle 9).

Echokardiographisch zeigte sich eine global normale links- und rechtsventrikuläre Funktion. Das geschätzte HMV deutet auf eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit leichter Dilatation der linken Herzhöhlen im Kollektiv hin (Vgl. Tabelle 10).

Variable	Mittelwert \pm SD/ Median (IQR)	Normwerte
Hb (g/dl)	13 \pm 2	12-17
CRP (mg/dl)	3 (1-6)	<5
GFR (ml/min/1,72m ²)	87 \pm 22	\geq 60
Kreatinin (mg/dL)	0.8 (0.7-1.0)	0.5-1.1
Albumin (g/dL)	3.9 \pm 0.7	3.5-5.2
Bilirubin (gesamt, mg/dL)	1.2 (0.8-2.9)	<1.1
INR	1.3 (1.1-1.4)	1-2
NT-proBNP (pg/ml)	89 (51-178)	<300

Tabelle 8: Laborwerte der Kohorte, Normwerte zum Vergleich (59)

Hb= Hämoglobin, CRP= C-reaktives Protein, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, INR= International normalized ratio, NT-proBNP= Herzinsuffizienzmarker

Variable	Mittelwert \pm SD/ Median (IQR)	Normwerte
geschätztes HMV (L/min)	6.2 \pm 1.7	4-8
geschätzter sPAP (mmHg)	27 (25-31)	<30
TAPSE (mm)	26 \pm 5	>17
LVEDD (cm)	5.3 \pm 8	2.2-4.0
geschätzter RAP (mmHg)	6 \pm 2	2-6
Fractional Shortening (%)	39 \pm 8	>35
e' (cm/s)	7 (6-9) (gemittelt)	>7 (septal)/ >10 (lateral)
E/e' (mean)	8.2 (7.3-9.7)	>14

Tabelle 9: Echokardiographie-Ergebnisse der Kohorte, Normwerte zum Vergleich (19,60)

HMV=Herzminutenvolumen, sPAP= systolischer Pulmonalarteriendruck, TAPSE= tricuspid annular plane systolic excursion, zur Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion, LVEDD= Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RAP=Rechtsatrialer Druck, e' = maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit, E/e' = Füllungsindex

3.1.5. Gruppenvergleiche anhand der Belastbarkeit

In einem zweiten Schritt wurde die Kohorte anhand des Medians der Peak VO₂ in zwei gleich große Gruppen geteilt. Dabei lag der Median der Peak VO₂ bei 57 (44-72) % des Sollwertes. PatientInnen mit einer Peak VO₂ <57% hatten trotz sehr ähnlichen Alters eine signifikant fortgeschrittenere Leberzirrhose anhand von Child-Pugh-Score (8 (6-9) versus 5 (5-6), p <0.001) und MELD (13 (10-17) versus 9 (7-12), p<0.001) im Vergleich zu PatientInnen mit einer Peak VO₂ ≥57% und wiesen eine höheren BMI auf (28 ± 5 versus 26 ± 4, p<0.001). Den höheren BMI mitbegründen könnte ein vermehrter Aszites bei fortgeschrittenerem Krankheitsstadium: bei einer Peak VO₂ <57% zeigten 13 PatientInnen (20%) einen massiven, 15 (23%) einen milden Aszites, im Vergleich zu 2 (3%, massiv)/ 11 (17%, mild) in der Gruppe mit einer Peak VO₂ ≥57%. Auch die meisten Parameter der Lungenfunktion unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Sauerstoffsättigung hingegen war nicht unterschiedlich innerhalb der beiden Gruppen. Dagegen deutet bei der Gruppe mit Peak VO₂ <57% versus ≥57% ein höheres Herzminutenvolumen (6.6 ± 1.8 versus 5.8 ± 1.6 ml/min, p=0.004) und NT-proBNP (102 (60-196) versus 81 (42-138) pg/ml, p=0.01) auf eine hyperdynamische Kreislaufsituation hin. Alle Werte sind im Folgenden in der Tabelle 11 dargestellt.

Variable	Peak VO ₂ % _{soll} ≥ 57 % N=67, Events (Tod)=28	Peak VO ₂ % _{soll} < 57 % N=67, Events (Tod)=47	p-Wert
Alter (Jahre)	59 (52-65)	56 (50-56)	n.s.
Child-Pugh-Score	5 (5-6)	8 (6-9)	p<0.001
MELD-Score	9 (7-12)	13 (10-17)	p<0.001
BMI	26 ± 4	28 ± 5	p<0.001
Lungenfunktionswerte	Peak VO ₂ % _{soll} ≥ 57%	Peak VO ₂ % _{soll} < 57%	p-Wert
sO ₂ (%)	97 ± 1	97 ± 2	n.s.
FVC (% _{soll})	102 ± 15	89 ± 16	p<0.001
FEV1 (% _{soll})	95 ± 15	84 ± 16	p<0.001
TLC (% _{soll})	103 ± 15	94 ± 14	p=0.001
DLCOcSB (% _{soll})	87 ± 17	74 ± 16	p<0.001
DLCOcVA (% _{soll})	90 ± 18	86 ± 19	n.s.
Laborparameter	Peak VO ₂ % _{soll} ≥ 57%	Peak VO ₂ % _{soll} < 57%	p-Wert
Albumin (g/dL)	4.2 ± 0.5	3.7 ± 0.7	p<0.001
Bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.6-0.8)	1.5 (0.8-3.8)	p<0.001
NT-proBNP(pg/ml)	81 (42-138)	102 (60-196)	p=0.01
Echokardiographie	Peak VO ₂ % _{soll} ≥ 57%	Peak VO ₂ % _{soll} < 57%	p-Wert
SPAP (mmHg)	26 (24-28)	28 (26-32)	p=0.01
TAPSE (mm)	24 ± 4	27 ± 5	p=0.001
HMV (ml/min)	5.8 ± 1.6	6.6 ± 1.8	p=0.04
LVEDD (cm)	50 ± 7	56 ± 8	p<0.001

Tabelle 10: Charakteristika der anhand des Peak VO₂-Cutoff-Wertes getrennten Gruppen

Die im Folgenden aufgeführten Boxplots zeigen, dass PatientInnen mit einer geringeren Belastbarkeit, trotz gleichen Alters, eine fortgeschrittenere Leberzirrhose, erhöhte Herzmarker und eine erhöhte Rechtsherzkontraktilität aufwiesen, als PatientInnen mit einer Peak VO₂ ≥ 57% (Vgl. Abbildung 12).

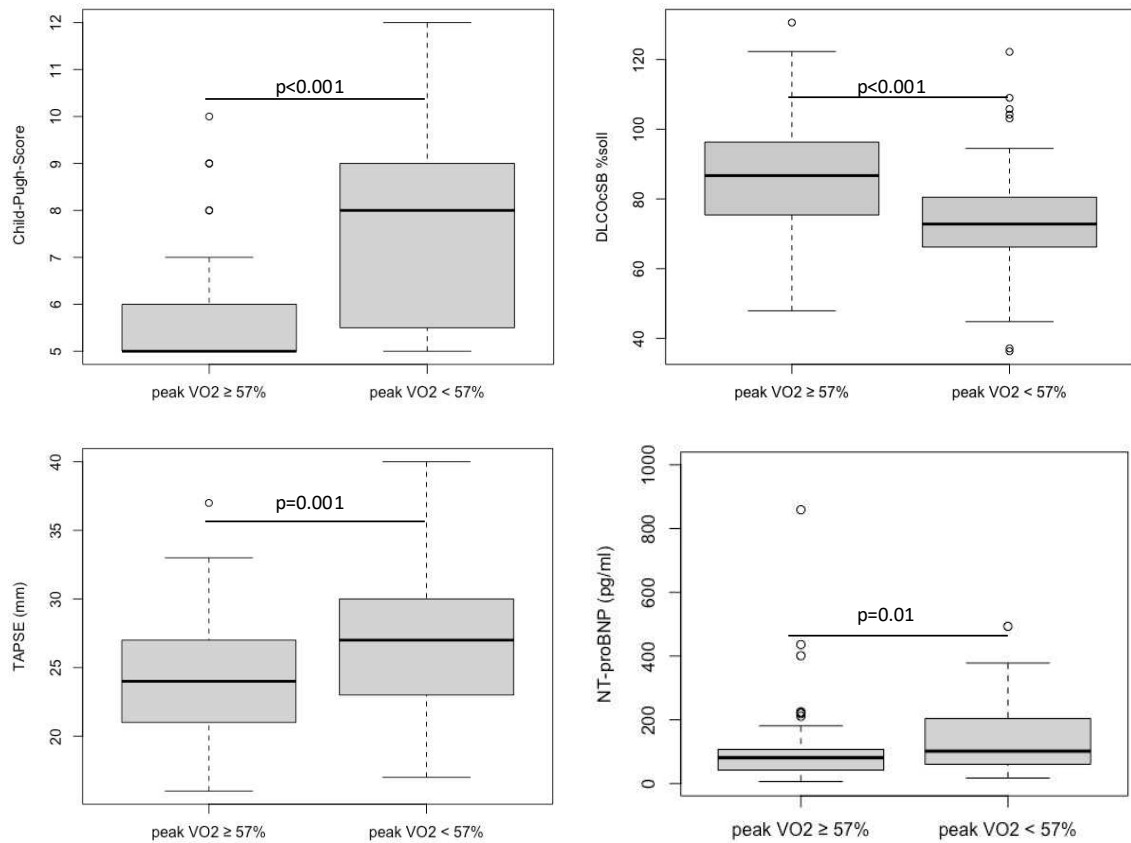


Abbildung 12: Boxplots der Gruppenunterschiede von Child-Pugh-Score, DLCOcSB, TAPSE und NT-proBNP

3.2. Kardiopulmonale Belastbarkeit

3.2.1. 6-Minuten-Gehtest

Die Kohorte legte beim 6MGT eine mittlere Wegstrecke von 425 ± 87 m zurück. War das Child-Pugh-Stadium fortgeschrittener, so legten die PatientInnen eine kürzere Distanz zurück als bei einem leichteren Stadium ($p < 0.001$), ebenso verhielt es sich mit dem MELD-Score ($p < 0.001$) (Vgl. Abb.13).

