

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus dem Universitären Herz- und Gefäßzentrum (UHZ)

Ärztlicher Leiter UHZ
Prof. Dr. med.
Stefan Blankenberg

Kardiovaskuläres MRT zur Beurteilung kardialer Funktion und Volumina vor und nach der Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts bei Patienten mit Leberzirrhose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Malte Klein
aus Heide

Hamburg 2023

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **14.12.2023**

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **PD Dr. Björn Philipp Schönnagel**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **Prof. Dr. Kai Müllerleile**

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	LEBERZIRRHOSE	6
1.1.1	GRUNDLAGEN	6
1.1.2	EPIDEMIOLOGIE	6
1.1.3	ÄTIOLOGIE	6
1.1.4	FUNKTIONELLE FOLGEN	7
1.1.5	EINTEILUNG UND PROGNOSE	7
1.2	PORTALE HYPERTENSION	9
1.2.1	GRUNDLAGEN	9
1.2.2	FOLGEN EINER PORTALEN HYPERTENSION	9
1.2.3	KLINISCHE ASPEKTE	10
1.3	TRANSJUGULÄRER INTRAHEPATISCHER PORTOSYSTEMISCHER SHUNT (TIPS)	11
1.3.1	GRUNDLAGEN	11
1.3.2	ALLGEMEINER VERLAUF NACH EINER TIPS- IMPLANTATION	12
1.3.3	HÄMODYNAMIK	12
1.4	ZIRRHOTISCHE KARDIOMYOPATHIE (ZKMP)	14
1.4.1	GRUNDLAGEN	14
1.4.2	VERÄNDERUNGEN UNTER ZKMP	14
1.5	KARDIALE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (CMRT)	16
1.5.1	ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	16
1.5.2	VOLUMETRIE	17
1.5.3	GEWEBSCHARAKTERISIERUNG MITTELS MAPPING	17
1.5.4	T1-MAPPING	18
1.5.4.1	Stellenwert	18
1.5.4.2	Technischer Hintergrund	18
1.5.5	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE BEI UNKLARER KARDIOMYOPATHIE	19
1.5.6	SCHLUSSFOLGERUNG	19
2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	20
3	PATIENTEN UND METHODEN	21
3.1	ETHIKVOTUM	21
3.2	STUDIENDESIGN	21

3.2.1	AUFBAU	21
3.2.2	ENDPUNKTE	22
3.3	PATIENTEN	24
3.3.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	24
3.3.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	24
3.4	GERÄTE.....	26
3.4.1	KARDIALE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (CMRT).....	26
3.4.1.1	Untersuchungsprotokoll.....	26
3.4.1.2	Auswertung	28
3.4.2	ECHOKARDIOGRAPHIE	32
3.5	BLUTENTNAHME	34
3.6	STATISTIK.....	34
4	ERGEBNISSE.....	35
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	35
4.2	PATIENTEN- CHARAKTERISTIKA	37
4.2.1	PATIENTEN MIT CMRT ZU STUDIENBEGINN (N=34)	37
4.3	KARDIALE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (CMRT).....	40
4.3.1	CMRT -PARAMETER ALLER PATIENTEN ZU STUDIENBEGINN (N=34)	40
4.3.2	CMRT-PARAMETER IM VERGLEICH ZU REFERENZWERTEN EINES GESUNDEN KONTROLLKOLLEKTIVS	41
4.3.2.1	Baseline-Untersuchung	41
4.3.2.2	Follow-Up-Untersuchung.....	41
4.3.3	ENTWICKLUNGEN DER CMRT-PARAMETER ALLER PATIENTEN MIT CMRT BEI BL UND FU (N=16)	43
4.3.4	KOHORTE OHNE FOLLOW- UP	47
4.3.5	GESCHLECHTSSPEZIFISCHE BETRACHTUNG	48
4.4	ERGEBNISSE ECHOKARDIOGRAPHIE.....	49
4.5	KARDIALE BIOMARKER	50
4.6	KLINISCHER VERLAUF.....	51
4.6.1	TIPS	51
4.6.2	KARDIALE KLINIK IM VERLAUF	51
5	DISKUSSION	52
5.1	ZUSAMMENFASSUNG ERGEBNISSE	52
5.2	DISKUSSION ERGEBNISSE	53

5.2.1	HAUPTERGEBNISSE UND BEWERTUNG DER ARBEITSHYPOTHESE	53
5.2.2	BASELINE- ERGEBNISSE	55
5.2.3	ENTWICKLUNG PATIENTENKOLLEKTIV	55
5.2.4	GESCHLECHTERSPEZIFISCHE ERGEBNISSE	56
5.2.5	KARDIALE VERLÄUFE.....	56
5.3	AUSBLICK UND OFFENE FRAGEN	58
6	ZUSAMMENFASSUNG	59
6.1	ZUSAMMENFASSUNG.....	59
6.2	SUMMARY.....	60
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	61
8	PUBLIKATION.....	64
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	65
10	ANHANG.....	73
10.1	TABELLEN	73
10.2	FORMULARE	77
10.2.1	EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	77
11	DANKSAGUNG	80
12	LEBENS LAUF	81
13	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	84

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

1.1.1 Grundlagen

Die Leberzirrhose ist eine Spätkomplikation chronischer Lebererkrankungen. Es kommt dabei zu einer irreversiblen Zerstörung des Lebergewebes mit fibröser Transformation (1, 2). Histologisch gesehen kommt es aufgrund einer chronischen Entzündung, die zur Fibrose führt, zu einem Verlust der lebertypischen Struktur aus Portalfeldern und Zentralvenen durch Ausbildung fibröser Septen mit Zerstörung der Läppchen und Gefäßstruktur (2, 3, 4).

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz einer Leberzirrhose liegt in den westlichen Industrienationen bei 250/100 000 Einwohner pro Jahr. Männer sind dabei doppelt so häufig betroffen wie Frauen bei einem Verhältnis von 2:1 (3, 5).

1.1.3 Ätiologie

Wie oben bereits beschrieben, ist die Leberzirrhose eine Spätkomplikation vieler verschiedener chronischer Lebererkrankungen. Die Hauptätiologien sind (3, 5, 6, 7, 8):

- Chronischer Alkoholabusus (ca. 55% der Fälle)
- Virushepatitiden (Typ B, C, D) (ca. 40% der Fälle)
- Diverse Ursachen (z.B. Autoimmunhepatitis, Stoffwechselerkrankungen wie eine Hämochromatose oder M. Wilson, kardial bedingte chronische Stauungzirrhose aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz mit Blutrückstau in die Leber, Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) (insgesamt ca. 5% der Fälle)

1.1.4 Funktionelle Folgen

Der fibrotische Gewebsumbau einer Leberzirrhose hat einen Funktionsverlust der Leber zur Folge und führt zu folgenden Komplikationen (3, 7, 9, 10, 11):

- Insuffizienz (Verlust der Synthese von Gerinnungsfaktoren und Albumin, Verlust der Entgiftungsfunktion der Leber, Abnahme der Bilirubin- Sekretion)
- Bei Rückstau Entstehung einer portalen Hypertension
- Ausbildung intrahepatischer portosystemischer Shunts, die zu einer Minderdurchblutung der Leber führen

Zusätzlich erhöht die bestehende Diagnose einer Leberzirrhose die Wahrscheinlichkeit für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) (5, 12, 13).

1.1.5 Einteilung und Prognose

Die am häufigsten verwendete Einteilung der Leberzirrhose ist die Klassifikation nach Child-Pugh. Sie dient vor allem der Einschätzung des Schweregrades der Leberzirrhose sowie zur Prognoseabschätzung. Man kann dabei entweder ein Stadium mit einem Buchstaben A, B oder C angeben, oder einen Score von fünf bis insgesamt 15. Je nach Patientenfaktor wird dabei ein Punktwert von eins bis drei vergeben.

Wichtige Faktoren, die in die Errechnung mit einfließen sind:

- Albumin
- Bilirubin
- Quick- Wert
- Aszites
- Hepatische Enzephalopathie

Die folgende Tabelle 1.1. zeigt die Einteilung der Leberzirrhose nach Child- Pugh und das dazu gehörige Überleben innerhalb eines Jahres nach (3, 13).

Tabelle 1.1. nach (3, 13)

Child-Pugh-Kriterien oder -Score			
	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum (g/dL)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin im Serum (mg/dL)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Quick (%) bzw. INR	> 70 / < 1,7	40 – 70 / 1,7 – 2,3	< 40 / > 2,3
Aszites (Sono)	0	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie	0	I – II	III - IV
Child-Pugh-Einteilung und 1-Jahres-Überlebensrate			
	Punktwerte		1-Jahres-Überlebensrate (%)
Child-Pugh A	5 – 6		Fast 100
Child-Pugh B	7 – 9		85
Child-Pugh C	10 – 15		35

Ein weiterer Score zur prognostischen Einschätzung der Patienten mit Leberzirrhose ist der Model for End Stage Liver Disease (MELD)-Score. Dieser Score diente ursprünglich dazu, das Mortalitätsrisiko infolge einer Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zur Therapie der portalvenösen Hypertension vorherzusagen (14). Man versuchte damit hauptsächlich das Risiko beziehungsweise das Überleben der nächsten drei Monate vorherzusagen. Mittlerweile ist der MELD-Score ein Tool zur Priorisierung der Zuteilung für eine Lebertransplantation (15, 16). Darüber hinaus kann mit Hilfe des MELD-Scores auch eine prognostische Einschätzung bei Patienten mit Leberzirrhose getroffen werden, wenn die Patienten eine Infektion bekommen, eine Ösophagusvarizenblutung erleiden, ein akut- auf chronisches Leberversagen zeigen oder sich eine akute alkoholische Hepatitis entwickelt (15). Dennoch kann eine Überlebenswahrscheinlichkeit nicht für alle Patienten sicher prognostiziert werden und deshalb bedarf der MELD-Score einer regelmäßigen Reevaluation (15). Tabelle 1.2. zeigt die zur Berechnung des MELD-Scores wichtigen Parameter.

Tabelle 1.2. nach (1, 14)

Model for end-stage liver disease (MELD)	
Kriterien	Kreatinin im Serum (mg/dL)
	Mind. 2 Dialysen in der letzten Woche
	Bilirubin im Serum (mg/dL)
	INR

1.2 Portale Hypertension

1.2.1 Grundlagen

Bei der portalen Hypertension handelt es sich um eine Druckerhöhung im portovenösen System (Vena portae hepatis) in Folge einer Abflussbehinderung. Definitionsgemäß spricht man von einer portalen Hypertension ab einem Druckgradienten von 10 mmHG (3, 17, 18).

Die Ursache der Druckerhöhung kann entweder prähepatisch, intrahepatisch oder posthepatisch sein und wird anhand der Art der Druckerhöhung nach (3) eingeteilt in:

- Prähepatisch, z.B. eine Pfortaderthrombose oder Milzvenenthrombose
- Intrahepatisch, z.B. eine Leberzirrhose, Schistosomiasis
- Posthepatisch, z.B. ein Budd-Chiari-Syndrom

Bei dieser Einteilung machen die intrahepatischen Ätiologien 90% aller Fälle aus, wovon insgesamt 80% in Europa auf die Leberzirrhose zurückzuführen sind (3).

Zur Entstehung einer portalen Hypertension als Folge einer Leberzirrhose kann man nach (13) zwei unterschiedliche Theorien heranziehen. Bei der „Backward Flow Theorie“ führt der fibrotische Umbau der Leberstruktur zu einer Störung der Mikrozirkulation. Die Reduktion des Gesamtgefäßquerschnitts sorgt für eine Erhöhung des intrahepatischen Widerstands. Diese Veränderung führt dann zum Stau und zur portalen Hypertension. Die „Forward Flow Theorie“ besagt, dass ein erhöhter Zufluss zum portalen Stromgebiet eine gesteigerte Angiogenese und die Öffnung verschiedener Kollateralen bewirkt. Durch den gesteigerten Zustrom entsteht ein Stau und damit eine portale Hypertension.

1.2.2 Folgen einer portalen Hypertension

Die direkten und indirekten Folgen einer portalen Hypertension werden nach (3, 19) in Tabelle 1.3. aufgelistet.

Tabelle 1.3. Folgen einer portalen Hypertension nach (3, 19)

Portale Hypertension	
Indirekte und direkte Folgen	Ausbildung portokavaler Anastomosen (Ösophagus- und Magenvarizen, Hämorrhoidenartige Erweiterungen bzw. Varizen, Caput medusae)
	Splenomegalie
	Aszites
	Palmarerythem und Spider naevi als Leberhautzeichen
	Portalhypertensive Kardiomyopathie

1.2.3 Klinische Aspekte

Als besonderen Aspekt der Klinik infolge einer portalen Hypertension beschreiben Karagiannakis et al. 2014 (20) und Schrier et al. 1988 (21) eine schwere Kreislaufdysfunktion. Diese Kreislaufdysfunktion ist charakterisiert durch eine Dilatation der Arterien im Splanchnikusgebiet. Es kommt zu einer Erniedrigung des systemischen Widerstands und konsequenter Weise zu einer signifikanten Reduktion des arteriellen Blutdrucks. Eine weitere Folge der Vasodilatation bei einer portalen Hypertension ist ein niedrigeres zentrales Blutvolumen, weil das Blut sich stärker im Splanchnikusgefäßsystem sammelt und dadurch eine relative Hypovolämie erzeugt. Dementsprechend ist eine Steigerung des Herzminutenvolumens sowie eine erhöhte humorale Stimulation bei einer portalen Hypertension häufig zu beobachten (20, 21). Dies wird durch die Resultate von Hoepfer et al. gestützt, die bei allen Patienten ein erhöhtes Schlagvolumen sowie erhöhtes Herzminutenvolumen beobachteten (22). Diese starke Beeinträchtigung der Kreislauffunktion kann nur bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden und in fortgeschrittenen Stadien nicht mehr ausreichend durch das Herz kompensiert werden (23), was nach Stundiene et al. in einer Vielzahl der Fälle zu einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion führt (24). Ein darauf aufbauendes Kreislaufversagen in einer akuten Dekompensation kann durch das reduzierte arterielle Volumen Organdysfunktionen, wie ein akuten Nierenversagen, begünstigen oder selbst induzieren (25, 26).

Folglich ist die erhöhte Sterblichkeit der Patienten nicht primär durch das Leberversagen bedingt, sondern durch die sekundären Organdysfunktionen (21). Bei einem akutem Leberversagen liegt die Mortalität der Patienten bei ca. 30% (27). Auffällig ist auch, dass Patienten mit akutem Leberversagen signifikant jünger sind, jedoch mehr Begleiterkrankungen haben (27), was auf eine weitere Kreislaufbelastung hindeutet.

1.3 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

1.3.1 Grundlagen

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist eine interventionelle Implantation eines Umgehungskreislaufs im portalen Stromgebiet. Eine Anastomose zwischen Pfortader und Lebervene wird innerhalb der Leber angelegt (9, 28). Das angestaute Blut in der Pfortader kann direkt in das Einstromgebiet der Vena cava inferior abfließen, ohne durch das Kapillarbett der Leber zu fließen (9, 28). Die primäre Rolle eines TIPS ist die Reduktion des portalen Drucks. Eingesetzt wird ein TIPS hauptsächlich bei unstillbaren oder therapieresistenten Ösophagusvarizenblutungen oder bei therapierefraktärem Aszites (29, 30). Tabelle 1.4. & 1.5. listen die Indikationen und Kontraindikationen eines TIPS auf.

Tabelle 1.4. nach (29, 31)

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)	
Indikationen	Unstillbare oder rezidivierende, therapieresistente Ösophagusvarizenblutung bzw. andere unkontrollierbare gastrointestinale Blutungen portalhypertensiver Genese
	Bei geplanter Lebertransplantation zur Überbrückung der Wartedauer
	Therapierefraktärer Aszites
	Akute Pfortaderthrombose

Tabelle 1.5. nach (29, 31)

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)	
Kontraindikationen	Vorbestehende hepatische Enzephalopathie (bzw. Child-Pugh C)
	Bilirubin im Serum > 3–5 mg/dl
	Zystenleber
	Hepatozelluläres Karzinom
	Ältere bereits kavernös transformierte Pfortaderthrombose
	Pulmonalarterielle Hypertonie (> 45 mmHg)
	Herzinsuffizienz (ab NYHA II, bei EF < 40%)
	Unkontrollierte systemische bakterielle Infektion

1.3.2 Allgemeiner Verlauf nach einer TIPS- Implantation

Die Implantation eines TIPS hat neben den gewünschten Auswirkungen auf den portalvenösen Druck auch klinische Auswirkungen auf den systemischen Kreislauf und die Leberfunktion. Der Shunt leitet mehr Blut direkt in die Vena cava inferior, ohne durch das Kapillarsystem der Leber zu fließen. 2007 berichteten Cazzaniga et al. von gehäuften Leberinsuffizienzen nach einer TIPS- Anlage aufgrund mangelnden Ausgleichs des fehlenden Portalblutes durch die arterielle Blutversorgung der Leber (32). Die reduzierte Leberperfusion bedingt eine herabgesetzte Entgiftungsfunktion. Als Folge kann Ammoniak akkumulieren und das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie steigt (9, 28). Boyer et al. stellten 2010 im Gegensatz dazu fest, dass eine Reduktion der rezidivierenden Blutungen bei portaler Hypertension nicht mit einer signifikanten Zunahme der Enzephalopathie einhergeht (29).

1.3.3 Hämodynamik

Eine wesentliche Konsequenz der TIPS-Implantation und der damit erreichten Reduktion des portalvenösen Druckes ist das erhöhte zentrale Blutvolumen mit einer gesteigerten Vorlast (33, 34, 35), eine Zunahme des kardialen Auswurfes und ein erhöhter zentralvenöser Druck (ZVD) (34). Dies bedingt nach einer TIPS-Implantation eine gesteigerte Herzarbeit (25). Die diastolische Funktion bleibt oft erhalten, wobei eine Verlängerung der QT-Zeit möglich ist. (35). Strukturelle Veränderungen des Herzens sind laut Jansen et al. nach Merli et al. 2002 (36), Huonker et al. 1999 (37) und Wannhoff et al. 2016 (38) zu beobachten (25). Die vermehrte Vorlast kann bei Patienten mit geringer kardialer Reservefunktion über die gesteigerte Volumenbelastung zu einer exzentrischen Hypertrophie führen (33, 39).

Die Auswirkungen einer gesteigerten Vorlast auf das Herzkreislaufsystem, in Analogie zur TIPS- Implantation, untersuchten Schannwell et al. 2002 (40). Sie beobachteten die Folgen einer Schwangerschaft für das Herzkreislaufsystem. Während einer Schwangerschaft kommt es zu einem chronisch gesteigerten Blutvolumen mit ca. 30-50% mehr Volumen. Daraus folgte eine höhere Herzfrequenz, ein höherer Cardiac Index und eine gesteigerte kardiale Muskelmasse (40, 41, 42). Im dritten Trimenon beobachteten Schannwell et al. eine um 34% gesteigerte kardiale Muskelmasse. Nach der Geburt war diese Veränderung jedoch wieder rückläufig (40). Diese Entwicklung ist Resultat der Vorlaststeigerung als Folge des erhöhten zentralen Blutvolumens ebenso wie des gesteigerten Schlagvolumens (40). Einen ähnlichen pathophysiologischen Zusammenhang hatte die Forschungsgruppe um Schannwell et al. 2001 bereits bei Sportlern hergestellt (43). Als Konsequenz aus dieser gesteigerten Muskelmasse ergibt sich eine verringerte Compliance der Ventrikel, was eine gesteigerte Vorhofkontraktion nötig macht (40, 44).

Cazzaniga et al. führten 2007 zusätzlich eine routinemäßige Echokardiographie durch und berichteten, dass ein E/A-Verhältnis nach einer TIPS-Implantation größer 1 mit einer deutlich gesteigerten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (32). Ein Wert kleiner 1 beschreibt dabei eine reduzierte frühdiastolische Füllung des linken Ventrikels bei größerem Anteil der spätdiastolischen Füllung. Da der frühdiastolische Anteil eher den passiven Anteil des Füllungsprozesses beschreibt und die spätdiastolische Füllung eher einen aktiven Prozess beschreibt, gilt dies als Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung (siehe Tabelle 1.6.), die durch aktive Vorhofkontraktion ausgeglichen wird. (45) Diese Studie ist jedoch kritisch zu sehen, da keine relevanten kardialen Ereignisse auftraten (32). Aufgrund der gesteigerten Belastung für das kardiale System kann man in 0,9% der Fälle (46) bis zu 20% der Fälle (47) ein akut symptomatisches Herzversagen beobachten. In Konsequenz führt dies dazu, dass man, um die Effekte zuverlässig sehen zu können, eine längere Follow-Up-Periode benötigt, was problematisch werden kann, da in vielen Studien eine hohe Sterblichkeit beobachtet worden ist (20, 48, 49). Demzufolge kommt der sorgfältigen Vorauswahl der Patienten und der engmaschigen kardiologischen Diagnostik bei der Evaluation einer TIPS-Anlage eine entscheidende Rolle zu (9, 25, 29, 50).

1.4 Zirrhotische Kardiomyopathie (ZKMP)

1.4.1 Grundlagen

Die Zirrhotische Kardiomyopathie (ZKMP) ist im Vergleich zu anderen Krankheitsentitäten ein neues Krankheitsbild bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Kardiale Dysfunktionen und Beeinträchtigungen sind zwar lange bekannt, wurden aber eher der direkten toxischen Wirkung des Alkoholabusus bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose zugeschrieben (51). 1996 beschrieben Lee et al. die neue Entität „Zirrhotische Kardiomyopathie“ unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose also auch unabhängig von toxischen Alkoholeinwirkungen (52). Eine zugrundeliegende Definition wurde 2005 auf dem Kongress für Gastroenterologie in Montreal vereinbart. Demnach beschreibt eine „Kardiale Dysfunktion bei Patienten mit Zirrhose ohne zu Grunde liegende Herzerkrankung, charakterisiert durch eine reduzierte kontraktile Antwort auf Stress und/oder eine verminderte diastolische Relaxation mit elektrophysiologischen Anomalitäten“ (51).

1.4.2 Veränderungen unter ZKMP

Patienten mit einer ZKMP zeigen bereits in Ruhe eine abnormale Funktion und eine schlechtere Anpassungsfähigkeit an eine gesteigerte hämodynamische Belastung (53). Die Kontraktilität des Herzens ist ebenfalls reduziert (20). Die beginnende diastolische Dysfunktion wird später durch eine systolische Dysfunktion ergänzt (20, 53, 54). Auffällig ist auch die gesteigerte QT-Zeit, die in mehreren Studien beobachtet werden konnte (20, 55, 56, 57). Diese Veränderung der QT-Zeit führen Zardi et al. 2016 pathophysiologisch auf eine Kalium-Kanal-Dysfunktion zurück (58). Relativierend ist anzumerken, dass eine verlängerte QT-Zeit relativ häufig bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose unabhängig von der zirrhotischen Kardiomyopathie zu beobachten ist (59). Eine mögliche prognostische Relevanz erkannten Karagiannakis et al. 2014, die eine Korrelation zwischen einer verlängerten QT-Zeit in Kombination mit einem erhöhten B-natriuretischen Peptid (proBNP) und einem höherem Child-Pugh-Score beschrieben (20). Ähnliche Schlussfolgerungen waren auch in früheren Studien gezogen worden (20, 60, 61). Alle beobachteten Veränderungen scheinen sich jedoch im Anschluss an eine Lebertransplantation wieder zu erholen (59). Die bis dahin unscharfe Definition konnte demnach mit Parametern erweitert werden, um wesentliche strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzes zu erfassen. Tabelle 1.6. listet die Arbeitskriterien detailliert auf.

Tabelle 1.6. nach (62)

strukturelle und funktionelle Veränderungen	
Systolische Dysfunktion	Nicht ausreichender Anstieg der kardialen Auswurfleistung bei Anstrengung, Volumenbelastung oder pharmakologischer Stimulation
	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in Ruhe <55%
Diastolische Dysfunktion	Verlängerte Dezelerationszeit (>200ms)
	Verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (>80ms)
	linksventrikulärer Füllungsparameter E:A Verhältnis <1
Zusatzkriterien	Elektrophysiologische Auffälligkeiten
	Chronotrope Insuffizienz
	Elektromechanische Entkoppelung
	Verlängertes QTc-Intervall
	Vergrößerter linker Vorhof
	Vermehrte Myokardmasse
	Erhöhte Werte für BNP und proBNP
Erhöhte Werte für Troponin I	

Auch wenn echokardiographisch bereits in Ruhe eine kardiale Dysfunktion bestehen kann, bleibt die ZKMP lange maskiert und manifestiert sich erst unter neu auftretenden Stresssituationen (58). Dies stellt sich dann als besonders fatal dar, wenn eine noch subklinische ZKMP manifest wird ohne vorherige klinische Anzeichen oder eine kardiologische Diagnostik. Eine rechtzeitige Diagnosestellung ZKMP ist dementsprechend essenziell. Häufiger Auslöser für die Demaskierung der ZKMP sind die Anlage eines TIPS, größere Operationen wie zum Beispiel Lebertransplantationen oder großlumige Parazentesen (58). Durch die in Kapitel 1.3.3. bereits beschriebenen Veränderungen im Herzkreislaufsystem infolge einer TIPS- Anlage kann es zur Herzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung und erhöhten pulmonalarteriellen Drücken kommen bis hin zu einer akuten kardialen Dekompensation. Ein diagnostischer Algorithmus, bestehend aus klinischer Untersuchung, Elektrokardiogramm, Laborparametern und transthorakaler Echokardiographie, wurde von Zardi et al. 2016 vorgeschlagen, der besonders auf die Detektion der frühen diastolischen Dysfunktion abzielt (58). Den Algorithmus um eine Untersuchungsmodalität zu ergänzen, die besonders die strukturellen Veränderungen des Herzens darstellen kann, könnte helfen, die Diagnose einer ZKMP zuverlässiger zu stellen.

1.5 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

1.5.1 Allgemeine Grundlagen

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) als dreidimensionales Verfahren stellt die Referenzmethode für die Beurteilung von kardialer Funktion und Volumina dar (63). Zu den Einsatzgebieten der cMRT zählen besonders die globale Funktionsanalyse der Ventrikel, die Gewebscharakterisierung, die Detektion von Wandbewegungsstörungen, die Flussquantifizierung sowie die dynamische Magnetresonanz-Angiographie (64). Ein besonders signifikanter Vorteil ist die Reproduzierbarkeit und die Genauigkeit der Untersuchungsmodalität. Ergebnisse weisen eine geringe interpersonelle und eine geringe intrapersonelle Varianz auf und sind diesbezüglich der Echokardiographie überlegen (63). Auch über die Zeit gesehen sind die Ergebnisse konstant und dadurch gut geeignet, um Verlaufskontrollen, zum Beispiel einer Therapie oder einer bestehenden Erkrankung, durchzuführen (63).

Darüber hinaus muss sich die cMRT nicht auf inkomplette geometrische Berechnungen verlassen und auf extrapolierte Datensätze zurückgreifen, wie andere Untersuchungsmodalitäten (63). Ein ebenfalls nicht zu vernachlässigender Faktor ist die Abwesenheit ionisierender Strahlung, die die Magnetresonanztomographie für einige Patientenkollektive, wie zum Beispiel Kinder, möglich macht. Die cMRT gilt dementsprechend als Goldstandard zur Quantifizierung kardialer Funktion und Volumina und die Ergebnisse können eine prognostische Relevanz in gewissen Entitäten aufweisen (64).