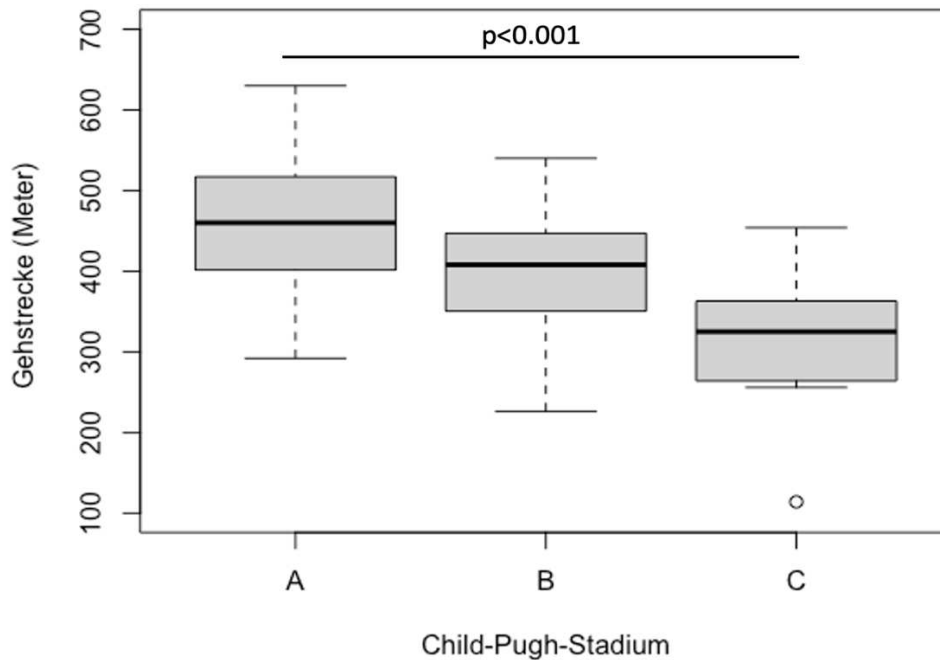


Abbildung 13: Gehstrecke anhand des Child-Pugh-Stadium

Dabei gaben die PatientInnen gemäß der BORG-Skala zu Beginn maximal mäßige ($N=7$ (5%)) oder keine bis leichte ($N=118$ (87%)) Atemnot an. Zum Ende gaben noch $N=75$ (55%) an keine Atemnot zu verspüren, bei $N=71$ (52%) war eine milde bis mäßige Atemnot vorhanden und $N=3$ (2%) litten unter schwerer Atemnot (Vgl. Abbildung 14).

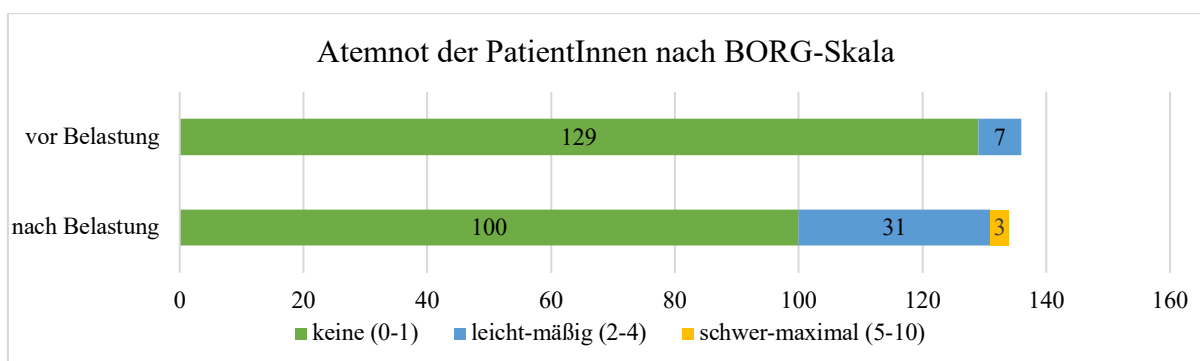


Abbildung 14: Atemnot nach BORG-Skala

3.2.2. Spiroergometrie

Bei der Spiroergometrie wies das Kollektiv mit einer Peak VO₂ von 57 (44-72) % des Sollwertes und einer VO₂max von 17 (13-21) ml/kg/min leistungsreduzierte Werte auf. Auch hier zeigte sich bei einer schwereren Leberzirrhose (sowohl durch den Child-Pugh-Score als auch den MELD-Score charakterisiert) eine stärker eingeschränkte Belastbarkeit (jeweils $p < 0.001$; Vgl. Abbildung 15).

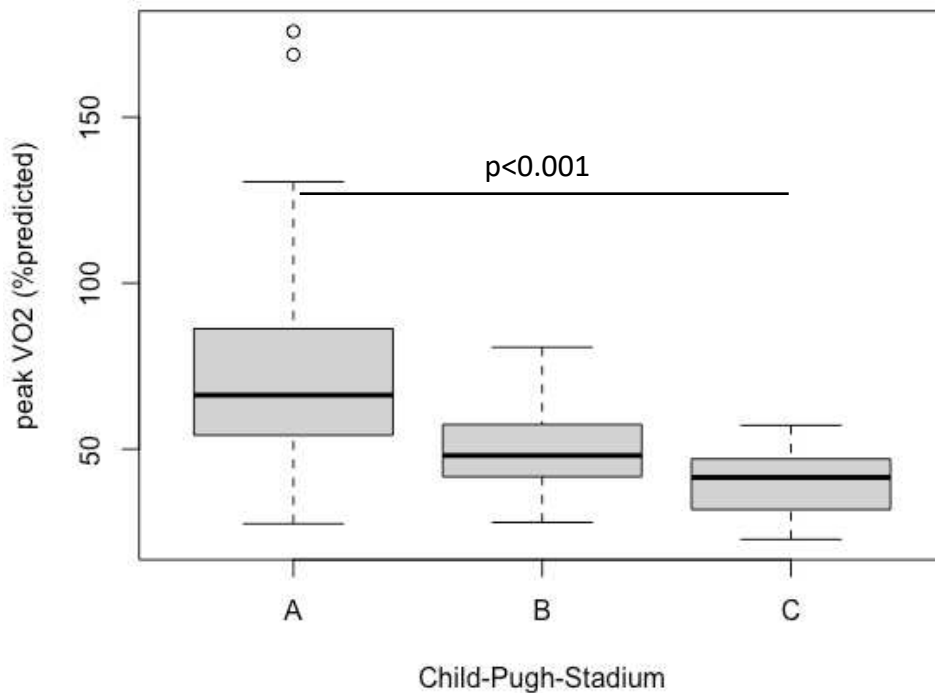


Abbildung 15: Peak VO₂ je nach Child-Pugh-Stadium

Die dabei erreichten maximalen Leistungen in Watt sind in der Abbildung 16 aufgeführt. Durchschnittlich erreichte die Kohorte eine individuelle Spitzenleistung von 100 ± 25 Watt.

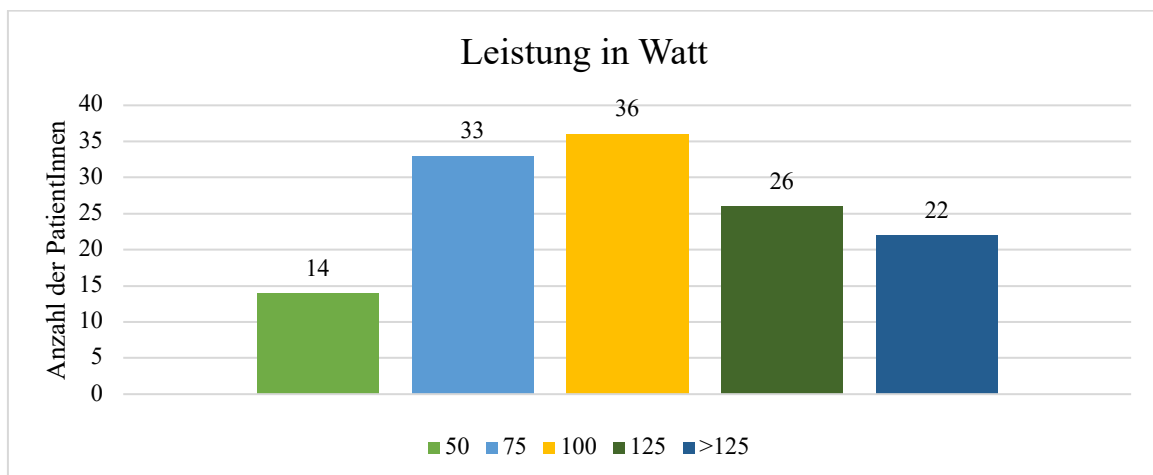


Abbildung 16: Maximale Leistung der PatientInnen in Watt

Die häufigsten Abbruchgründe sind in der untenstehenden Abbildung 17 aufgeführt. Besonders häufig führten Beinbeschwerden und allgemeine Schwäche zum Abbruch. Die dritthäufigste Ursache waren kardiorespiratorische Beschwerden wie Dyspnoe, Angina Pectoris oder Herzrhythmusstörungen.

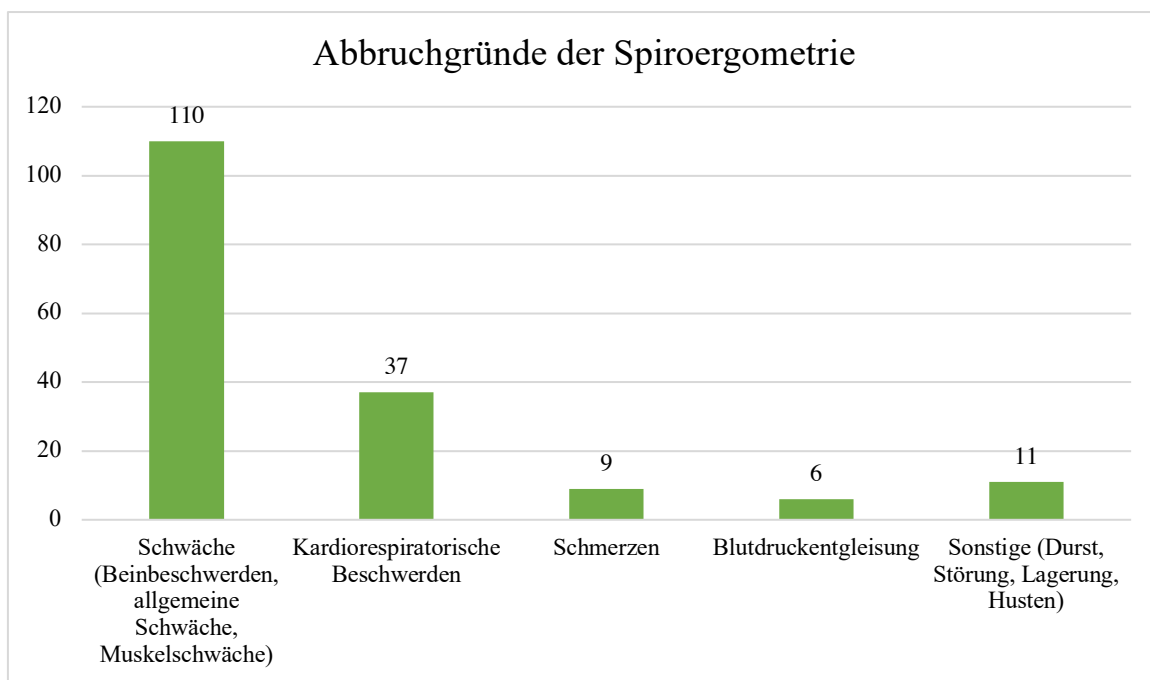


Abbildung 17: Die häufigsten Abbruchgründe der Spiroergometrie

3.2.3. Belastbarkeit der Gruppen

PatientInnen mit einer Peak VO₂ %_{soll} <57% erreichten in der Spiroergometrie signifikant niedrigere VO₂max Werte und maximale Wattzahlen im Vergleich zu den PatientInnen mit einer Peak VO₂ ≥ 57%. Auch die Gehstrecke der Gruppe mit einer Peak VO₂ %_{soll} < 57% war signifikant erniedrigt im Gegensatz zu der Gruppe mit Peak VO₂ %_{soll} ≥57% (Vgl. Tabelle 12).