Die Indikationen für eine cMRT sind vielfältig, aber durch ihre spezielle Fähigkeit, insbesondere das Myokard darstellen zu können, gehören unter anderem Kardiomyopathien, kongenitale Herzerkrankungen und die Differentialdiagnostik kardialer Raumforderungen dazu (64).

Vor einer Untersuchung sind verschiedene Vorbereitungen zu treffen. Dazu gehören selbstverständlich Indikations- und Kontraindikationsprüfungen, Aufklärungen sowie Blutentnahmen (64). Die Untersuchungen finden allgemein getriggert statt, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Man unterscheidet zwischen EKG-getriggelter Untersuchung und atemabhängiger Triggerung (64). Dabei werden Untersuchungen grundsätzlich EKG-getriggert durchgeführt, während je nach Indikation eine Atemtriggerung oder eine Atemanhaltetechnik ergänzt werden kann. Um eine gute Auflösung bei geringen Bewegungsartefakten zu erreichen, benötigt man dadurch etwa Atempausen der Patienten von ca. fünf bis zehn Sekunden (63).

1.5.2 Volumetrie

Die cMRT ist eine genaue und reproduzierbare Technik zur Evaluation der Herzhöhlen und deren Funktion in einer dreidimensionalen Betrachtung (63).

Für die Berechnung myokardialer Volumina und der myokardialen Masse ist besonders die Betrachtung in kurzer Achse in 6-10mm Schnitten sinnvoll und wird empfohlen (63). Eine Beurteilung in langer Achse um eine anatomische Achse des linken Ventrikels ist grundsätzlich möglich (63). Eine Schlüsselrolle nimmt die Cine-MRT ein. Dies ist eine gradientenbasierte Sequenz, was bedeutet, dass das Blut während der Aufnahme in den Bildausschnitt einströmt und noch volle Magnetisierung besitzt, anders als die bereits vorhandenen nicht fließenden Strukturen. Dadurch erscheint das Blut heller und eine Abgrenzung zum Myokard wird möglich (64). Die Cine-Sequenzen bieten eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung, die sie zu einem zentralen Bestandteil in der Funktionsanalyse der Ventrikel und Herzhöhlen machen (64). Eine der Cine-Sequenz zugrundeliegende Sequenz heißt „balanced steady state free precession“ (bssfp), die über die gute Auflösung zusätzlich eine direkt visuelle Beurteilung der funktionell globalen Kontraktilität sowie der Ejektionsfraktion erlaubt (64). Die Berechnung der Funktion und Volumina wird allgemein als sehr genau angesehen bei einem Standardfehler von ca. fünf Prozent (63). Um die ermittelten Werte für die Volumina und die Masse miteinander optimal vergleichen zu können, werden die Werte auf die Körpergröße angepasst, indem man die Ergebnisse durch die Körperoberfläche dividiert. Dadurch erhält man die Indexwerte (63). Für die myokardiale Muskelmasse ist zu bemerken, dass es eine altersabhängige Entwicklung gibt. Sie steigt bis ca. zum 45. Lebensjahr an und verzeichnet danach einen Abfall um ca. drei Prozent alle zehn Jahre (63). Darüber hinaus weisen zum Beispiel Asiaten im Mittel eine etwas geringere myokardiale Masse auf als Westeuropäer und Afrikaner (63).

1.5.3 Gewebscharakterisierung mittels Mapping

Die kardiale MRT (cMRT) ist die erste Wahl zur nicht-invasiven Gewebscharakterisierung (65). Die ermittelten Werte werden in Millisekunden (ms) angegeben und ermöglichen eine Einordnung des myokardialen Gewebes und eventueller Pathologien (64). Anschließend werden die Werte zur besseren Diagnostik quantitativ und visuell dargestellt (65). Dazu ist zu bemerken, dass die ermittelten Zeiten abhängig sind von den verwendeten Sequenzen, der Feldstärke des Magneten und Patientenfaktoren wie Herzfrequenz und Hämatokrit (64). Eine Beurteilung sollte demnach nur anhand von zuvor an einem gesunden Kontrollkollektiv ermittelten Standardwerten erfolgen (64). Die Erfassung fokaler Pathologien ist möglich, die Stärke der Methode liegt aber in der Detektion diffuser Pathologien (64). Um eine suffiziente Gewebscharakterisierung mittels Mapping standardisiert durchzuführen, ist eine spezielle Software zur Auswertung nötig (65).

1.5.4 T1-Mapping

1.5.4.1 Stellenwert

Das T1-Mapping spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik verschiedener Erkrankungen (66). Sie erweitert die Möglichkeiten einer Kontrastmittel-MRT und ermöglicht zudem Aussagen über myokardiale Inflammation, Ödem und/oder Fibrosierung auch ohne Kontrastmittel (66). Tabelle 1.7. zeigt die Vorteile und Einsatzgebiete des T1-Mapping (66).

Tabelle 1.7. nach (66)

Mapping mittels nativer T1-Zeit	
Stärken	Einfache Akquisition möglich (Ein Atemzug, ohne Kontrastmittel möglich)
	Nachträglich reproduzierbar
	Abgrenzung von Normalgewebe und krankhafter Veränderung möglich
	Vergleich mit klinischem Outcome möglich
Schwächen und Limitationen	Normalwerte sequenzabhängig
	Diagnostische Genauigkeit sequenzabhängig
	bei mehreren Abnormitäten unspezifisch
	Regionale Unterschiede nur bei großen Differenzen erfassbar
Einsatzgebiete	Vorsorge- Screening
	Risikoeinschätzung
	Schwereereinteilung
	Verlaufskontrolle und Monitoring
	Untersuchungen ohne Kontrastmittel

1.5.4.2 Technischer Hintergrund

Um eine T1-Zeit zu ermitteln, werden Protonen im Magnetfeld durch einen initialen 180° Inversionspuls gekippt. Die Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung wird longitudinale Relaxation genannt (64). Die T1-Zeit repräsentiert die Erholung der longitudinalen Magnetisierung, bei der 63% der angeregten Protonen sich wieder im Ausgangszustand befinden (66). Die dabei entstehende quantitative Bestimmung der T1-Relaxationszeit in den verschiedenen Schnitten erlaubt eine Aussage über strukturelle Eigenschaften des Myokards. Die Bestimmung der T1-Zeit ist über verschiedene Sequenzen möglich, die sich in der Präzision und allgemeinen Diagnostikfähigkeit unterscheiden (66). Eine gebräuchliche Sequenz ist die Modified look-Locker Referenz (MOLLI). Durch EKG-Triggerung der Sequenzen wird ein höheres und homogeneres Signal erreicht (65, 66). Dies

ermöglich in der Konsequenz genauere Messergebnisse. Eine weitere Sequenz ist eine shortened MOLLI (shMOLLI). Hier wird die Scan- Zeit anhand von Sequenzen reduziert bei moderatem Rauschen und nur moderat abnehmender Bildqualität (67).

Durch die T1-Mapping-Gewebecharakterisierung wird eine Beurteilung ohne Kontrastmittel möglich (65). Die resultierenden Werte unterscheiden sich je nach Beschaffenheit des Gewebes und nach Pathologie. Messroghli et al. beschrieben 2017, dass die resultierende T1-Zeit in den meisten Pathologien ansteigt (65). So steigt die native T1-Zeit zum Beispiel bei einem akuten oder chronischen Myokardinfarkt, einer Amyloidose und Kardiomyopathien an, während sie lediglich bei Morbus Fabry und lipomatöser Metaplasie absinkt. (65).

1.5.5 Magnetresonanztomographie bei unklarer Kardiomyopathie

Die cMRT ermöglicht das Ausmaß und die Anwesenheit von verschiedenen Morphologien und Funktionseinschränkungen zu erkennen, die genaue Ätiologie zu klären und eventuelle prognostische Faktoren zu bestimmen (63). Dies geschieht oftmals mit einer genaueren Einschätzung als bei anderen Untersuchungsverfahren, auch weil man bei fast allen Patienten verlässliche Daten erhält (63). Paelinck et al. bestätigten 2005 die Möglichkeit, auch die diastolische Dysfunktion, eine bisherige Domäne der Echokardiographie, im MRT zu beurteilen (68). Verschiedene Fachgesellschaften, unter anderen das American College of Cardiology, hält deshalb eine cMRT bei einem Herzversagen oder uneindeutiger Echokardiographie für sinnvoll (63). Messroghli et al. empfehlen, auch die Gewebscharakterisierung mittels T1- Mapping bei jeder Untersuchung zu verwenden (65).

1.5.6 Schlussfolgerung

Zusammengefasst bietet die cMRT das Potential, Kardiomyopathien gegeneinander abzugrenzen und prognostische Faktoren für das Auftreten eines Links- und/oder Rechtsherzversagens nach TIPS-Anlage zu identifizieren. Dabei müssen allgemeine Kontraindikationen beachtet werden und gegen die Vorteile der Untersuchungsmodalität abgewogen werden.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die TIPS-Anlage ist ein gängiges und gut standardisiertes Verfahren zur Therapie verschiedener Komplikationen der fortgeschrittenen Leberzirrhose. Darüber hinaus ist bekannt, dass die TIPS-Implantation Auswirkungen auf die kardiale Funktion der Patienten haben kann bis hin zur kardialen Dekompensation. Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) ist ein diagnostisches Verfahren, das als Goldstandard zur nichtinvasiven Beurteilung von Struktur und Funktion des Herzens gilt (63, 64, 68).

Ziel unserer Studie war es, kardiale Veränderungen nach TIPS-Anlage, vor allem mittels cMRT, bei Patienten mit Leberzirrhose in einer prospektiven Pilotstudie zu untersuchen und mögliche prädiktive Faktoren für eine kardiale Dekompensation zu identifizieren.

3 Patienten und Methoden

3.1 Ethikvotum

Zu Beginn der Planung wurde das Studiendesign und Absichten in einem Ethikantrag der Ethikkommission vorgelegt und ein positives Ethikvotum eingeholt (Ärztekammer Hamburg, Nr.: PV5169).

3.2 Studiendesign

3.2.1 Aufbau

Um die Auswirkungen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) auf die kardiale Funktion bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose und therapierefraktärer Aszites zu untersuchen, entschieden wir uns zu einer Pilotstudie mit prospektivem Design. Die Patienten wurden zu zwei unterschiedlichen Terminen, kurz vor der TIPS-Anlage als Baseline-Untersuchung (BL) sowie nach TIPS-Anlage als Follow-Up-Untersuchung (FU), einbestellt. Ein Untersuchungszyklus beinhaltet eine allgemeine klinische Untersuchung, EKG, Laboruntersuchungen mit den typischen herzspezifischen Parametern beziehungsweise Biomarkern der klinischen Routine, eine transthorakale Echographie sowie eine kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) nach standardisierten Untersuchungsprotokoll. Tabelle 3.1. zeigt die erhobenen Patientendaten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Die erhobenen Daten in der cMRT sowie in der Echokardiographie werden in den entsprechenden Kapiteln 3.4.1. und 3.4.2. beschrieben.

Im Anschluss an die Datenerhebung fand eine statistische Auswertung der klinischen, laborchemischen, echographischen sowie cMRT-Parameter statt. Ebenfalls sollten spezifische Parameter identifiziert werden, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Links- beziehungsweise Rechtsherzversagens korrelieren. Tabelle 3.1. gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter.

Tabelle 3.1. Erhobene Patientendaten

Patientendaten		
Allgemein	TIPS/cMRT	Scores
Alter (J)	Datum BL cMRT	MELD-Score
Geschlecht (m/w)	Datum FU cMRT	Child-Pugh-Stadium
Größe (cm)	Datum TIPS	Child-Pugh-Score
Gewicht (kg)	Intervall BL-FU	NYHA-Stadium
BSA (m ²)		
BMI		
Klinik	Laborwerte	Medikamente
Ödeme	Hämoglobin (g/dl)	Diuretika
Aszites	Natrium (mmol/l)	Betablocker
Aszitespunktion	Albumin (g/l)	ACE-Hemmer
Ösophagusvarizenblutung	Bilirubin gesamt (mg/dl)	
Ligatur	Harnstoff (mg/dl)	
Ätiologie der Zirrhose	Kreatinin (mg/dl)	
Hep. Enzephalopathie	GFR (ml/min)	
KHK	AST (U/l)	
Diabetes	ALT (U/l)	
Dialyse	GGT (U/l)	
	CK gesamt (U/l)	
	Troponin (pg/ml)	
	NT-proBNP (pg/ml)	
	Quick (%)	
	INR	

3.2.2 Endpunkte

Vor Beginn der Studie wurden die primären und sekundären Endpunkte festgelegt, um die Arbeitshypothese möglichst signifikant beantworten zu können.

Primäre Endpunkte der Studie:

- cMRT-Parameter zur quantitativen Beurteilung der kardialen Funktion nach einer TIPS-Anlage
- Definition cMRT-Parameter vor der TIPS-Anlage zur Prognoseabschätzung einer kardialen Dysfunktion nach TIPS-Anlage

Sekundäre Endpunkte der Studie:

- Laborparameter, wie zum Beispiel den typischen kardialen Funktionsparametern NT-proBNP sowie hochsensitives Troponin T
- Parameter der transthorakalen Echokardiographie
- Klinischer Verlauf: Kardiale Dekompensation, Versterben

3.3 Patienten

Für die Pilotstudie wurden konsekutiv 39 Patienten der ersten Medizinischen Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie mit Sektionen Infektiologie und Tropenmedizin) des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, die eine TIPS-Anlage erhalten sollten, von März 2016 bis zum Dezember 2017 eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Vorfeld über die Studie aufgeklärt und haben ihr Einverständnis gegeben.