Variable	PeakVO ₂ % _{soll} ≥57%	PeakVO ₂ % _{soll} <57%	p-Wert
VO ₂ max(ml/kg/min)	22 ± 5	14 ± 3	p<0.001
Leistung (Watt)	121 ± 35	88 ± 26	p<0.001
6MGT (m)	465 ± 77	388 ± 82	p<0.001

Tabelle 11: Belastbarkeit der anhand des Peak VO₂-Cutoff-Wertes getrennten Gruppen

Weiters zeigt die Abbildung 18 jeweils im Vergleich die Gehstrecke beziehungsweise die Leistung in Watt der beiden anhand des Medians der Peak VO₂ getrennten Gruppen.

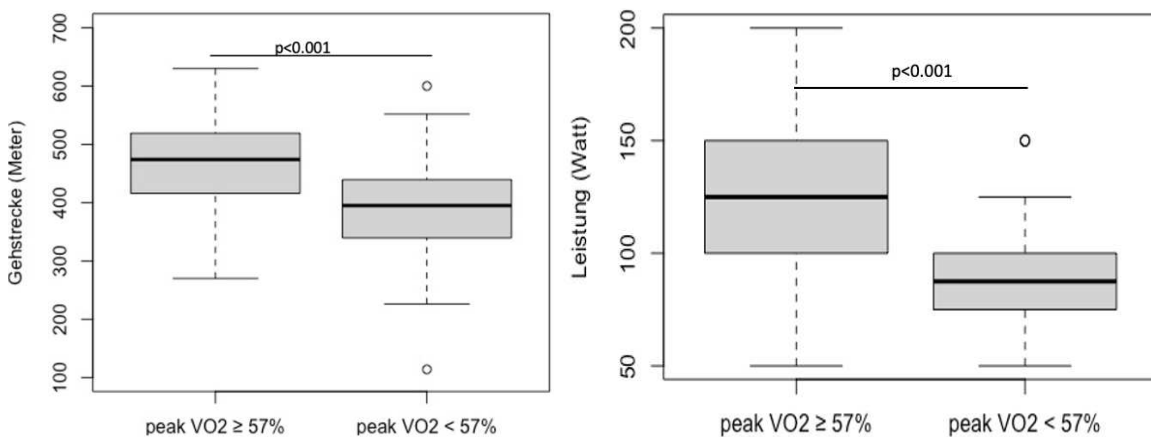


Abbildung 18: Gehstrecken/ Leistung der getrennten Gruppen im Vergleich

3.3. Korrelationen

Die kardiopulmonale Belastbarkeit anhand der Peak VO₂ und des 6MGT zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Leberzirrhose. Dabei korrelierten sowohl 6MGT und Child-Pugh-Score ($\rho_s = -0.5$, $p < 0.001$) bzw. MELD-Score ($\rho_s = -0.42$, $p < 0.001$), als auch die Peak VO₂ mit dem Child-Pugh-Score ($\rho_s = -0.55$, $p < 0.001$) bzw. MELD-Score ($\rho_s = -0.52$, $p < 0.001$).

In der folgenden Tabelle 13 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen der Belastbarkeit mit zahlreichen weiteren Variablen aufgeführt. So bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP und sowohl dem 6MGT ($\rho_s = -0.43$, $p < 0.001$) als auch der Peak VO₂ ($\rho_s = -0.29$, $p < 0.001$). die DLCO_cSB mit 6MGT ($r = 0.33$, $p < 0.001$) und der Peak VO₂ ($\rho_s = 0.43$, $p < 0.001$). Bezogen auf die echokardiographischen Parameter ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem sPAP und beiden Belastungsparametern des 6MGT ($\rho_s = -0.20$, $p = 0.02$) sowie der Peak VO₂ ($\rho_s = -0.21$, $p = 0.01$) feststellen. Die TAPSE korrelierte mit der Peak VO₂ ($\rho_s = -0.28$, $p = 0.001$), nicht aber mit der Gehstrecke.

Variable	6MGT		Peak VO ₂	
	ρ_s / r	p-Wert	ρ_s / r	p-Wert
Alter (Jahre)	$\rho_s = -0.14$	n.s.	$\rho_s = 0.17$	n.s.
Child-Pugh-Score	$\rho_s = -0.50$	p<0.001	$\rho_s = -0.55$	p<0.001
MELD-Score	$\rho_s = -0.42$	p<0.001	$\rho_s = -0.52$	p<0.001
Lungenfunktion	6MGT		Peak VO ₂	
sO ₂ (%)	$\rho_s = -0.12$	n.s.	$\rho_s = 0.01$	n.s.
FVC (% _{soll})	r = 0.33	p<0.001	$\rho_s = 0.49$	p<0.001
FEV ₁ (% _{soll})	r = 0.26	p= 0.003	$\rho_s = 0.43$	p<0.001
FEV ₁ /FVC Ratio	$\rho_s = -0.07$	n.s.	$\rho_s = 0.003$	n.s.
TLC (% _{soll})	r = 0.15	n.s.	$\rho_s = 0.29$	p<0.001
DLCO _c SB (% _{soll})	r = 0.33	p<0.001	$\rho_s = 0.43$	p<0.001
DLCO _c VA (% _{soll})	r = 0.13	n.s.	$\rho_s = 0.14$	n.s.
Laborwerte	6MGT		Peak VO ₂	
Albumin (g/dL)	r = 0.38	p<0.001	$\rho_s = 0.44$	p<0.001
Bilirubin (mg/dL)	$\rho_s = -0.39$	p<0.001	$\rho_s = -0.47$	p<0.001
NTproBNP(pg/ml)	$\rho_s = -0.43$	p<0.001	$\rho_s = -0.29$	p<0.001
Echokardiographie	6MGT		Peak VO ₂	
HMV (ml/min)	r = -0.20	n.s.	$\rho_s = -0.36$	p=0.001
sPAP (mmHg)	$\rho_s = -0.20$	p=0.02	$\rho_s = -0.21$	p=0.01
TAPSE (mm)	$\rho_s = -0.15$	n.s.	$\rho_s = -0.28$	p=0.001
LVEDD (cm)	r = -0.18	p=0.04	$\rho_s = -0.37$	p<0.001

Tabelle 12: Korrelationstabelle der Ergebnisse des 6MGT und der Peak VO₂

ρ_s = Korrelationskoeffizient Spearman-Rho, r=Pearson Koeffizient

3.4.Überleben der PatientInnen

Im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 85 (24-105) Monaten sind N=87 (59%) der PatientInnen verstorben. Der Großteil (N=60, 75%) davon an Leberzirrhose-assoziierten Gründen wie etwa Dekompensation (N=40), einem Hepatozellulären Karzinom (N=12), Blutungen (N=8). N=13 (16%) der Todesfälle waren auf weitere internistische Gründe wie Myokardinfarkte oder andere Karzinome zurückzuführen (Vgl. Abbildung 19).

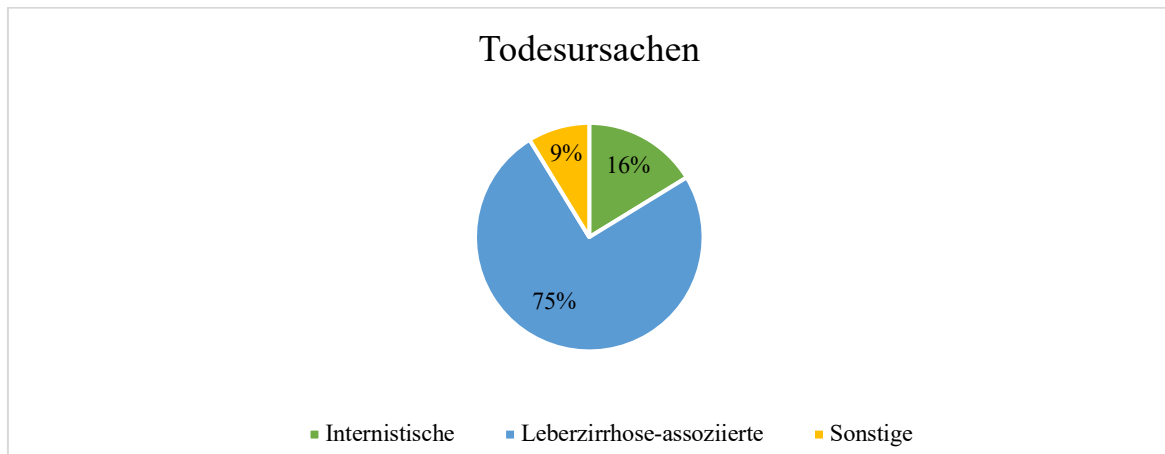


Abbildung 19: Todesursachen der PatientInnen im Kollektiv

Die untenstehende Tabelle 14 gibt weiters an, wie viele der PatientInnen 1, 2 und 3 Jahre nach Beginn der Datenaufzeichnung noch lebten. Besonders stark reduzierte sich der Anteil der Überlebenden im dritten Jahr (-8%).

Beobachtungszeitraum in Monaten	Anteil der Überlebenden in Prozent
12	81%
24	75%
36	67%

Tabelle 13: Überleben nach 1,2 und 3 Jahren

3.4.1. Überleben anhand der Belastbarkeit

Darüber hinaus wurden univariate Überlebensanalysen anhand der Gruppen Peak VO₂ < bzw. ≥ 57% vom Sollwert durchgeführt. Bei den 67 PatientInnen mit der Peak VO₂ ≥ 57% kam es im Beobachtungszeitraum zu 28 Todesfällen (42%), während von den 67 PatientInnen mit einer Peak VO₂ < 57% 47 verstarben (70%). Dabei zeigten PatientInnen mit einer Peak VO₂ < 57% ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu PatientInnen mit einer Peak VO₂ ≥ 57% (log rank (1): $\chi^2 = 10.7$; $p = 0.001$). In der unten angeführten Kaplan-Meier-Kurve (Vgl. Abb.20) sind die 10-Jahres-Überlebenskurven der beiden Gruppen veranschaulicht.

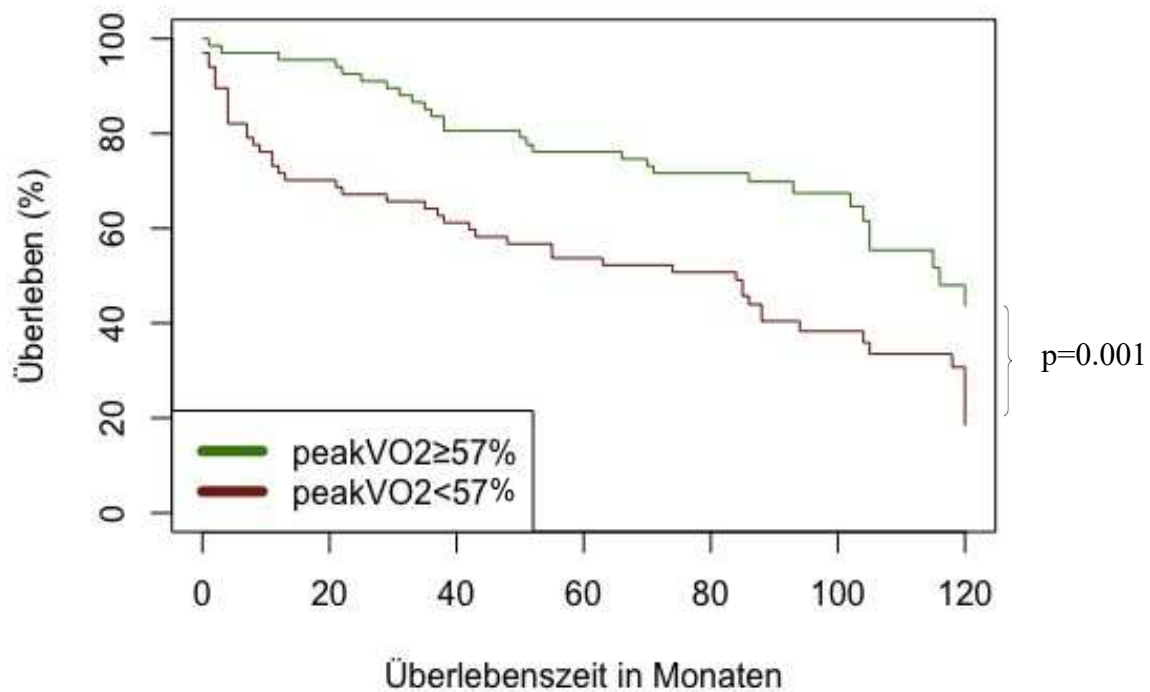


Abbildung 20: 10-Jahres Überleben anhand der Belastbarkeit (Peak VO₂) visualisiert durch Kaplan-Meier-Kurven

3.4.1.1. Weitere Überlebensanalysen

Auch für die VO_2max (anhand der Gruppen $<$ bzw. ≥ 17 ml/kg/min) und den 6MGT (anhand des Medians von $<$ bzw. ≥ 433 m) wurden univariate Überlebensanalysen durchgeführt. Die jeweiligen 10-Jahres-Überlebenskurven sind im Folgenden in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Vgl. Abb.21 & 22).

Von den 67 PatientInnen mit einer $VO_2max \geq 17$ ml/kg/min verstarben 31 PatientInnen (46%), unter den 66 PatientInnen mit einer $VO_2max < 17$ ml/kg/min kam es zu 43 Todesfällen (65%). Es zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben der PatientInnen mit einer $VO_2max < 17$ ml/kg/min im Vergleich zu den PatientInnen mit einer $VO_2max \geq 17$ ml/kg/min (log rank (1): $\chi^2 = 5.7$; $p=0.02$) (Vgl. Abbildung 21).

Beim 6MGT traten unter den 68 PatientInnen mit einer Gehstrecke ≥ 433 m 29 Todesfälle auf (43%), von den 68 PatientInnen mit einer Gehstrecke < 433 m verstarben 48 Personen (71%) im Beobachtungszeitraum. Dabei war das Überleben der Gruppe mit einer Gehstrecke < 433 m signifikant schlechter als das der PatientInnen mit einer Gehstrecke ≥ 433 m (log rank (1): $\chi^2= 13.6$; $p<0.001$) (Vgl. Abbildung 22).

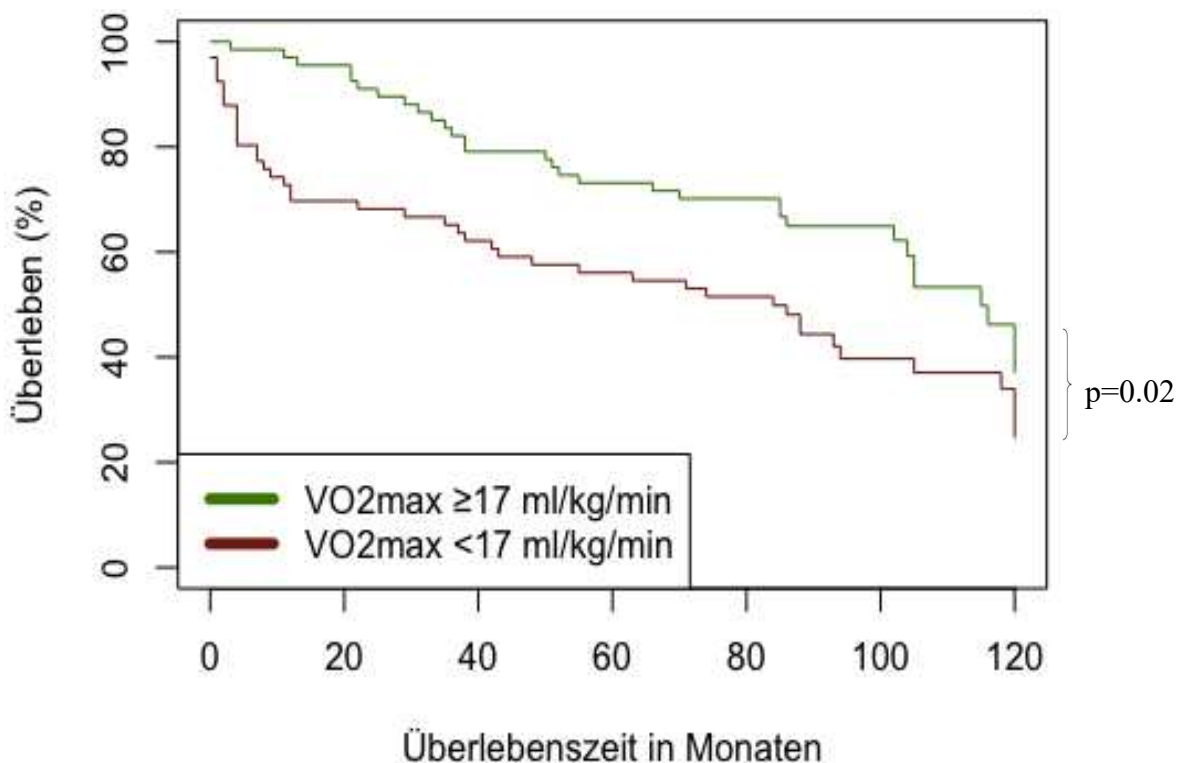


Abbildung 21: 10-Jahres Überleben anhand der Belastbarkeit (VO_2max) visualisiert durch Kaplan-Meier-Kurven

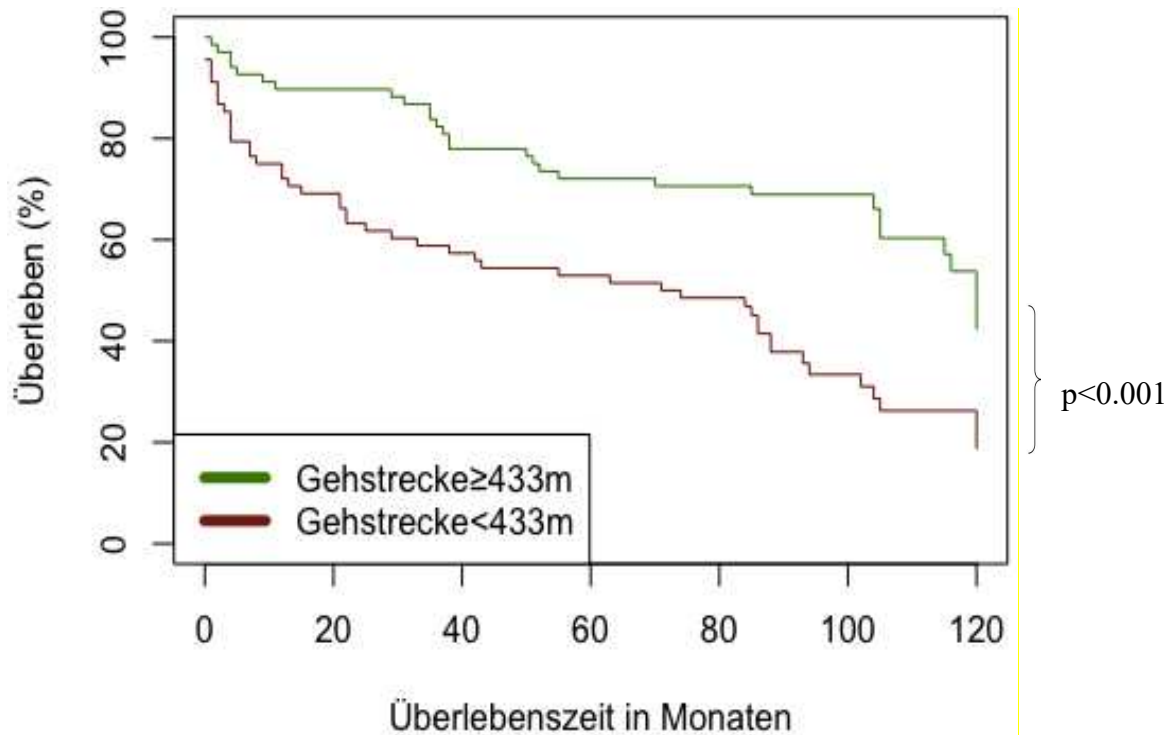


Abbildung 22: 10-Jahres Überleben anhand der Belastbarkeit (6MGT) visualisiert durch Kaplan-Meier-Kurven

In multivariaten Cox-Regressionsanalysen erwiesen sich die verwendeten Belastbarkeitsprädiktoren Gehstrecke (HR=0.99, 95% CI: 0.99-1.0, $p < 0.001$) und $VO_2\text{max}$ (HR=0.93, 95% CI: 0.88-0.98, $p = 0.004$) als alters- und geschlechtsunabhängig. Die Peak VO_2 war ein geschlechtsunabhängiger Prädiktor für das Überleben (HR=0.98, 95% CI: 0.97-0.99, $p = 0.002$), zeigte jedoch auch einen schwachen Zusammenhang mit dem Alter (HR=1.03, 95% CI: 1.01-1.06, $p = 0.01$), war also nicht altersunabhängig.

4. Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die klinische und prognostische Relevanz der kardiopulmonalen Belastbarkeit in einem transplantationsfreien und heterogenen Kollektiv von PatientInnen mit Leberzirrhose zu beurteilen. Es konnte dabei gezeigt werden, dass es mit Fortschreiten der Zirrhose zu einer zunehmenden Leistungslimitierung kommt und diese verminderte Belastbarkeit mit einer schlechteren Prognose einhergeht, auch nach Adjustierung für Alter- und Geschlecht.

4.1. Kardiopulmonale Belastbarkeit bei PatientInnen mit Leberzirrhose

Dass die Belastbarkeit bei Leberzirrhose reduziert ist, ist aus bisherigen Studien bereits bekannt (18). In diesem Kapitel wird das Ausmaß dieser Reduktion diskutiert. Hierzu gibt es bis heute wenig Daten, da intensivere Studien infolge der Steigerung des portalvenösen Drucks lange zu riskant schienen (61). Allerdings wurde inzwischen in ersten Studien Trainingssicherheit nachgewiesen, was weitere Belastbarkeitsstudien bei Leberzirrhose möglich und notwendig macht (64). Weiterer Grund für die unzureichende Datenlage ist, dass in bisherigen Studien PatientInnen unter anderen Gesichtspunkten als in dieser Arbeit verglichen wurden. So zeigten beispielsweise Faustini-Pereira et al. (2015) eine stärkere Einschränkung der Belastbarkeit bei zirrhosischen PatientInnen mit versus ohne hepatopulmonalem Syndrom (16). Dharancy et al. (2008) fokussierten sich in ihrer Studie auf die prognostische Aussagekraft der $VO_2\text{max}$ für das Überleben der PatientInnen auf der Lebertransplant-Warteliste sowie ein Jahr nach der Transplantation (37). Insofern lässt sich festhalten, dass die kardiopulmonale Belastbarkeit im Rahmen der Leberzirrhose ein vielseitig relevanter Aspekt ist.

Um die Ergebnisse der Belastungsuntersuchungen adäquat zu interpretieren und eventuelle Leistungseinschränkungen bestimmen zu können ist der Vergleich mit genormten Referenzwerten unerlässlich. Als solcher Wert dient die Gehstrecke gesunder ProbandInnen von gerundet 500m (Frauen) bis 580m (Männer) im offiziellen Statement der American Thoracic Society (2002). Dabei wird betont, dass die größte Aussagekraft des 6MGT nicht in der Erhebung einmaliger, absoluter Werte liegt, sondern besonders im Vergleich der/des selben PatientIn mit einem früheren Wert (36). Unser Kollektiv erreichte durchschnittlich $425\pm 87\text{m}$, war also leistungseingeschränkt. Für die Spiroergometrie ist die Bereitstellung von Referenzwerten schwieriger. Da hier neben dem Geschlecht auch Gewicht und Alter eine Rolle spielen, wird die Peak VO_2 als erreichter Wert des individuellen Sollwerts in %

angegeben. Von maximal 100% erreichte unser Kollektiv hier lediglich 57%_{soll}. Für die VO₂max bei gesunden Erwachsenen lässt sich ein Referenzwert von etwa 35 ml/kg/min für Männer und 29 ml/kg/min für Frauen nennen. Auch hier ist das vorliegende Kollektiv mit 17 ml/kg/min deutlich eingeschränkt (63).

Es konnte in bisherigen Studien gezeigt werden, dass PatientInnen mit Leberzirrhose prinzipiell eine eingeschränkte Belastbarkeit aufweisen (16,18,37). So etwa konnten Teammitglieder rund um Douschan et al. bereits 2022 zeigen, dass ihre 205 PatientInnen mit portalem Hypertonus eine eingeschränkte Belastbarkeit aufwiesen und diese mit Fortschreiten der Erkrankung anhand des Child Pugh Scores aggraviert war. Das Kollektiv, das zu 97% in Child-Pugh-Stadium A und B war, erbrachte eine durchschnittliche Gehstrecke von 425±89m sowie eine Peak VO₂ von 55 (45–70) %_{soll} (18). Auch Dharancy et al. wiesen 2008 in ihrem Kollektiv von 135 prätransplantären LeberzirrhotikerInnen eine reduzierte Belastbarkeit anhand der Peak VO₂ von 61±18%_{soll} nach. Der mediane MELD-Score des Kollektivs betrug 15 (37). Ebenfalls eine deutlich verminderte Belastbarkeit ermittelte Henrique et al. (2021) in einem Kollektiv von 55 PatientInnen mit Child-Pugh - Stadium A oder B anhand des 6MGT mit einer Gehstrecke von 434±105m (40). Eine weitere Studie, welche eine Leistungsminderung in Abhängigkeit eines HPS anhand der Gehstrecke sowie der VO₂max feststellte, wurde 2015 von Faustini-Pereira et al. durchgeführt. Die beobachteten 92 PatientInnen ohne HPS legten eine Gehstrecke von 417±91m zurück, während die 86 PatientInnen mit HPS lediglich 341±51m erreichten. Auch die Ergebnisse der Spiroergometrie bestätigten die verminderte Belastbarkeit (VO₂max: 18±3 ml/kg/min ohne HPS/ 14±2 ml/kg/min mit HPS). Unter den PatientInnen ohne HPS war der MELD-Score bei durchschnittlich 17, unter denen mit HPS 17.2 (16).

In dieser Diplomarbeit wurde die verminderte Belastbarkeit anhand des 6MGT (425m±87m) sowie den Ergebnissen der Spiroergometrie gemessen (Peak VO₂: 57%_{soll}, VO₂max: 17ml/kg/min). Trotz des leichteren Krankheitsstadiums ohne Transplantationssetting in unserem Kollektiv (Child-Pugh-Score 6(5-8), MELD-Score: 11) konnten wir die Ergebnisse vorangegangener Studien zur deutlichen Einschränkung der Belastbarkeit bei Leberzirrhose bestätigen. Die Werte unseres 6MGT unterscheiden sich nur geringfügig von denen der aufgeführten Studien, abgesehen von der Untergruppe mit HPS bei Faustini-Pereira et al.. Auch bei den Werten der Spiroergometrie zeigte sich nur eine geringe Diskrepanz zwischen unseren Werten der Peak VO₂ (±4%) und der VO₂max (±1ml/kg/min) und denen der vorherigen Studien. Bezüglich der Schwere der Zirrhose waren die Child-Pugh-Stadien des

Kollektivs dieser Arbeit denen von Douschan et al. sehr ähnlich, was jedoch durch Überschneidungen der Kollektive zu erklären ist. Dennoch untersuchten Douschan et al. LeberzirrhoterInnen und PatientInnen mit portaler Hypertonie ohne Leberzirrhose mit und ohne Transplantationskontext. Henrique et al. schlossen ausschließlich PatientInnen mit Child-Pugh -Stadien A und B ein, arbeiteten also mit einer etwas weniger kranken Kohorte. Deutlich kränker als das Kollektiv dieser Arbeit waren die Kollektive von Dharancy et al. sowie Faustini-Pereira und Team.

Wir konnten somit die Ergebnisse vorheriger Studien dahingehend bestätigen, dass die körperliche Belastbarkeit bei PatientInnen mit Leberzirrhose reduziert ist. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass auch transplantationsfreie PatientInnen in früheren Krankheitsstadien eine eingeschränkte Belastbarkeit sowohl anhand der Gehstrecke als auch anhand der Peak VO_2 und der VO_{2max} haben. Interessanterweise war die erbrachte Leistung ähnlich stark reduziert wie die von PatientInnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder im Transplant-Kontext anderer Studien. Eine möglichst umfassende Studienlage ist weiterhin erstrebenswert, um PatientInnen besser zu behandeln und gezielter auf Symptome, wie Leistungseinschränkungen, einzugehen, um die Prognose der PatientInnen zu verbessern. Zum anderen könnte man, solange bei PatientInnen noch kein Bedarf für eine Spenderleber besteht, frühzeitig handeln und der Belastungseinschränkung im täglichen Leben eventuell beispielsweise durch Training vorbeugen (61,62).

4.2. Klinische Relevanz der kardiopulmonalen Belastbarkeit

Die kardiopulmonale Belastbarkeit ist im Setting einer Lebertransplantation prognostisch relevant (6,40). In bisherigen Studien wurde allerdings nur unzureichend untersucht, inwiefern diese Zusammenhänge für PatientInnen ohne Transplantation zutreffen (64). Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden 148 PatientInnen ohne Lebertransplantation, mit durchschnittlichem Child-Pugh-Score 6 (5-8) in diese Diplomarbeit eingeschlossen. Die Belastbarkeit wurde anhand gut messbarer und reproduzierbarer Parameter (Gehstrecke im 6MGT sowie der Peak VO_2 und der VO_{2max} in der Spiroergometrie) erhoben. Diese Parameter zeigten bereits bei anderen Krankheitsbildern prognostische Relevanz (Vgl. Kapitel 4.1.2) (34,65,66). Dabei erwiesen sich die verwendeten Belastbarkeitsprädiktoren Gehstrecke und VO_{2max} in multivariaten Analysen als alters- und geschlechtsunabhängig. Die Peak VO_2 war geschlechtsunabhängig, zeigte jedoch eine geringgradige Altersabhängigkeit.