3.3.1 Einschlusskriterien

- Leberzirrhose mit einem therapierefraktären Aszites, die zu einer leitliniengerechten TIPS-Evaluation führte (9, 50)

3.3.2 Ausschlusskriterien

- Patienten mit einer schweren kardiologischen Vorerkrankung wie eine akute Herzinsuffizienz entsprechend dem Stadium 4 nach New York Heart Association (69) und/oder eine bestehende Rhythmusinstabilität
- Bestehende Schwangerschaft sowie eine andauernde Stillzeit
- Patientenalter unter 18 Jahre oder über 65 Jahre
- Bestehende konsumierende Grunderkrankung
- Fehlende Fähigkeit der eigenständigen Einwilligung zur erfolgreichen Teilnahme an der Studie
- Allgemeine Ausschlusskriterien für eine Magnetresonanztomographie nach (64):
 - Absolute Kontraindikation MRT
 - nicht-MRT-taugliche Defibrillatoren (ICD) und Herzschrittmacher
 - stillgelegte Elektroden
 - Neurostimulatoren
 - implantierte Pumpen zur Unterstützung der Herzleistung (zum Beispiel left ventricular assistant device, LVAD)
 - ferromagnetische Fremdkörper in kritischer Lage, Hautklammern nach einer Operation, Vollgips, Swan-Ganz-Katheter, Hirndrucksonde, Blasenkatheter mit Temperatursonde, HAS-Schulterprothese sowie eine Zahnprothese mit Magnetfixierung
 - Relative Kontraindikationen MRT
 - Implantate, die nicht durch den Hersteller nicht als sicher eingestuft worden sind (64).
- Neu aufgetretene Klaustrophobie während der Magnetresonanztomographie
- einem Blutdruck im Grenzbereich

- neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen
- Beschwerden einer instabilen Angina pectoris

3.4 Geräte

3.4.1 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

3.4.1.1 Untersuchungsprotokoll

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) wurde an einem 1,5 Tesla vom Modell Achieva der Firma Philips Medical Systems, Best, Niederlande, durchgeführt. Das Standarduntersuchungsprotokoll für eine cMRT umfasst einen Localizer in koronarer, axialer und parasagittaler Schnitfführung. Anhand dieser wird dann ein cine-cMRT Stack in der kurzen Achse geplant. Im Anschluss wurde eine 5s(3s)3s-modified look locker inversion recovery (MOLLI)-Sequenz in drei Schichten in der kurzen Achse entsprechend in basaler, mittventrikulärer und apikaler Schnittebene durchgeführt. Darüber hinaus wurden Langachsen-Cine- Stacks in drei verschiedenen Ansichten (2-Kammer-, 3-Kammer- und 4-Kammerblick) sowie eine Cine des rechten Ventrikels in axialer Schnitfführung aufgenommen. Mit Hilfe des eines Cine-Kurzachsen-Stapels wurden die Volumina des rechten und des linken Ventrikels sowie Muskelmasse und Funktion bestimmt. Das T1-Mapping wurde unter Verwendung eine MOLLI- sowie einer sHMOLLI-Sequenz durchgeführt. Typische Bildparameter waren eine Voxelgröße von $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$, Echozeit 0,7ms, Repititionszeit 2,3ms, Partieller Echofaktor = 0,8, Flipwinkel = 35° , SENSE Faktor = 2, Lineare Phasenkodierung, zehn prä-Zyklen zur Sicherung einer guten Aufnahmequalität sowie eine effektive Inversionszeit zwischen 134 und 5627ms. Abbildung 3.1. zeigt schematisch den Untersuchungsablauf der cMRT.



Abbildung A.3.1. Standardisierter Untersuchungsablauf einer MRT- Untersuchung

Abk.: SAX = Short axis view; SSFP = steady state free precession; MOLLI = modified Look-Locker inversion recovery; LV = linker Ventrikel; LA = linker Vorhof; 4CH = 4-Kammer-Blick; 3CH = 3-Kammer-Blick; 2CH = 2-Kammer-Blick; LAX = Long axis view; RV = rechter Ventrikel

Die folgende Tabelle 3.2. stellt alle im MRT ermittelten Daten dar. Diese wurden zur besseren Vergleichbarkeit auch geschlechterspezifisch selektiert und auf die individuelle Körperoberfläche indiziert.

Tabelle 3.2. Erhobene MRT Parameter

MRT Parameter		
Allgemein	Vorhöfe	Muskelmasse
Herzfrequenz (/min)	LAV (ml) RAV (ml)	LVEDM (g)
Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel (sSA)	Rechter Ventrikel (Cine View)
LVEDV (ml)	RVEDV (ml)	RVEDV (ml)
LVESV (ml)	RVESV (ml)	RVESV (ml)
LVSV (ml)	RVSV (ml)	RVSV (ml)
LVEF (%)	RVEF (%)	RVEF (%)
Native T1-Zeiten (MOLLI)		Native T1-Zeiten (shMOLLI)
Basis (ms)	Global (ms)	
Center (ms)		
Apex (ms)		
Global (ms)		

3.4.1.2 Auswertung

Vor der Auswertung wurden alle Daten anonymisiert und jedem Patienten eine entsprechende Patienten-ID zugewiesen. Die Auswertung der cMRT erfolgte mit Hilfe der Software CVI42 der Firma Circle Cardiovascular Imaging Inc. Die allgemeinen Ausmessungen erfolgten nach den Guidelines der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR). (70, 71)

Das linksventrikulär endsystolische (LVESVi) und enddiastolische (LVEDVi) Volumen wurde dem Cine-Kurzachsen-Stapels in der kurzen Achse entnommen. Zunächst wurde dabei die Systole sowie die Diastole identifiziert und im Anschluss die endokardialen Konturen sowie die epikardialen Konturen durch das Programm vorgezeichnet. Im Anschluss erfolgte die Prüfung durch den Untersucher. Dabei wurden nach den aktuellen Richtlinien die Papillarmuskeln exkludiert. Diese Vorgehensweise wurde in den weiteren Schichten wiederholt.

Dadurch konnte das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSVi) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt werden. In analoger Vorgehensweise wurden die enddiastolischen (RVEDVi), endsystolischen (RVESVi) Volumina des rechten Ventrikels, die rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) sowie des rechtsventrikulären Schlagvolumens (RVSVi) unter Verwendung des Cine-Kurzachsen-Stapels in kurzer Achse erhoben. Im rechten Ventrikel wurden aufgrund der geringen Muskelmasse standardisiert die

endokardialen Konturen eingezeichnet. Zur Messung der linksventrikulären enddiastolischen Muskelmasse (LVEDMi) wurden die Papillarmuskeln miteingeschlossen. (Abbildung 3.1.)

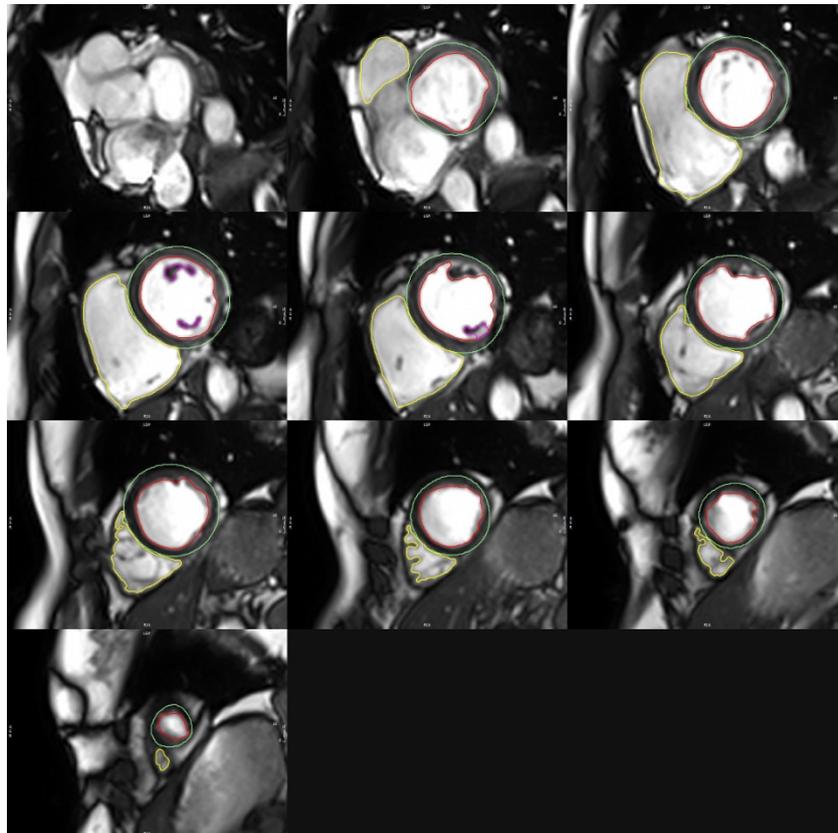


Abbildung 3.1. Volumetrie unter Verwendung des Cine-Kurzachsenstapels

Eine weitere Quantifizierung der Herzhöhlen erfolgte im Biplanar Long-axis Modul des CVI-Programms. Dabei wurden im 2- und 4-Kammerblick die epikardialen sowie die endokardialen Konturen des linken Ventrikels über ein Lot bis zur Klappenebene semiautomatisch eingezeichnet. Dieses geschah in den Aufnahmen, die der maximalen Diastole und der maximalen Systole entsprechen. Diese Konturen wurden auf die anderen Schichten übertragen, wodurch eine Volumetrie entstand. Darüber hinaus erlaubt dieser Modus in Langachsensicht auch eine Volumetrie der Herzvorhöfe. In der maximalen endsystolischen Phase des Ventrikels, da hier die maximale Füllung der Vorhöfe unmittelbar vor Öffnung der Segelklappe erreicht wird. Semiautomatisch wurden auch hier die Konturen der Vorhöfe (orange für linken Vorhof und hellblau für rechten Vorhof) eingetragen (Abbildung 3.2.) Hierbei ist zu beachten, dass der linke Vorhof biplanar, also im 2- und 4-kammerblick bestimmt wird, während der rechte Vorhof uniplanar lediglich im 4-kammerblick bestimmt wird. (Abbildung 3.2.)

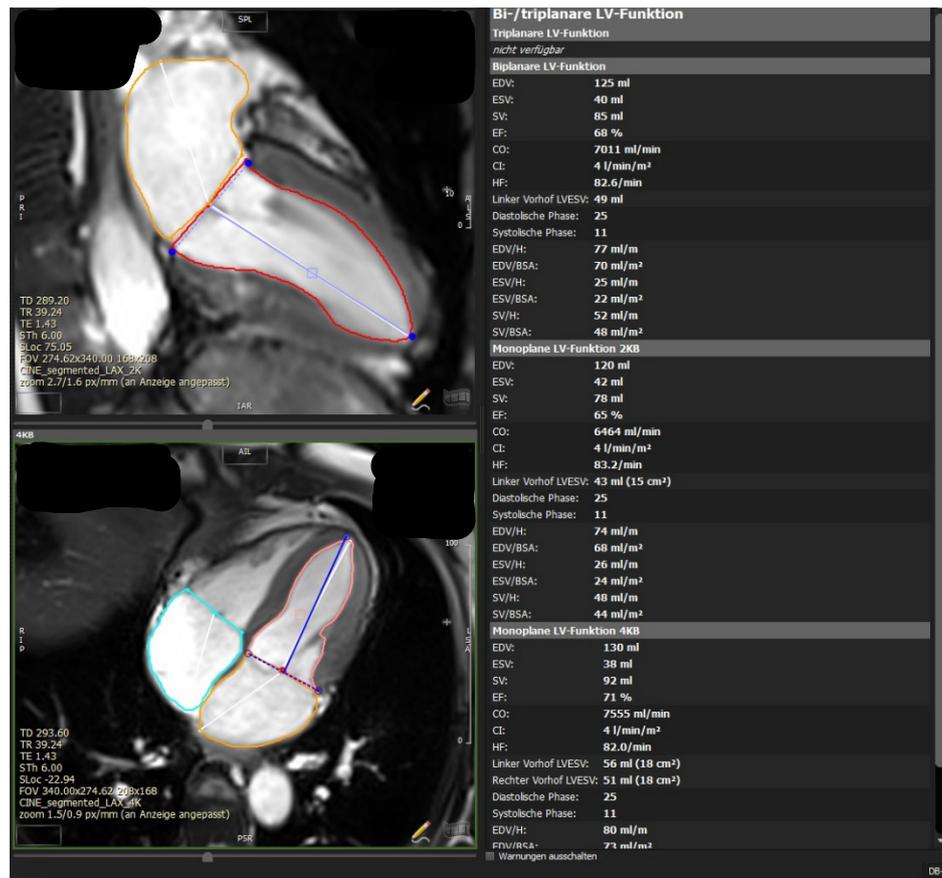


Abbildung 3.2. Langachsen-Ansicht

Zur Erfassung der globalen nativen T1-Zeit wurden die endokardialen und epikardialen Konturen in den basalen, mitventrikulären sowie apikalen Schichten eingezeichnet. Es wurde darauf geachtet, dass eine Blutkontamination oder eine Kontamination mit epikardialem Fett vermieden wurde. Zum Vergleich wurde noch eine Referenz-Region of Interest (ROI) im sicheren Blutpool ausgewählt, bei der ein Einschluss der Papillarmuskel oder Trabekel ausgeschlossen wurde. Im Anschluss wurden die gezeichneten Konturen auf die weiteren Bilder propagiert und falls nötig, bei zum Beispiel Atemvariabilität, manuell angepasst. Dieses Vorgehen wurde für alle drei Kurzsachschichten durchgeführt. (Abbildung 3.3.) (72)

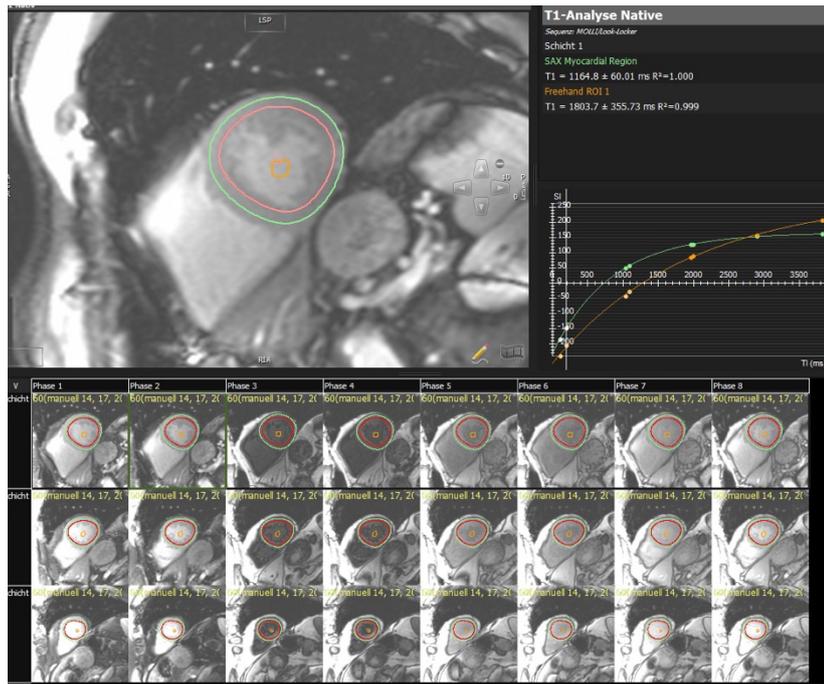


Abbildung 3.3. Erfassung T1-Zeiten

Nach einer Langachsen-Referenz und der Markierung der Ausdehnung des linken Ventrikels berechnet das Programm aus diesen Daten die globale native T1-Zeit und erstellte automatisch die native T1-Map in standardisierter 16-Felder-Grafik (AHA-16-segmentmodell). (Abbildung 3.4.)

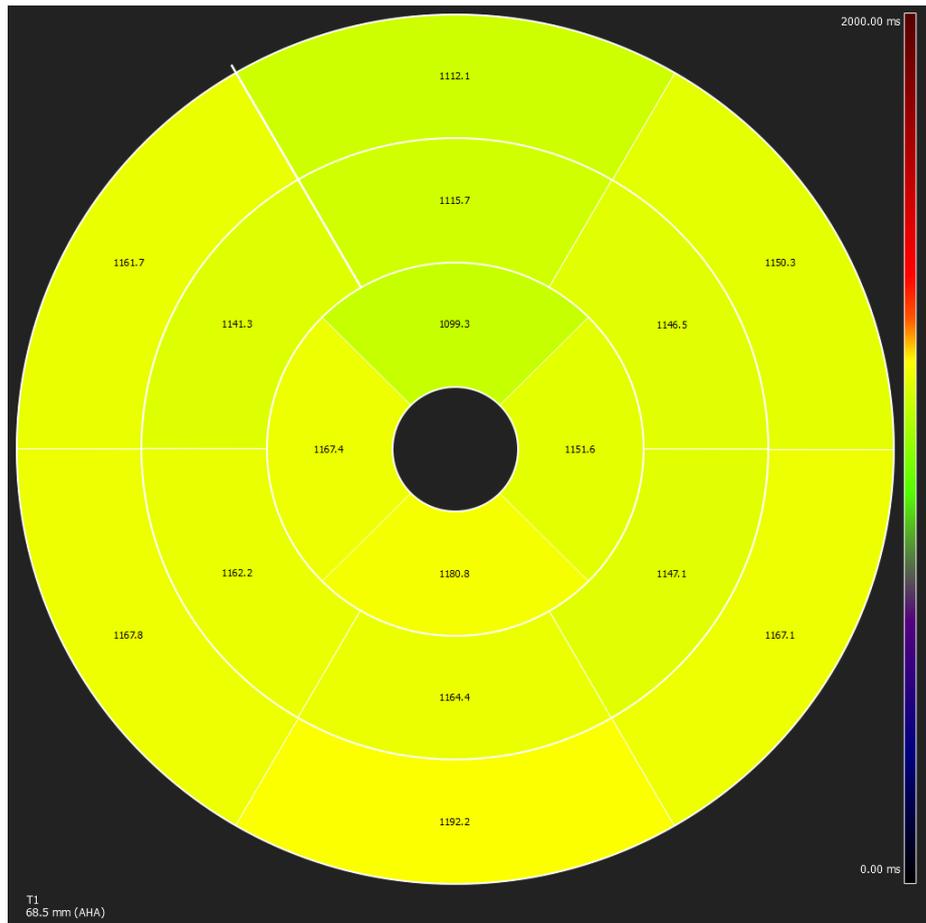


Abbildung 3.4. 16-Felder-Grafik mit T1 Zeiten

Alle Ergebnisse wurden in einem Report am Ende der Bearbeitung zusammengefasst und statistisch festgehalten.

3.4.2 Echokardiographie

Alle Patienten in der Studie bekamen vor und nach der TIPS-Implantation ergänzend eine kardiologische Grunddiagnostik mit Hilfe einer transthorakalen Echokardiographie (TTE). Diese Untersuchungen wurden mit Geräten der Firma Philips Healthcare vom Typ Philips iE33 sowie Philips EPIQ 7 durchgeführt.

Untersuchungsablauf:

Die Untersuchungen der Patienten wurden standardisiert in Linksseitenlage mit leicht erhobenem Oberkörper durchgeführt. Gleichzeitig neben der Echokardiographie wurde eine elektrokardiographische Aufzeichnung (EKG) der Herzaktivität angefertigt, um die Untersuchungsbefunde optimal nutzen zu können. Zunächst wurde ein 2D-Untersuchungsprotokoll durchgeführt, dass aus einer parasternal langen Achse, einer parasternal kurzen Achse, einem apikalen 4-Kammerblick, einem apikalen 2-Kammerblick

sowie einem subcostalen Fenster. Anhand dieser Untersuchungen konnten alle relevanten Herzhöhlen sowie die untere Hohlvene beurteilt werden. Mit Hilfe des M-Mode in parasternaler langer und parasternaler kurzer Achse wurde ein besserer Eindruck der Bewegungsabläufe der relevanten Strukturen gewonnen. Zusätzlich wurde eine Doppler-Echokardiographie mittels Farbdoppler-, Pulsed-wave (PW) Doppler und eine Continuous-wave (CW) Doppler-Echokardiographie durchgeführt. Ergänzend dazu wurde ein Speckle Tracking mittels 2D-Strain zur Detektion charakteristischer Muster im Myokard sowie deren Bewegungsmuster. Erfahrene Kardiologen werteten die Untersuchungen mittels der Software TOMTEC ARENA Version 4.6 der Firma TOMTEC Imaging Systems GmbH aus. Der Algorithmus für die Auswertungen der Echokardiographien folgte den aktuellen Guidelines (73).

Tabelle 3.3. zeigt die in der Echokardiographie ermittelten Parameter.

Tabelle 3.3. Erhobene TTE Parameter

TTE Parameter		
LVEF (%)	E	RVEDV (ml)
Diastol. Dysfunktion	A	RVESV (ml)
RA Diameter (cm ²)	E/A	RVEF (%)
LA Volumen (ml)	E'	RV Strain Free Wall
TAPSE	E/E'	RV Strain Septal

3.5 Blutentnahme

Die venöse Blutentnahme beinhaltet Parameter beziehungsweise Biomarker der klinischen Routine. Die exakten Laborparameter, die im Rahmen der Voruntersuchung der Patienten vor der TIPS-Implantation erhoben wurden, sind in der Tabelle 3.1. aufgelistet.

3.6 Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit GraphPad Prism Version 6.00 (GraphPad Software, San Diego, Ca.).

Die Untersuchungsergebnisse wurden gemäß der deskriptiven Statistik alle kontinuierlichen Variablen mithilfe der statistischen Maßzahlen Median, Mittelwert und Standardabweichung charakterisiert. Zur Gegenüberstellung der Variablen wurde der U-Test nach Mann-Whitney herangezogen, um einen Rückschluss auf die Gesamtheit ziehen zu können (74, 75). Nichtkontinuierliche Variablen wurden als absolute Maßzahlen oder relative Häufigkeitsverteilungen angegeben. Ein Vergleich dieser Daten erfolgte mittels Chi-Quadrat- bzw. Fishers exact-Test, um eine zufällige Verteilung der Studiendaten auszuschließen (74, 75).

Die Daten der Baseline-Untersuchungen im MRT sowie der Laborwerte wurden getrennt von den Follow-Up Daten festgehalten, um eine Vermischung auszuschließen. Der Vergleich der beiden Datensätze erfolgte, da es sich um Datensätze derselben Probanden handelt, mit Hilfe des Zweistichproben-T-Tests. Falls die hierfür nötige Normverteilung nicht erfüllt wurde, wurde ergänzend dazu der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nicht-parametrische Testvariante des Zweistichproben T-Tests verwendet, um grundlegende Tendenzen zu überprüfen (74, 75). Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse wurden schematische Grafiken unter Berücksichtigung der Mediane und Signifikanzniveaus erstellt. Darüber hinaus wurden die Daten in Tabellen festgehalten und veranschaulicht. Das Signifikanzniveau α wurde für die Auswertung standardisiert und auf 0,05 festgelegt, wobei p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant gewertet wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von März 2016 bis Dezember 2017 wurden Patienten, die evaluiert wurden für die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts als Folge einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit therapierefraktärem Aszites, gescreent und insgesamt 39 eingeschlossen. Abbildung A.4.1. zeigt die Entwicklung des Patientenkollektivs auf.

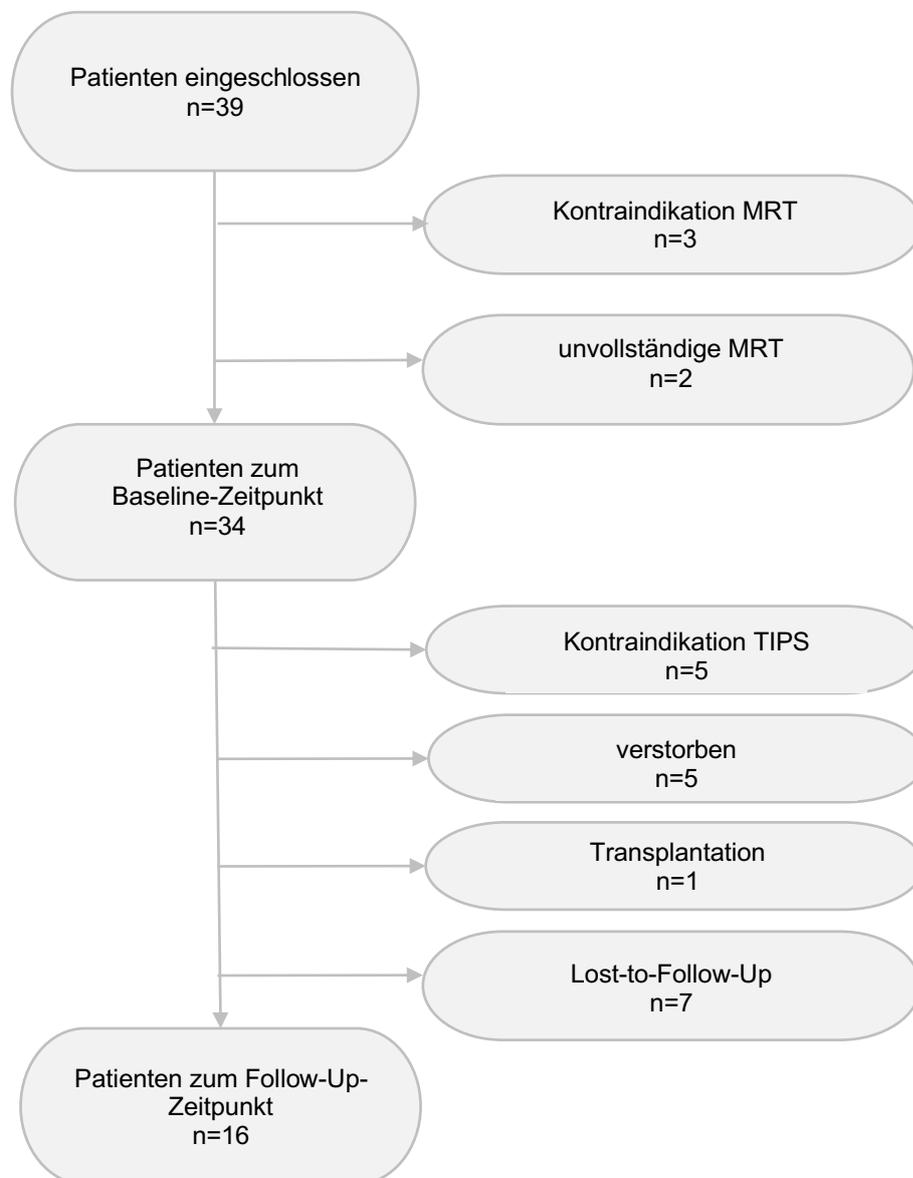


Abbildung A.4.1. Entwicklung des Patientenkollektivs

15% der Patienten wurden durch Kontraindikationen für eine cMRT (n=3) oder durch eine Unvollständigkeit dieser, aufgrund einer neu aufgetretenen Klaustrophobie (n=2), ausgeschlossen. Dadurch ergab sich ein Baseline-Kollektiv von n=34.

Eine Implantation wurde bei 15% (n=5) der übrigen 34 Patienten aufgrund absoluter oder relativer Kontraindikationen nicht durchgeführt. Zu den relevanten Kontraindikationen gehörten eine aktive hepatische Enzephalopathie (n=1), ein nicht-signifikant erhöhter portosystemischer Druckgradient (n=1), ein medikamentös beherrschbarer Aszites (n=1) sowie kardiale Kontraindikationen im Sinne einer mittelgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz in Kombination mit einer mittelgradigen Mitralklappeninsuffizienz (n=1) und einer mittel- bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz (n=1). Von den übrigen Patienten (n=29) erhielten 45% keine Follow-Up-Untersuchung. Ein Patient erhielt in der Zwischenzeit eine Lebertransplantation. 15% (n=5) verstarben noch vor der Reevaluation zum Follow-Up-Zyklus. Zu den Todesursachen zählt eine schwere Sepsis (n=2), ein akut auf chronisches Leberversagen (n=2) sowie ein hämorrhagischer Schock infolge der TIPS-Implantation (n=1). Die übrigen 21% (n=7) waren zum vereinbarten Termin nicht erschienen und es konnte kein Follow-Up durchgeführt werden. Dadurch ergibt sich insgesamt eine Follow-Up-Kohorte von n=16. Die mediane Zeit zwischen den beiden Untersuchungsterminen betrug 207 (170-245) Tage.