Lediglich zwei Studien untersuchten Kollektive in früherem Krankheitsstadien abseits des Transplant-Settings: Pimentel et al. führten bei 106 transplantationsfreien PatientInnen einen 6MGT durch (Child-Pugh-Score 7 ± 2 vs. $6(5-8)$). Dabei zeigte sich eine sukzessive verringerte Gehstrecke mit Zunahme der Komplikationen (Gesamtkollektiv: $515\pm 138m$, hospitalisierte PatientInnen: $444m$, Verstorbene: $423m$) (64). Henrique et al. zeigten 2021 in einem gesünderen Kollektiv ($65/35\%$ in Child-Pugh-Stadium A/B vs. $57/34/9\%$ in Child-Pugh-Stadium A/B/C) eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Dekompensation einer Leberzirrhose mit zunehmender Gehstrecke. 22 (40%) der 55 PatientInnen zeigten Dekompensationszeichen und wiesen eine signifikant kürzere Gehstrecke auf als die nicht dekompensierten ($328m$ vs. $419m$) (40). Beide Studien arbeiteten also ebenfalls mit einem heterogenen, transplantationsfreien Kollektiv, allerdings mit kürzerer Beobachtungsdauer (12 vs. 85 Monaten) und ausschließlicher Beurteilung der Belastbarkeit anhand des 6MGT, welcher nur bei Pimentel et al. ein vom Child-Pugh-Score unabhängiger Prädiktor war.

Zur weiteren Analyse von Belastbarkeitsparametern und klinischen Konsequenzen, wurde das Kollektiv anhand der Mediane der Belastbarkeitsparameter je in zwei Gruppen geteilt. So ergab die Teilung anhand des Medians des 6MGT ($433m$) zwei hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant unterschiedliche Gruppen. Über dieser Gehstrecke überlebten 57% der PatientInnen, darunter nur 29%. Auch in der Studie von Pimentel et al. zeigten die anhand des 6MGT Cutoff-Wertes von $387m$ geteilten Gruppen unterschiedliche Prognosen. Unterhalb der $387m$ lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei

56%, darüber bei 91%. Grund für die im Vergleich zu unserem Kollektiv niedrigere Mortalität und Grenzwert könnte der schlechtere Gesundheitszustand sein, die kürzere Beobachtungsdauer sowie die kleinere Kohorte (64). Der Zusammenhang von geringerer Gehstrecke und schlechterer Prognose zeigte sich auch bei Henrique et al.: Ab einem Grenzwert $\geq 402\text{m}$ bestand ein geringeres Dekompensationsrisiko (40). Alle drei Arbeiten zeigen, dass eine geringere Gehstrecke mit schlechteren Überlebenschancen und schwererem Krankheitsverlauf assoziiert ist. Die vorliegende Arbeit konnte zudem zeigen, dass der 6MGT dabei ein alters- und geschlechtsunabhängiger Prädiktor für das Überleben darstellt und dies bereits für PatientInnen in frühen Krankheitsstadien.

Auch bei Ermittlung der Belastbarkeit anhand der Peak VO_2 gingen mit der Trennung nach Median ($57\%_{\text{soll}}$) verschiedene Prognosen einher. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei einer besseren Peak VO_2 deutlich höher ($\geq 57\%_{\text{soll}}$: 58%, $<57\%_{\text{soll}}$: 30%). Ähnliches beobachteten Dharancy et al. (2008) in ihrem prä-Transplant-Kollektiv, wobei sie einen etwas höheren prognostischen Cutoff-Wert von $60\%_{\text{soll}}$ ermittelten. Bei den 135 Patienten betrug die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ab diesem Wert 96%, darunter 65%, mit der Peak VO_2 als geschlechtsunabhängigem Prädiktor. Die Überlebenswahrscheinlichkeit des kränkeren Kollektivs (MELD-Score 15.2 vs. 11) war in beiden Gruppen höher als in unserer Studie. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte der deutlich kürzere Beobachtungszeitraum (12 versus 85 Monate) oder das geringere Alter (52 versus 58 Jahre) sein (37). Auch Epstein et al. (2004) fanden bei 59 PatientInnen eine Assoziation von verminderter Belastbarkeit und niedrigerer 100-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation. Von den PatientInnen mit einer Peak $\text{VO}_2 \geq 60\%_{\text{soll}}$ überlebten 95%, unter $60\%_{\text{soll}}$ nur 75%. Wieder war die Peak VO_2 ein unabhängiger Prädiktor. Die höhere Überlebenswahrscheinlichkeit des ansonsten kränkeren Kollektivs (Child-Pugh-Score 8(5-11) Überlebende/ 9(6-10) Nicht-Überlebende) könnte durch die kürzere Beobachtungszeit und die geringere TeilnehmerInnenzahl beeinflusst sein. Ebenso erhielten die PatientInnen in dieser Studie ein Transplantat als Heilmittel, was das höhere Überleben erklären könnte (6). Beide Studien zeigen anhand eines ähnlichen Cutoff-Wertes ebenso wie unsere, dass die Peak VO_2 prognostisch relevant ist. Unsere Studie validiert diese Aussage nun zusätzlich geschlechtsunabhängig für ein, gemessen an Child-Pugh- sowie MELD-Score, deutlich gesünderes Kollektiv.

Überdies wurde die Vorhersagekraft der VO_2max untersucht. Lag diese unter dem Median von 17ml/kg/min , sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 35%, bei einer höheren

$VO_2\max \geq 17$ ml/kg/min überlebten 54% der PatientInnen. Auch Ow et al. (2014) erhoben die Überlebenswahrscheinlichkeit ihrer 166 prä-Transplant-PatientInnen anhand des ähnlichen Grenzwertes von 17.6 ml/kg/min. Nach der Absolvierung von kardiopulmonalen Belastbarkeitstest wurden die kränkeren PatientInnen (MELD-Score Überlebende: 14, Verstorbene: 18 vs. 11 in dieser Arbeit) 90 Tage lang beobachtet. Bei höherer Belastbarkeit, also einer $VO_2\max$ oberhalb des Cutoff-Wertes, war das Überleben der PatientInnen deutlich höher (99.2% vs. 82%). Auch hier zeigte sich die $VO_2\max$ als alters- und MELD-Score-unabhängiger Prädiktor der Mortalität. Die im Vergleich zu dieser Arbeit geringere Mortalität bei schlechterem Gesundheitszustand könnte sich durch die deutlich kürzere Beobachtungsdauer bei Ow et al. erklären lassen (67).

Zusammenfassend konnten wir die Ergebnisse vorheriger Studien zur prognostischen Relevanz kardiopulmonaler Belastbarkeitsparameter wie 6MGT, Peak VO_2 und $VO_2\max$ bei PatientInnen mit Leberzirrhose unmittelbar vor oder nach einer Lebertransplantation bestätigen. Überdies konnten wir diese Relevanz auf leichtere Krankheitsstadien sowie transplantationsfreies Überleben erweitern. Die untersuchten Parameter erwiesen sich als geschlechtsunabhängige, 6MGT und $VO_2\max$ zusätzlich als altersunabhängige Prädiktoren für Mortalität. Mit Bestätigung dieser prognostischen Relevanz könnte die Verwendung der Belastbarkeit, etwa anhand der Peak VO_2 , von zusätzlichem Nutzen in der Beurteilung von LeberzirrhotikerInnen im Frühstadium sein und zur Einschätzung deren Prognose dienen. Darüber hinaus zeigen bisherigen Studien zumeist ähnliche Grenzwerte zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit weisen jedoch meist geringere Mortalitäten auf. Hervorzuheben sind in diesem Kontext die deutlich kürzeren Beobachtungsdauern (max. 1 Jahr vs. 10 Jahre), die damit viele der späteren potenziellen Tode nicht erfassen. Ebenso untersuchten die vorhergehenden Studien bis auf Henrique et al./Pimentel et al. kränkere Kollektive im Transplantations-Setting. Weitere prospektive Beobachtungsstudien sind notwendig, um die Grenzwerte für leichtere Stadien der Leberzirrhose zu validieren und die individuelle Anwendung der Belastbarkeitsparameter zu untersuchen.

4.3. Ursachen der reduzierten Belastbarkeit

Wir konnten in dieser Studie bestätigen, dass mit schwererem Stadium einer Leberzirrhose die kardiopulmonale Belastbarkeit bei PatientInnen abnimmt. Was genau diese Reduktion begründet ist allerdings bisher nicht abschließend geklärt. Erste Studien zeigen multifaktorielle Ursachen der Leistungslimitierung, die das Zusammenspiel zahlreicher Mechanismen nahelegen.

Eine mögliche Ursache dieser Belastbarkeitsreduktion stellen kardiozirkulatorische Einschränkungen dar. So erklärten Wong et al. (2001) die eingeschränkten $VO_2\text{max}$ -Werte in der Spiroergometrie ihrer 39 LeberzirrhotikerInnen mit dem Vorliegen einer zirrhotischen Kardiomyopathie (68). Auch bei uns hatten 51 PatientInnen kardiale Komorbiditäten, möglicherweise auch eine zirrhotische Kardiomyopathie, darunter etwa 6 mit einer koronaren Herzkrankheit, 2 mit Herzinsuffizienz (mit erhaltener Ejektionsfraktion) und 2 mit Vorhofflimmern. Subjektive kardiale Abbruchgründe waren selten. Lediglich 8 Personen (5%) beendeten die spiroergometrische Untersuchung wegen Druck auf der Brust oder Herzrhythmusstörungen. Allerdings lag die mediane kardiale Ausbelastung der PatientInnen mit 45 (31-49) %_{soll}, verhältnismäßig unter der Peak VO_2 von 57 (44-62) %_{soll}, eine kardiale Limitierung der Belastungsuntersuchung ist also möglich.

Eine weitere mögliche Ursache für die Leistungslimitation bei LeberzirrhotikerInnen ist die pulmonale Einschränkung. So konstatierten Faustini-Pereira et al. 2015 bei ihren 178 TeilnehmerInnen mit Leberzirrhose eine Reduktion der Gehstrecke und der $VO_2\text{max}$, was die AutorInnen neben dem Zirrhosestadium verstärkt mit dem Vorliegen eines HPS begründeten (16). Auch Lemyze et al. fanden 2011 bei LeberzirrhotikerInnen mit eingeschränktem pulmonalem Gasaustausch eine signifikant reduzierte Belastbarkeit im Vergleich zu PatientInnen ohne Störungen des Gasaustauschs (69). In unserem Kollektiv waren pulmonale Einschränkungen als Ursache der Belastbarkeitsminderung ebenfalls vertreten, wenn auch in der Minderheit. Es hatten N=7 PatientInnen ein HPS und N=3 PatientInnen eine PoPH. 29 PatientInnen brachen die Spiroergometrie aufgrund von Dyspnoe ab. Allerdings war die globale Lungenfunktion der Kohorte erhalten. Neben den genannten Gründen, könnte ebenso das Vorhandensein von Aszites oder Pleuraerguss eine Atemnot begründen (70). Zudem lag bei einer Vielzahl von PatientInnen bereits eine hyperdynamische Kreislaufsituation vor.