4.2 Patienten- Charakteristika

4.2.1 Patienten mit cMRT zu Studienbeginn (n=34)

Das mittlere Alter aller Patienten, die zu Studienbeginn mittels cMRT untersucht wurden, betrug im Median 62 (52-66) Jahre. 65% der Patienten waren männlich und 35% weiblich. Der Body-Mass-Index betrug im Median 24 (21-29). Der MELD-Score war im Median 11 (9-15). 91% der Studienkohorte befand sich im Child- Pugh- Stadium B bei einem medianen Child-Pugh-Score von 7 (7,0–8,0). Drei Patienten befanden sich im Child-Pugh-Stadium A. Bei einem Patienten konnte aufgrund einer unvollständigen Blutentnahme kein Child-Pugh-Stadium sowie kein Child-Pugh-Score bestimmt werden. Ein Child-Pugh-Stadium C zeigte sich bei keinem Patienten in der Studienkohorte. Eine hepatische Enzephalopathie gemäß der West-Haven-Kriterien vor der geplanten TIPS-Implantation zeigte sich bei 26% der Patienten, wobei lediglich ein Patient eine hepatische Enzephalopathie gemäß Stadium 3 erreichte. Aszites, zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, war bei 80% der Patienten zu detektieren, wobei 52% (n=18) eine Aszitespunktionen vor der cMRT erhielten. Ösophagusvarizen wiesen 41% (n=14) der Patienten auf, von denen 57% (n=8) eine Ligatur benötigten. Die Ätiologie der Leberzirrhose ist in 68% (n=23) auf einen schädlichen Alkoholkonsum im Sinne einer Alkoholischen Steatohepatitis (ASH) zurückzuführen. Weitere Ursachen waren die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), eine virale Hepatitisinfektion sowie ein Morbus Wilson. Eine klinisch relevante Herzinsuffizienz nach subjektivem Beschwerdeempfinden im Sinne der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation weiß lediglich ein Patient auf. Eine klinisch relevante koronare Herzkrankheit (KHK) wiesen 12% (n=4) der Patienten auf. Periphere Ödeme zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung zeigten 41% der Patienten (n=14). Eine metabolische Grunderkrankung gemäß der Definition Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich bei 21% (n=7) der Patienten. Ein Patient war bereits zum Zeitpunkt seiner TIPS-Implantation dialysepflichtig. Eine bestehende Dauermedikation war innerhalb der Studienkohorte zu diesem Zeitpunkt bei 88% (n=29), mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton bei einer medianen Dosis von 100 (50-100) mg, bereits etabliert. 86% (n=25) dieser Patienten bekamen zusätzlich ein Schleifendiuretikum, bei dem es sich bei 72% (n=21) um Torasemid mit einer medianen Dosis von 10 (5-10) mg handelt. Ein Patient bekam das Thiaziddiuretikum Xipamid 20mg und ein Patient Torasemid 10mg, jeweils ohne eine kombinierte Gabe mit Spironolacton. 38% (n=14) der Patienten bekamen die nicht-selektiven Betablocker Carvedilol bei einer medianen Dosis von 12,5 (6,25-12,5) mg oder Propanolol bei einer medianen Dosis von 20 (10-20) mg, während ein Patient den selektiven Betablocker Nebivolol mit einer Dosis von 2,5mg einnahm. Einen ACE-Hemmer bekamen 9% (n=3) der Patienten, wobei es sich dabei entweder um Enalapril (n=2) bei einer mittleren Dosis von 12,5 (5-20) mg oder um Ramipril (n=1) mit einer Dosis von 5mg handelt.

Die venöse Blutentnahme zeigte einen medianen Wert des NT-proBNP bei 215 (174-497) ng/l, was bei einem Grenzwert von 190 ng/l einer leichten Erhöhung entspricht. Das hochsensitive Troponin T war mit 19 (13-28) pg/ml ebenfalls leicht erhöht. Die Patientencharakteristika aller Patienten mit cMRT zu Studienbeginn sind in Tabelle T.4.1. dargestellt.

Tabelle T4.1. Patientencharakteristika aller Patienten mit cMRT zu Studienbeginn (n=34)

Baseline- Charakteristika der Studienkohorte (n=34)	
Alter (Jahre)	62 (52-66)
männlich (%)	22 (65)
Body mass index (kg/m²)	24 (21-29)
Alkoholischen Steatohepatitis (%)	23 (68)
Child-Pugh Score	7 (7-8)
Child-Pugh Stadium (%)	
A	3 (9)
B	31 (91)
C	0
MELD-Score	11.0 (9-15)
Hepatische Enzephalopathie Grad 1-2 (%)	9 (26)
Aszites bei cMRT (%)	28 (82)
Vorherige Ösophagusvarizenblutung (%)	8 (24)
KHK (%)	3 (9)
Diabetes mellitus (%)	8 (24)
Medikamente	
Spirolacton (%)	30 (88)
Schleifendiuretika (%)	28 (82)
Betablocker (%)	15 (44)
ACE-Hemmer (%)	4 (12)
Laborparameter	
Hämoglobin (g/dl)	9.3 (8.3-11.6)
Natrium (mmol/l)	137 (132-139)
Albumin (g/l)	27 (23-30)
Bilirubin (mg/dl)	1.2 (0.7-1.5)
Harnstoff (mg/dl)	25 (19-31)
Kreatinin (mg/dl)	1.3 (1.0-1.5)
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	59 (42-60)
AST (U/l)	36 (28-47)
ALT (U/l)	21 (14-30)
GGT (U/l)	138 (77-230)
Kreatinkinase (U/l)	58 (41-84)
hs-TnT (pg/ml)	20 (13-34)
NT-proBNP (ng/l)	291 (189-727)

4.3 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

4.3.1 cMRT -Parameter aller Patienten zu Studienbeginn (n=34)

Tabelle T.4.2. zeigt die Messergebnisse der Baseline-Untersuchung im MRT.

Tabelle T.4.2. cMRT Baseline-Untersuchungsergebnisse

Baseline MRT Daten (n=34)	
RAVi (ml/m²)	25 (22-36)
LAVi (ml/m²)	39 (32-51)
Rechter Ventrikel sSa	
RVEDVi (ml/m²)	53 (47-70)
RVESVi (ml/m²)	16 (14-24)
RVSVi (ml/m²)	37 (32-46)
RVEF (%)	68 (63-77)
Rechter Ventrikel cineRV	
RVEDVi (ml/m²)	54 (44-63)
RVESVi (ml/m²)	17 (15-23)
RVSVi (ml/m²)	36 (32-43)
RVEF (%)	67 (62-70)
Linker Ventrikel	
LVEDVi (ml/m²)	60 (53-72)
LVESVi (ml/m²)	15 (12-19)
LVSVi (ml/m²)	44 (39-56)
LVEF (%)	75 (69-79)
LVEDMi (g/m²)	46 (39-63)
Native T1-Zeiten	
global (ms) (MOLLI)	1049 (1036-1063)
Basis (ms) (MOLLI)	1053 (1022-1073)
Center (ms) (MOLLI)	1050 (1033-1072)
Apex (ms) (MOLLI)	1044 (1017-1071)
Blut global (ms) (MOLLI)	1728 (1624-1835)
global (ms) (shMOLLI)	899 (869-924)
Blut global (ms) (shMOLLI)	1394 (1278-1465)

4.3.2 cMRT-Parameter im Vergleich zu Referenzwerten eines gesunden Kontrollkollektivs

Nach der Auswertung der cMRT erfolgte eine Einordnung der Ergebnisse anhand der durch Maceira et al. 2006 veröffentlichten Normvolumina über kardiale Volumina und kardiale myokardiale Masse (76, 77). Tabelle T4.7. im Anhang veranschaulicht die entsprechenden Normwerte.

4.3.2.1 Baseline-Untersuchung

Zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung zeigte sich das linksventrikulär enddiastolische Volumen (LVEDVi) bei 44% (n=15) der Patienten im Vergleich zur Norm erniedrigt, das linksventrikulär endsystolische Volumen (LVESVi) bei 32% (n=11) und das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSVi) bei 18% (n=6). Dem gegenüber stehen zwei Erhöhungen (6%) des LVEDVi, zwei Erhöhungen des LVESVi (6%) sowie drei erhöhte LVSVi (9%). Die linksventrikulär enddiastolische Muskelmasse (LVEDMi) zeigte sich bei insgesamt 53% (n=18) der Patienten im Vergleich zur Norm erniedrigt und bei 3% (n=1) der Patienten erhöht. Der rechte Ventrikel zeigte vergleichbare Ergebnisse. Das rechtsventrikulär enddiastolische Volumen (RVEDVi) zeigte sich bei 44% (n=15) im Vergleich zur Norm erniedrigt, das rechtsventrikulär endsystolische Volumen (RVESVi) mit 18% (n=6) und das rechtsventrikuläre Schlagvolumen (RVSVi) bei 41% (n=14). Eine Erhöhung der Volumina im Vergleich zur Norm zeigte sich lediglich bei einem Patienten im RVEDVi und im RVESVi.

4.3.2.2 Follow-Up-Untersuchung

Zum Zeitpunkt der FU-Untersuchung zeigten sich LVEDVi und LVSVi bei keinem Probanden unterhalb der Norm, das LVESVi bei 6% (n=1) der Studienkohorte. Ein im Vergleich zur Norm erhöhtes LVEDVi konnte bei 50% (n=8), ein erhöhtes LVESVi bei 25% (n=4) und ein erhöhtes LVSVi 69% (n=11) gemessen werden. Die LVEDMi zeigte sich im Vergleich zur Norm bei insgesamt 25% (n=4) der Patienten erniedrigt und bei 13% (n=2) der Patienten erhöht. Das RVEDVi lag bei 6% (n=1) unter der entsprechenden Norm, das RVESVi sowie das RVSVi zeigten sich bei keinem Patienten als zu gering. Dem gegenüber steht ein im Vergleich zur Norm erhöhtes RVEDVi bei 13% (n=2), ein erhöhtes RVESVi bei 25% (n=4) und ein erhöhtes RVSVi bei 6% (n=1) der Probanden (siehe Tabelle T4.3.).

Tabelle T4.3. Kardiale Volumina und linksventrikuläre Myokardmasse in Bezug auf Normvolumina nach (76, 77)

cMRT Daten Volumina und Myokardmasse				
Rechter Ventrikel				
	Baseline (n=34)		Follow-Up (n=16)	
	Erhöht (n=)	Erniedrigt (n=)	Erhöht (n=)	Erniedrigt (n=)
RVEDVi (ml/m ²)	1 (3%)	15 (44%)	2 (13%)	1 (6%)
RVESVi (ml/m ²)	2 (6%)	6 (18%)	4 (25%)	0
RVSVi (ml/m ²)	0	14 (41%)	1 (6%)	0
Linker Ventrikel				
	Baseline (n=34)		Follow-Up (n=16)	
	Erhöht (n=)	Erniedrigt (n=)	Erhöht (n=)	Erniedrigt (n=)
LVEDVi (ml/m ²)	2 (6%)	14 (41%)	8 (50%)	0
LVESVi (ml/m ²)	1 (3%)	11 (32%)	4 (25%)	1 (6%)
LVSVi (ml/m ²)	3 (9%)	6 (18%)	11 (69%)	0
LVEDMi (g/m ²)	1 (3%)	18 (53%)	2 (13%)	4 (25%)

4.3.3 Entwicklungen der cMRT-Parameter aller Patienten mit cMRT bei BL und FU (n=16)

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich innerhalb der Studienkohorte von Patienten mit Follow-Up-MRT (n=16) eine signifikante Vergrößerung aller Herzhöhlen bei gleichzeitiger Erhöhung des entsprechenden Schlagvolumens. Zusätzlich konnte ein signifikanter Anstieg der Muskelmasse gemessen werden. Eine Veränderung der Ejektionsfraktion zeigte sich nicht.

Das rechtsatriale Volumen auf die Körperoberfläche indiziert (RAVi) stieg von 25 (22-35) auf 36 (26-41) ml/m² (p=0,01). Simultan dazu stieg das linksatriale Volumen (LAVi) von 38 (32-45) auf 53 (40-62) ml/m² (p<0,01) (siehe Abbildung A.4.2.).

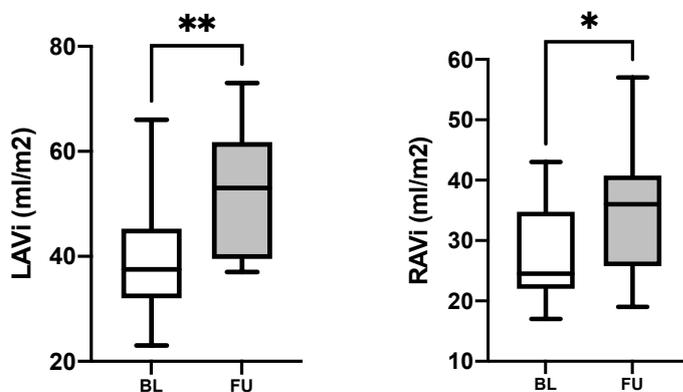


Abbildung A.4.2. Veränderung des links- und rechtsatrialen Volumens von Baseline-cMRT-zur Follow-Up-cMRT-Untersuchung. Abk.: BL= Baseline-cMRT; FU= Follow-Up-cMRT; LAVi= auf die Körperoberfläche indiziertes linksatriales Volumen; RAVi= auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsatriales Volumen

Das LVEDVi stieg von 57 (48-73) auf 96 (79-107) ml/m² ($p < 0,01$), das LVESVi von 14 (12-19) auf 25 (16-32) ml/m² ($p < 0,01$) und das LVSVi stieg von 47 (37-57) auf 73 (62-80) ml/m² ($p < 0,01$). Parallel dazu stieg die LVEDMi von 45 (38-51) auf 65 (51-73) g/m² ($p < 0,01$). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) veränderte sich nicht signifikant von 75 (67-81) auf 76 (70-79) % ($p = 0,73$) (siehe Abbildung A.4.3.).

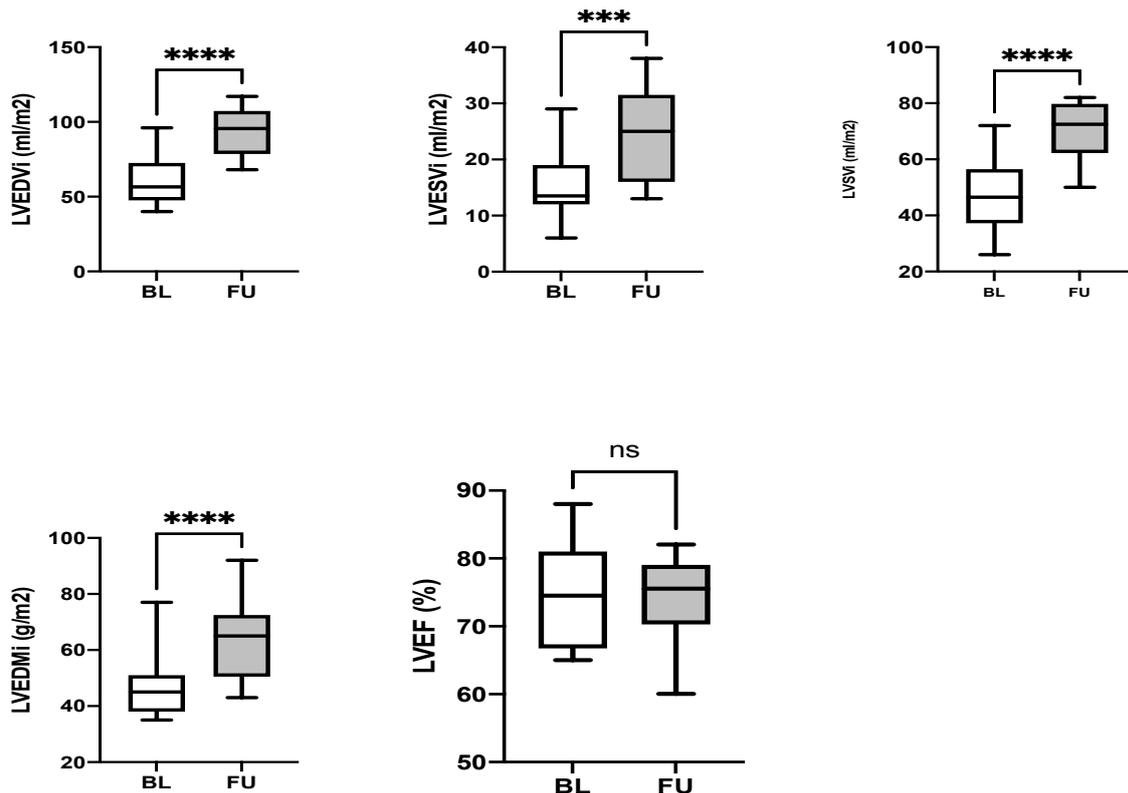


Abbildung A.4.3. Veränderungen linksventrikulärer Volumina, der linksventrikulären Myokardmasse sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion von Baseline-cMRT- zur Follow-Up-cMRT-Untersuchung. Abk.: BL = Baseline-cMRT; FU = Follow-Up-cMRT; LVEDVi = auf die Körperoberfläche indiziertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESVi = auf die Körperoberfläche indiziertes linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVSVi = auf die Körperoberfläche indiziertes linksventrikuläres Schlagvolumen; LVEDMi = auf die Körperoberfläche indizierte linksventrikuläre Myokardmasse; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Damit vergleichbare Veränderungen konnten im rechten Ventrikel beobachtet werden. Das RVEDVi stieg von 52 (45-65) auf 88 (73-94) ml/m² ($p < 0,01$), das RVESVi von 17 (15-24) auf 24 (19-37) ml/m² ($p < 0,01$) und das RVSVi stieg von 35 (31-45) auf 56 (52-65) ml/m² ($p < 0,01$). Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) stieg nicht signifikant von 67 (65-69) auf 70 (63-76) % ($p = 0,25$) (siehe Abbildung A.4.5.).

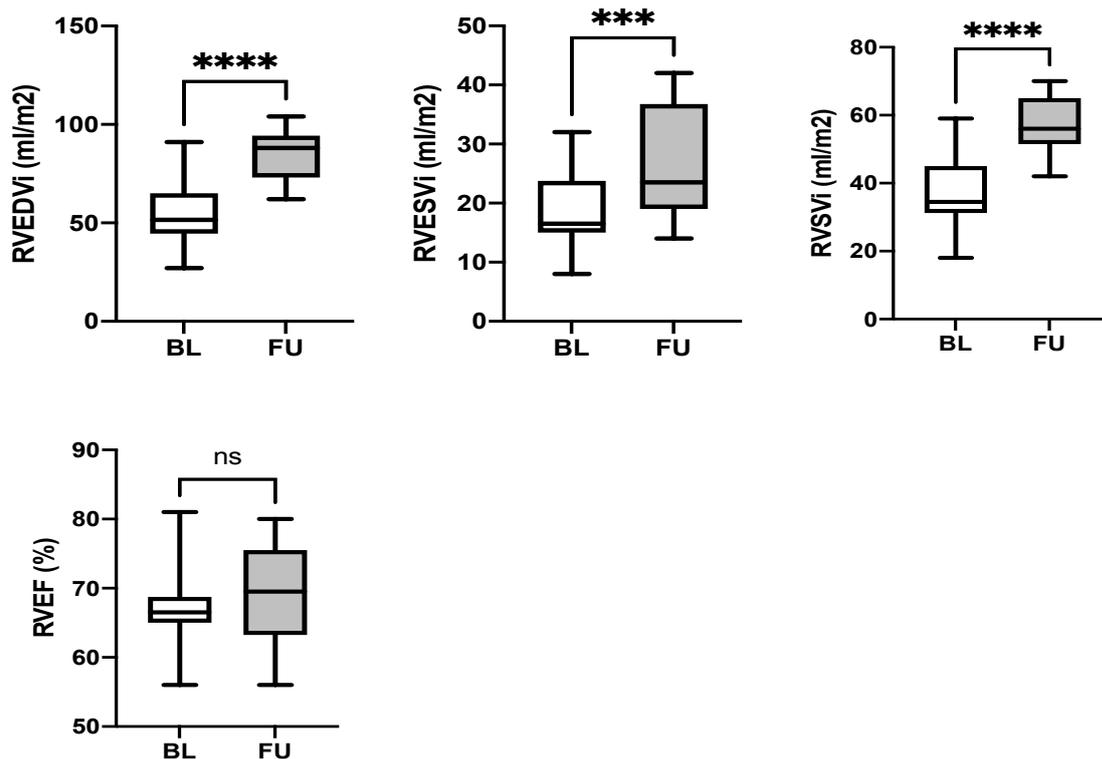


Abbildung A.4.5. Veränderung rechtsventrikulärer Volumina sowie der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion von Baseline-cMRT- zur Follow-Up-cMRT-Untersuchung. Abk.: BL = Baseline-cMRT; FU = Follow-Up-cMRT; RVEDVi = auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESVi = auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RVSVi = auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsventrikuläres Schlagvolumen; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

Eine Untersuchung der nativen T1-Zeiten ergab keine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf. Lediglich die native T1-Zeit global in der shorted Modified Look locker inversion Recovery (shMOLLI)-Sequenz zeigte mit einer Steigerung von 894 (851-932) auf 944 (870-1054) ms ($p=0,06$) eine nicht-signifikante Tendenz.

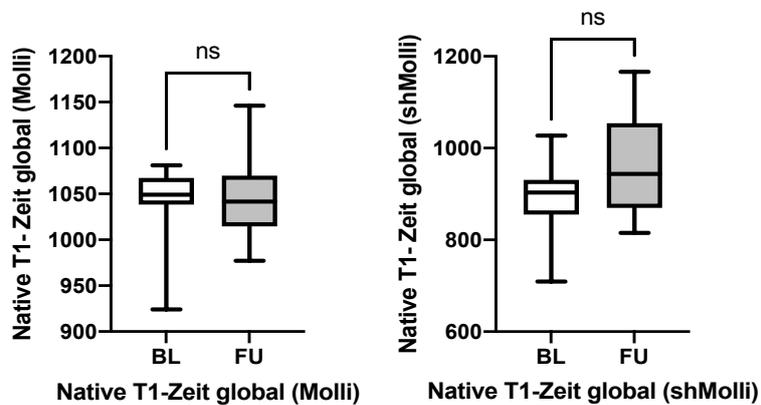


Abbildung A.4.6. Veränderung der nativen T1-Zeit global von Baseline-cMRT- zur Follow-Up-cMRT-Untersuchung. Abk.: BL = Baseline-cMRT; FU = Follow-Up-cMRT; MOLLI = Modified look-Locker Sequenz; shMolli = shortened Modified look-Locker Sequenz

Tabelle T.4.4. zeigt eine Übersicht über die Veränderung der cMRT-Ergebnisse im zeitlichen Verlauf von BL zu FU.

Tabelle T4.4. kardiale cMRT Baseline to Follow-Up-Untersuchungsdaten (n=16)

Atriale Volumina			
	Baseline	Follow-Up	p-Wert
RAVi (ml/m²)	25 (22-35)	36 (26-41)	0,01
LAVi (ml/m²)	38 (32-45)	53 (40-62)	<0,01
Rechter Ventrikel sSa			
RVEDVi (ml/m²)	53 (49-77)	81 (71-91)	<0,01
RVESVi (ml/m²)	17 (14-26)	24 (18-37)	0,02
RVSVi (ml/m²)	37 (32-47)	60 (45-64)	<0,01
RVEF (%)	66 (63-76)	69 (65-75)	0,93
Rechter Ventrikel cineRV			
RVEDVi (ml/m²)	52 (45-65)	88 (73-94)	<0,01
RVESVi (ml/m²)	17 (15-24)	24 (19-37)	<0,01
RVSVi (ml/m²)	35 (31-45)	56 (52-65)	<0,01
RVEF (%)	67 (65-69)	70 (63-76)	0,25
Linker Ventrikel			
LVEDVi (ml/m²)	57 (48-73)	96 (79-107)	<0,01
LVESVi (ml/m²)	14 (12-19)	25 (16-32)	<0,01
LVSVi (ml/m²)	47 (37-57)	73 (62-80)	<0,01
LVEF (%)	75 (67-81)	76 (70-79)	0,73
LVEDMi (g/m²)	45 (38-51)	65 (51-73)	<0,01
Native T1- Zeiten			
global (ms) (MOLLI)	1049 (1038-1067)	1042 (1015-1070)	0,85
Basis (ms) (MOLLI)	1057 (1024-1077)	1038 (1001-1062)	0,55
Center (ms) (MOLLI)	1050 (1034-1074)	1034 (1008-1070)	0,77
Apex (ms) (MOLLI)	1041 (1021-1074)	1046 (1027-1085)	0,12
Blut global (ms) (MOLLI)	1763 (1601-1827)	1703 (1538-1785)	0,27
global (ms) (shMOLLI)	894 (851-932)	944 (870-1054)	0,06
Blut global (ms) (shMOLLI)	1381 (1205-1473)	1403 (1314-1525)	0,12

4.3.4 Kohorte ohne Follow- Up

Eine Auswertung der cMRT der Lost-to-Follow-Up-Subkohorte (n=18) zur Baseline-Untersuchung, im Vergleich zur Subkohorte mit Follow-Up Untersuchung (n=16), ergab keine signifikanten Differenzen (siehe Anhang Tabelle T.4.8.).

4.3.5 Geschlechtsspezifische Betrachtung

Die genauen Ergebnisse der geschlechterspezifischen Betrachtung werden im Anhang in den Tabellen T.4.9. und T.4.10. dargestellt.

Eine geschlechterspezifische Betrachtung der Entwicklung der Herzhöhlen von der Baseline-Untersuchung zur Follow-Up-Untersuchung konnten grundsätzlich ebenfalls signifikante Ergebnisse mit gleicher Tendenz gemessen werden, allerdings mit geringerem Signifikanzniveau.

Die Vergrößerung der Herzhöhlen, der Schlagvolumina und der Muskelmasse erreichte bei den männlichen sowie weiblichen Probanden signifikante Werte bei ebenfalls nicht signifikanter Veränderung der jeweiligen Ejektionsfraktion. Abweichend zeigte sich die Entwicklung der Vorhöfe. Bei männlichen Probanden stieg das RAVi von 26 (22-33) auf 37 (25-40) ml/m² (p=0,04) an. Das LAVi stieg von 36 (31-51) auf 55 (41-63) ml/m² (p=0,04) an (siehe Anhang Tabelle T.4.9.). Bei der Untersuchung der weiblichen Probandinnen erreichte die Steigerung der atrialen Volumina kein Signifikanzniveau. Das RAVi stieg von 24 (19-40) auf 35 (26-42) ml/m² (p=0,17). Das LAVi stieg von 40 (32-45) auf 49 (40-61) ml/m² (p=0,14) (Siehe Anhang Tabelle T.4.10.).