Auch die zunehmende Frailty der PatientInnen mit Leberzirrhose steht im Verdacht, zur verminderten Belastbarkeit beizutragen. Lai et al. (2021) betonen in den aktuellen Guidelines der „American Association for the Study of Liver Diseases“, dass Frailty unter PatientInnen mit Leberzirrhose sehr häufig beobachtet wird (71). Zudem beinhaltet die Definition der Frailty eine Verminderung der Belastbarkeit (7,27). Auslöser der Frailty sind vielfältig und kommen, mit zunehmend starker Ausprägung, in jedem Stadium der Leberzirrhose vor. So ist der initiale Auslöser der Frailty oft derselbe wie derjenige der Leberzirrhose, etwa die chronische Entzündung durch die zugrundeliegende Lebererkrankung, Alkohol oder Insulinresistenz infolge einer NASH. Ein weiterer schnell auftretender Faktor ist die zunehmend eingeschränkte Leberfunktion, bei der es durch die verminderte Synthese von Proteinen zum Muskelabbau oder zur Minderversorgung infolge reduzierter Glucose- und Glutaminsynthese und damit zur reduzierten Belastbarkeit kommt. Mit zunehmendem Fortschritt der zirrhotischen Symptome verschlechtert sich progressiv auch die Frailty, etwa durch eine Malnutrition und eine katabole Stoffwechsellage (7,71). In der vorliegenden Studie waren die häufigsten Abbruchgründe der Spiroergometrie Beinbeschwerden (N= 51), allgemeine Schwäche (N=51) sowie Muskelschwäche (N=8). Alle drei lassen sich der Frailty zuordnen, sodass diese den häufigsten Abbruchgrund in dieser Arbeit darstellt. Jedoch wurde die Frailty nicht explizit anhand bestehender Indizes wie der Clinical Frailty Scale oder dem Liver Frailty Index erhoben. Allerdings gab die Mehrzahl unserer PatientInnen muskuläre Beschwerden und allgemeine Schwäche als Hauptabbruchsgründe an. Darüber hinaus kann auch der 6MGT oder kardiopulmonale Belastbarkeitstests wie die Spiroergometrie teilweise zur Evaluierung der Frailty herangezogen werden. Es ist anzunehmen, dass Aspekte der körperlichen Frailty daher zumindest teilweise mitbewertet werden können (71,72). Dies spiegelt das Ergebnis anderer Studien wider, wie etwa Singh et al., die 2022 einen bedeutenden, unabhängigen prädiktiven Wert der Frailty für die Hospitalisation sowie die Mortalität von 116 LeberzirrhotikerInnen (Child-Pugh-Score=8.2) ermittelten. Von den 116 untersuchten PatientInnen klassifizierten sie 50 (43.1%) als frail, was die große Prävalenz von Frailty unter ZirrhotikerInnen bestätigt (72). Allerdings gilt auch für die Frailty, dass ZirrhotikerInnen in leichten Stadien in bisherigen Studien unterrepräsentiert sind.

Darüber hinaus können zerebrale Faktoren, wie das Vorliegen einer HE, die Leistungsfähigkeit einschränken, wobei in frühen Stadien eher Müdigkeit, später auch zu psychomotorischen Störungen auftreten. Beispielhaft dafür assoziierten Pimentel et al.

(2021) die verminderte Gehstrecke ihrer 106 PatientInnen mit dem Vorliegen einer HE und Aszites (64). 14 (10%) PatientInnen in der Kohorte dieser Arbeit wiesen eine HE auf, 47 (32%) PatientInnen hatten einen milden bis massiven Aszites. Da sich diese als Abbruchgründe am ehesten als „allgemeine Schwäche“ äußern würden ist eine genaue Differenzierung schwierig, sowohl HE als auch Aszites können aber leistungslimitierend gewirkt haben. Letzteres könnte jedoch eine Dyspnoe als Abbruchgrund nach sich ziehen.

Anhand der in unserem Kollektiv erhobenen Daten können wir die Theorie der multifaktoriellen Genese der Belastungsminderung unterstützen. Auch in dieser Arbeit gaben die PatientInnen verschiedene Abbruchgründe bei der Spiroergometrie an, und wiesen vielfältige Komplikationen und Komorbiditäten auf, wobei die Frailty besonders häufig war. Es kommen also bei PatientInnen mit Leberzirrhose zahlreiche Prozesse zusammen, welche Einfluss auf die Belastbarkeit haben können. Die genauen Zusammenhänge der belastungsmindernden Prozesse müssen in zukünftigen Studien noch weiter geklärt werden.

4.4. Belastungsparameter als additive Marker für die Einschätzung der Prognose

Zur Einschätzung der Prognose und der Überlebenswahrscheinlichkeit von LeberzirrhotikerInnen sowie der Wahl geeigneter Behandlungsmethoden werden bisher vor allem der Child-Pugh-Score sowie der MELD-Score verwendet. Der Child-Pugh-Score bewährt sich vor allem durch die schnelle prognostische Einschätzung von PatientInnen. Die miteinbezogenen Parameter spiegeln dabei biochemisch in INR, Bilirubin und Albumin die Synthese- und Abbauleistung der Leber wider. Mittels Aszites und HE wird darüber hinaus der klinische Zustand des/der PatientIn miteinbezogen (43). Der modernere und komplexere MELD-Score wird hauptsächlich zur Beurteilung der Transplantationsdringlichkeit genutzt und kann im Weiteren zur Einschätzung der Mortalität dienen. Hier werden ebenfalls Bilirubin- und INR-Wert miteinbezogen, zusätzlich der Serumkreatinin als möglicher Indikator für ein HRS und teilweise Serumnatrium-Werte (73). Allerdings sind beide diese Scores vor allem für fortgeschrittenere Krankheitsstadien aussagekräftig. Die gemessenen biochemischen und klinischen Parameter sind alle prognostisch sehr relevant, aber werden häufig erst in einem späten Stadium der Zirrhose pathologisch. Da sich etwa eine HE oder ein erhöhtes Kreatinin und Aszites infolge eines HRS ebenso wie ein vermindertes Albumin oder erhöhtes Bilirubin erst als spätere Folge pathophysiologischer Mechanismen manifestieren, bleibt der größte prognostische Wert dieser Scores PatientInnen mit schwerer Zirrhose vorbehalten (15,20). Was die Frage aufwirft, wie PatientInnen in leichteren Stadien, etwa Child-Pugh-Stadium A, am besten prognostisch evaluiert werden können?

Die zusätzliche Verwendung von Belastbarkeitsparametern könnte diese Lücke schließen und in Kombination mit den etablierten Markern ein umfassenderes Bild von aktuellem Gesundheitszustand und Überlebenschancen der PatientInnen schaffen. Insbesondere PatientInnen mit leichterem Zirrhose könnten hiervon profitieren. Um die Funktionalität dieser Parameter näher zu untersuchen, wurde in dieser Diplomarbeit die kardiopulmonale Belastbarkeit, gemessen anhand der Peak VO_2 sowie der VO_{2max} und dem 6MGT betrachtet. Ausschlaggebend für die Entscheidung ebendiese Werte zu evaluieren war bei der Peak VO_2 etwa deren Anwendung als prognostischer Parameter bei anderen Erkrankungen. So kommt sie etwa bei COPD-PatientInnen, zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Lungenresektionen oder bei Herzinsuffizienz zum Einsatz (65,66). Ein Vorteil der Belastbarkeit als Parameter ist die nichtinvasive Durchführung, die insbesondere beim 6MGT wenig Aufwand und Material erfordert.

Ebenso ermöglicht sie ein umfassenderes Bild des klinischen Zustands des/der PatientIn und objektive Verlaufskontrollen (34). Die Belastbarkeit könnte also der besseren Beurteilung von PatientInnen zu Beginn der Erkrankung und fern der Transplantation dienen, die in bisherigen Studien unterrepräsentiert sind.

Multivariate Cox-Regressionsanalysen dieser Arbeit zeigen, dass sowohl 6MGT als auch die VO_2 max unabhängig von Alter und Geschlecht der PatientInnen prädiktive Faktoren sind. Diese Erkenntnis unterstreicht ihre potenzielle Rolle als wertvolle klinische Marker, welche additiv zu bestehenden Scores zur Einschätzung der Prognose verwendet werden könnten. Im Gegensatz dazu zeigt die Peak VO_2 nur einen Zusammenhang mit dem Alter der PatientInnen. Dharancy et al. (2008) ermittelten die Peak VO_2 in multivariaten Analysen ebenfalls als geschlechtsunabhängigen Prädiktor für das Überleben ihrer PatientInnen (37). Eine detaillierte Untersuchung des genauen Einflusses des Alters und gegebenenfalls anderer Faktoren auf die Peak VO_2 ist jedoch erforderlich, um deren prognostische Bedeutung genauer zu verstehen. Ein Beispiel für eine mögliche zusätzliche therapeutische Intervention bei leistungseingeschränkten Leberzirrhotikern könnte die Steigerung der Belastbarkeit durch Training sein. Zusätzlich könnten bestimmte Komplikationen der Leberzirrhose wie ein HPS, PoPH oder eine zirrhotische Kardiomyopathie durch Belastbarkeitsuntersuchungen wie die Spiroergometrie früher erkannt und therapiert werden.

5. Limitierungen

In dieser Studie wurde ein PatientInnenkollektiv retrospektiv ausgewertet. Der retrospektive Charakter dieser Arbeit stellt eine offensichtliche Limitierung dar. Die Daten wurden des Weiteren monozentrisch erhoben. Das vorliegende und durch Ein- und Ausschlussfaktoren vorselektionierte Kollektiv ist möglicherweise nicht völlig repräsentativ für alle LeberzirrhotikerInnen. Allerdings wurde ein gut charakterisiertes PatientInnenkollektiv gründlich analysiert, welches repräsentativ alle Stadien der Leberzirrhose beinhaltet.

Des Weiteren können bei der Erhebung der Belastbarkeitsdaten verschiedene Faktoren limitierend gewirkt haben, da es sich um eine real-life-Kohorte handelte. So wurde die medikamentöse Therapie aller TeilnehmerInnen für die Untersuchungen beibehalten, um die alltägliche Belastbarkeit der PatientInnen zu erfassen, was letztere beeinflussen könnte. Um eine umfassende Bewertung der körperlichen Belastbarkeit zu ermöglichen hätten wir zudem die Frailty genauer untersuchen müssen. Dies hätte die zusätzliche Verwendung eines Softwareprogramms sowie die Analyse von CT- oder MRT-Daten erfordert. Nur limitiert vergleichbar sind die Cutoff-Werte dieser Studie, für die der Median verwendet wurde, mit den Grenzwerten weiterer Studien, welche andere Verfahren zur Bestimmung der Grenzwerte nutzen. Eine weitere Limitation stellt die multivariate Cox-Regression der Belastungsparameter mit den Variablen Alter und Geschlecht dar. Aufgrund von wenigen Eventzahlen wurde auf umfangreichere multivariate Analysen verzichtet.

6. Konklusion

Im Rahmen dieser Studie konnten wir zeigen, dass die kardiopulmonale Belastbarkeit für das transplantationsfreie Überleben von PatientInnen mit Leberzirrhose aller Stadien und unabhängig von Alter und Geschlecht von prognostischer Bedeutung ist. Neben der eingeschränkten Belastbarkeit von LeberzirrhotikerInnen konnten wir überdies die multifaktorielle Genese dieser Leistungslimitierung bestätigen. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit von potenziell additivem prädiktivem Wert für PatientInnen mit Leberzirrhose sein könnten.

7. Literaturverzeichnis

1. Zhou WC. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312.
2. Mahanani WR. Global Health Estimates 2019: Estimated deaths by age, sex, and cause [Internet]. [zitiert 16. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death>
3. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis: Fitness and Cirrhosis. *Liver Transpl.* Februar 2012;18(2):146–51.
4. West J, Gow PJ, Testro A, Chapman B, Sinclair M. Exercise physiology in cirrhosis and the potential benefits of exercise interventions: A review. *J Gastroenterol Hepatol.* Oktober 2021;36(10):2687–705.
5. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, u. a. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol.* November 2018;69(5):1164–77.
6. Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, Unterborn JN, Pratt DS, Kaplan MM. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation: Exercise Testing and Liver Transplantation. *Liver Transpl.* März 2004;10(3):418–24.
7. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Dunn MA, Bernal W, u. a. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transplant.* Juli 2019;19(7):1896–906.
8. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* November 2020;18(12):2650–66.
9. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res.* 2019;2019:9437043.
10. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 21. Oktober 2020;26(39):5919–43.
11. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, u. a. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* Juli 2021;56(7):593–619.
12. Canbay AE, Götze T. Folgen der Zirrhose und die Funktionseinschränkungen. *Gastro-News.* Februar 2020;7(1):48–51.
13. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 15. Dezember 2019;100(12):759–70.
14. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, u. a. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* Januar 2019;70(1):172–93.
15. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* Februar 2019;65:37–55.
16. Faustini-Pereira JL, Homercher-Galant L, Garcia E, Brandão AB de M, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol.* Mai 2015;14(3):361–8.
17. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE, u. a. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension.

Transplantation. Juli 2016;100(7):1440–52.

18. Douschan P, Kovacs G, Sassmann T, Stadlbauer V, Avian A, Foris V, u. a. Pulmonary vascular disease and exercise hemodynamics in chronic liver disease. *Respir Med.* Oktober 2022;202:106987.
19. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, u. a. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 11. Oktober 2022;43(38):3618–731.
20. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, u. a. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Z Für Gastroenterol.* Mai 2019;57(05):611–80.
21. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* Mai 2009;49(5):1729–64.
22. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs.* Februar 2019;79(S1):17–21.
23. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 15. Dezember 2019;100(12):759–70.
24. Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, Bova S, Cavalli M, Cargnelli G, u. a. An abnormal gene expression of the β -adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology.* Dezember 2008;48(6):1913–23.
25. Rozenberg S, Besse S, Brisson H, Jozefowicz E, Kandoussi A, Mebazaa A, u. a. [No title found]. *Crit Care.* 2006;10(4):R124.
26. Zavec JH, Bueno O, Maloney RE, O'Donnell JM, Roerig SC, Battarbee HD. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1. Juli 2000;279(1):G28–39.
27. Volkert D, Bauer J, Frühwald T, Gehrke I, Lechleitner M, Lenzen-Großimlinghaus R, u. a. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 16. Mai 2013;38(03):e1–48.
28. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P, Duarte-Rojo A, u. a. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology.* November 2019;70(5):1816–29.
29. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, u. a. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health.* Mai 2020;13(5):773–83.
30. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, u. a. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet].* 3. Mai 2022 [zitiert 28. Juni 2024];145(18). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
31. Filali Bouami S, Gwiasda J, Beneke J, Kaltenborn A, Liersch S, Suero EM, u. a. Prognostic factors for long-term survival after adult liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* Juni 2018;403(4):495–508.
32. Engelman C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol.* Juli 2021;75:S49–66.
33. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, u. a. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* Mai 2014;39(10):1180–93.
34. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit*

Care Med. 15. Januar 2003;167(2):211–77.

35. Kuo SZ, Ahmad M, Dunn MA, Montano-Loza AJ, Carey EJ, Lin S, u. a. Sarcopenia Predicts Post-transplant Mortality in Acutely Ill Men Undergoing Urgent Evaluation and Liver Transplantation. *Transplantation*. November 2019;103(11):2312–7.
36. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Juli 2002;166(1):111–7.
37. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Nevriere R, Declerck N, Canva V, u. a. Impact of Impaired Aerobic Capacity on Liver Transplant Candidates. *Transplantation*. 27. Oktober 2008;86(8):1077–83.
38. Jetten WD, Hogenbirk RNM, Van Meeteren NLU, Cuperus FJC, Klaase JM, De Jong R. Physical Effects, Safety and Feasibility of Prehabilitation in Patients Awaiting Orthotopic Liver Transplantation, a Systematic Review. *Transpl Int*. 8. September 2022;35:10330.
39. Alameri HF. Six Minute Walk Test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13(29):3996.
40. Henrique DMN, Malaguti C, Limonge TM, Siqueira MR, Paticcie TMF, Mira PAC, u. a. Six-Minute Walking Test as a Predictor of Clinical Decompensation in Patients with Cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis* [Internet]. 4. Februar 2021 [zitiert 23. März 2023]; Verfügbar unter: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/3122>
41. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montaña-Loza AJ, Macías-Rodríguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl*. Januar 2018;24(1):122–39.
42. Newman KL, Johnson KM, Cornia PB, Wu P, Itani K, Ioannou GN. Perioperative Evaluation and Management of Patients With Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2020;18(11):2398–2414.e3.
43. Garcia-Tsao G. The Child–Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. *Dig Dis Sci*. November 2016;61(11):3102–4.
44. 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: Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gast. *Hepatology*. März 2002;35(3):716–21.
45. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, u. a. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. Januar 2003;124(1):91–6.
46. Acharya G, Kaushik RM, Gupta R, Kaushik R. Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(1):1–10.
47. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test. *Chest*. März 2020;157(3):603–11.
48. Enright PL, Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. November 1998;158(5):1384–7.
49. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Z Für Kardiologie*. September 2000;89(9):821–37.
50. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, u. a. Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 13. Juli 2010;122(2):191–225.

51. Semper H, Kühnelt P, Seipp P. Spiroergometrie – Schritt für Schritt. *Pneumologie*. April 2019;73(04):233–9.
52. Klingenberg T, Löllgen H, Bosch R, Trappe HJ. Manual zum Stellenwert der Ergometrie. *Kardiologie*. September 2018;12(5):342–55.
53. Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, u. a. Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie*. 6. März 2015;69(03):147–64.
54. Criée CP, Herausgeber. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). München: Dustri-Verl. Feistle; 2009. 56 S. (Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin).
55. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 1. August 2005;26(2):319–38.
56. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung. Vienna: Springer Vienna : Imprint : Springer; 2004.
57. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT Interval Correction in Patients with Cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Januar 2007;18(1):77–82.
58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, u. a. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. März 2015;16(3):233–71.
59. Herold, Gerd. Herold Innere Medizin 2024, edited by HEROLD GERD, 2024, Pages 965-975, ISBN 978-3-437-45069-3, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-3-437-45069-3.50025-6>. In.
60. Hagedorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, u. a. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie*. September 2020;14(5):396–431.
61. Sirisunhirun P, Bandidniyamanon W, Jrerattakon Y, Muangsomboon K, Pramyothin P, Nimanong S, u. a. Effect of a 12-week home-based exercise training program on aerobic capacity, muscle mass, liver and spleen stiffness, and quality of life in cirrhotic patients: a randomized controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol*. Dezember 2022;22(1):66.
62. Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, u. a. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Mai 2020;18(5):1179-1187.e6.
63. Rapp D, Scharhag J, Wagenpfeil S, Scholl J. Reference values for peak oxygen uptake: cross-sectional analysis of cycle ergometry-based cardiopulmonary exercise tests of 10 090 adult German volunteers from the Prevention First Registry. *BMJ Open*. März 2018;8(3):e018697.
64. Pimentel CFMG, Amaral AC de C, Gonzalez AM, Lai M, Mota D de O, Ferraz MLG, u. a. Six-minute walking test performance is associated with survival in cirrhotic patients. *World J Hepatol*. 27. November 2021;13(11):1791–801.
65. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-Min Walk Distance, Peak Oxygen Uptake, and Mortality in COPD. *Chest*. Dezember 2007;132(6):1778–85.
66. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Lagioia R, u. a. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. *Eur J Heart Fail*. Februar 2019;21(2):208–17.
67. Ow MMG, Erasmus P, Minto G, Struthers R, Joseph M, Smith A, u. a. Impaired

functional capacity in potential liver transplant candidates predicts short-term mortality before transplantation: Functional Capacity Predicts Short-Term Mortality. *Liver Transpl.* September 2014;20(9):1081–8.

68. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 1. August 2001;49(2):268–75.

69. Lemyze M, Dharancy S, Nevière R, Wallaert B. Cardiopulmonary response to exercise in patients with liver cirrhosis and impaired pulmonary gas exchange. *Respir Med.* Oktober 2011;105(10):1550–6.

70. Douschan P, Avian A, Foris V, Sassmann T, Bachmaier G, Rosenstock P, u. a. Prognostic Value of Exercise as Compared to Resting Pulmonary Hemodynamics in Patients with Normal or Mildly Elevated Pulmonary Arterial Pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Dezember 2022;206(11):1418–23.

71. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, u. a. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* September 2021;74(3):1611–44.

72. Singh S, Taneja S, Tandon P, Bansal A, Gorski U, Roy A, u. a. A Comparison of Different Frailty Scores and Impact of Frailty on Outcome in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* März 2022;12(2):398–408.

73. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *J Hepatol.* April 2005;42(1):S100–7.