Bei beiden Geschlechtern zeigte sich in der Volumetrie des rechten Ventrikels über die Bestimmung in der kurzen Achse (sSa) lediglich die Erhöhung des RVSVi mit statistischer Signifikanz (männlich p=<0,01, weiblich p=0,04), während die anderen Parameter lediglich eine Tendenz aufweisen (Siehe Anhang Tabellen T.4.9. + T.4.10.).

4.4 Ergebnisse Echokardiographie

Eine genaue Auflistung der Ergebnisse, inklusive der Entwicklungen zwischen Baseline-Untersuchung und Follow-Up-Untersuchung, bieten die Tabellen T.4.5. und T.4.11. im Anhang.

Zur Baseline-Untersuchung (n=34) wiesen drei Patienten eine diastolische Dysfunktion (DD) ersten Grades und zwei Patienten eine DD zweiten Grades auf (Siehe Anhang Tabelle T.4.11.). Im Probandenkollektiv (n=16), welches Baseline- sowie Follow-Up-Untersuchung erhalten hat, zeigten drei Patienten zur Baseline-Untersuchung eine diastolische Dysfunktion. Zur Folgeuntersuchung stieg die Anzahl der Patienten mit DD auf fünf. Bei zwei Patienten verschlechterte sich die DD von Grad 1 auf Grad 2, ein Patient zeigte eine stabile DD und zwei Patienten zeigten eine neu aufgetretene DD. Der Füllungsindex E/E' stieg im Median von 8 (5-10) auf 11 (8-15) (p=0,01). Die tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) stieg nicht signifikant von 26 (22-33) mm auf 28 (26-34) mm (p=0,12). Das mediane LAVi stieg signifikant von 23 (20-27) ml/m² auf 32 (28-44) ml/m² (p=0,02). Auch die rechte Vorhofregion (RA area) verzeichnete im Median einen Anstieg von 16 (13-19) auf 18 (15-23) (p=<0,01) (Siehe Tabelle T.4.5.).

Tabelle T.4.5. Ergebnisse Transthorakale Echokardiographie Entwicklung Baseline to Follow-Up

TTE Daten Baseline to Follow-Up (n=16)			
	Baseline	Follow-Up	p-Wert
RA area (cm²)	16 (13-19)	18 (15-23)	<0,01
LAVi (ml/m²)	23 (20-27)	32 (28-44)	0,02
TAPSE (mm)	26 (22-33)	28 (26-34)	0,12
LVEF (%)	64 (60-72)	64 (60-69)	0,54
E/e'	8 (5-10)	11 (8-15)	0,01
Diastolische Dysfunktion (%)			
Grad 0	13 (81)	11 (69)	---
Grad 1	2 (13)	2 (13)	---
Grad 2	1 (6)	3 (19)	---
Grad 3	0	0	---
gesamt	3 (19)	5 (31)	---
Progression Grad 1 --> 2	---	2	---
Stabile Diast. Dysfunktion	---	1	---
Neue Diast. Dysfunktion	---	2	---

4.5 Kardiale Biomarker

In der venösen Blutentnahme zu Studienbeginn lag der mediane Wert des NT-proBNP bei 215 (174-497) ng/l, was bei einem Grenzwert von 190 ng/l einer leichten Erhöhung entspricht. Zur Follow-Up-Untersuchung stieg der mediane Wert des NT-proBNP nicht signifikant auf 218 (136-367) ng/l bei einem p-Wert von 0,5. Das hochsensitive Troponin T zeigte sich mit 19 (13-28) pg/ml ebenfalls leicht erhöht zu Studienbeginn und fiel ebenfalls nicht signifikant auf 18 (11-40) pg/ml bei einem p-Wert von 0,91 (Siehe Tabelle T.4.6.).

Tabelle T.4.6. Kardiale Biomarker Entwicklung Baseline to Follow-Up

Kardiale Biomarker Baseline to Follow-Up (n=16)			
	Baseline	Follow-Up	p-Wert
NT-proBNP (ng/l)	215 (174-497)	218 (136-367)	0,5
hs-TnT	19 (13-28)	18 (11-40)	0,91

4.6 Klinischer Verlauf

4.6.1 TIPS

Die Implantation erfolgte durch erfahrene interventionelle Radiologen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Durch die Implantation konnte der mittlere portosystemische Druckgradient von einem Ausgangswert von im Mittel 21 mmHG auf 7 mmHG gesenkt werden, wodurch eine gute Funktion der Implantate bestätigt wird. Der MELD-Score betrug zum Follow-Up im Median 13 (11-14). Eine hepatische Enzephalopathie lag bei 25% (n=4) der Patienten vor. Ein sonographisch gesicherter Aszites wurde bei 44% (n=7) diagnostiziert.

Eine diuretische Therapie mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton, mit einer medianen Dosis 100 (50-100) mg, wurde bei 75% (n=12) der Patienten beibehalten. Unterstützt wurde dies in 91% (n=11) durch eine zusätzliche Gabe eines Schleifendiuretikums, wobei es sich bei 9 Patienten um Torasemid mit einer medianen Dosis von 10 (5-10) mg handelt. 12,5% (n=2) der Patienten bekamen lediglich das Schleifendiuretikum Torasemid in einer Dosis von 5 beziehungsweise 10 mg ohne eine kombinierte Gabe mit Spironolacton. Bei weiteren 12,5% (n=2) konnte im Verlauf komplett auf eine diuretische Therapie verzichtet werden.

4.6.2 Kardiale Klinik im Verlauf

Im beobachteten Zeitraum zeigte von den 16 Patienten in der Follow-Up-Studienkohorte keiner der Probanden eine kardiale Dekompensation nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 (69). Eine diastolische Dysfunktion konnte bereits zum Zeitpunkt der Baseline- Untersuchung bei 6% (n=2) Patienten nachgewiesen werden. Im Studienkollektiv des Follow-Up-Zyklus zeigten 12,5% (n=2) eine Progression einer entweder bestehenden oder neu aufgetretenen diastolischen Dysfunktion. 19% (n=3) der Patienten zeigten zum Follow-Up eine neu aufgetretene klinisch relevante Herzinsuffizienz nach subjektivem Beschwerdeempfinden im Sinne der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation, wobei zwei Patienten dem NYHA-Stadium I und ein Patient dem NYHA-Stadium II zugeordnet werden konnte. Periphere Ödeme wiesen zum Zeitpunkt der cMRT im Follow-Up-Zyklus 38% (n=6) Patienten auf.

Eine medikamentöse Unterstützung der kardialen Funktion erhielten 12,5% der Patienten zum Follow-Up. Diese Unterstützung erfolgte durch Solotherapie mit den nicht-selektiven Betablockern Carvedilol in einer Dosis von 25mg oder Propranolol in einer Dosis von 10mg.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung Ergebnisse

In dieser Studie untersuchten wir die mittelfristigen kardialen Auswirkungen nach TIPS-Implantation unter Verwendung der cMRT und kardiovaskulären Biomarkern. Unsere drei wichtigsten Erkenntnisse waren: Erstens führte die TIPS-Implantation zu einer Vergrößerung aller vier Herzkammern, zweitens war diese Zunahme der Herzkammervolumina begleitet von einer Zunahme der linksventrikulären Myokardmasse im Sinne einer exzentrischen LV-Hypertrophie und drittens zeigten sich im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Hinweise auf eine mit diesen Veränderungen einhergehende myokardiale Schädigung, bei im zeitlichen Verlauf stabiler rechts- und linksventrikuläre Funktion und stabilen Werten für kardiale Biomarker wie NT-proBNP, hs-TnT und myokardiale native T1-Zeit.

5.2 Diskussion Ergebnisse

5.2.1 Hauptergebnisse und Bewertung der Arbeitshypothese

Ziel unserer Studie war es, kardiale Veränderungen nach TIPS-Anlage, vor allem mittels cMRT, bei Patienten mit Leberzirrhose in einer prospektiven Pilotstudie zu untersuchen und mögliche prädiktive Faktoren für eine kardiale Dekompensation zu identifizieren. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse der Echokardiographie gestützt.

Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Volumina aller relevanter Herzhöhlen und zusätzlich eine signifikante Zunahme der Muskelmasse des linken Ventrikels. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, genauso wie die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, zeigte keine signifikante Veränderung innerhalb der Studienpopulation. Aufgrund drei zentraler Ergebnisse (Abbildung 5.1.) unserer Studie kann die Arbeitshypothese bestätigt werden.

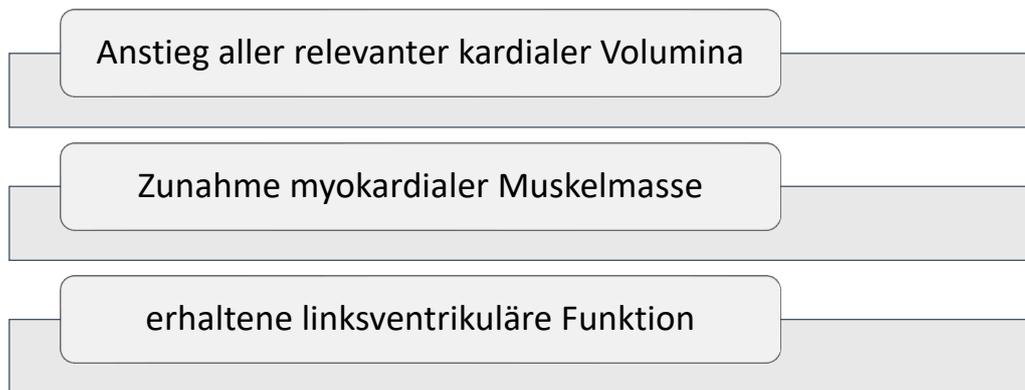


Abbildung 5.1. Hauptergebnisse

Die Ergebnisse dieser Dissertation reihen sich in eine Gruppe verschiedener Studien mit ähnlichen Ergebnissen ein. Die Entwicklungen des kardialen Systems in Bezug auf die Funktion des Herzens sowie die kardialen Volumina passen zu den Ergebnissen von Busk et al. (35) 2018 und Jansen et al. (25) 2019. Beide berichten über ein gesteigertes zentrales Blutvolumen und demzufolge erhöhte kardiale Volumina. Das zentrale Blutvolumen steigt, wie in Kapitel 1.3.3. beschrieben, als Folge einer TIPS-Implantation innerhalb weniger Wochen signifikant an. Durch die resultierende Volumenbelastung kommt es zur Vergrößerung der kardialen Volumina.

Die gesteigerte Muskelmasse schließt sich den Ergebnissen von Schannwell et al. an, die eine Erhöhung der Muskelmasse als Konsequenz aus der stärkeren Vorlast in mehreren Studien beschrieben (40, 43). Busk et al. (35) konnten 2018 im Kontrast zu den Ergebnissen dieser Arbeit keine Steigerung der myokardialen Muskelmasse nachweisen. Auch bei der Zunahme

der Muskelmasse des linken Ventrikels kann man einen ähnlichen Entstehungsmechanismus wie bei der Entwicklung der kardialen Volumina ableiten. Eine mögliche Ursache für die von Busk et al. abweichenden Ergebnisse können einerseits die verschiedenen diagnostischen Methoden sein. Auf der anderen Seite handelt es sich nach den Betrachtungen von Schannwell et al. (40, 43) eher um mittelfristige Entwicklungen, was die unterschiedliche Follow-Up-Zeit in den Fokus rückt. Da diese Veränderungen im Median nach 7 Monaten gemessen wurden, liegt die Vermutung nahe, dass es sich um mittelfristige Entwicklungen handelt. Gestützt wird diese These dadurch, dass in den vorherigen Studien mit kürzerem Follow-Up-Intervall keine muskuläre Adaption nach Anlage eines TIPS beobachtet werden konnte. Es handelt sich folglich um eine mittelfristige adaptive exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie als Folge der gesteigerten Volumenbelastung des kardialen Systems und durch das längere Follow-Up-Intervall in unserer Studie wurde die Dokumentation dieser Entwicklung der myokardialen Muskelmasse möglich. Dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten bleibt, zeigt, dass das kardiale System auf die gesteigerte Belastung durch erhöhtes zentrales Blutvolumen mit einer Adaption der Volumina und der Muskelmasse reagiert und dadurch eine Erhaltung der ventrikulären Funktion gewährleistet wird.

Die native T1-Zeit ist eine Standarduntersuchung zur Gewebescharakterisierung des Myokards bei vielen kardialen Erkrankungen, die eine Veränderung der T1-Zeit aufweisen (Siehe Kapitel 1.5.3.). In dieser Studie wurden keine signifikanten Veränderungen der nativen T1-Zeit gemessen. Lediglich die native Shorted MOLLI-Sequenz (shMOLLI) zeigte eine Tendenz, ohne ein ausreichendes Signifikanzniveau zu erreichen. Damit muss man zur Schlussfolgerung kommen, dass es durch das gesteigerte Blutvolumen mittelfristig zu keiner signifikanten Veränderung der Gewebeeigenschaften bei gesteigerter Masse kommt. Eine mögliche Hypothese dafür ist, dass die Veränderung des myokardialen Gewebes eine eher langfristige Konsequenz der erhöhten Belastung ist. Die jedoch zumindest mit Tendenz zur Signifikanz hin ermittelte T1-Zeit in der shMOLLI-Sequenz lässt vermuten, dass dennoch eine Veränderung stattfindet. Ob die fehlende Signifikanz an der geringen Studienpopulation liegt, also an der auf dieses Merkmal bezogenen zu geringer statistischer Power der Studie, oder daran, dass keine Veränderung stattfindet, kann hier nicht abschließend beurteilt werden. Weitere Studien mit einem möglichen längerem Follow-Up-Intervall oder einer größeren Studienpopulation könnten diese Hypothesen beantworten.

5.2.2 Baseline- Ergebnisse

Betrachtet man die Untersuchungsergebnisse der Baseline-Untersuchung, kann man eine genauere Vorstellung der Auswirkungen von verringertem zentralen Blutvolumen bekommen. In der Baseline-Untersuchung wurden 34 Patienten untersucht, die alle aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit portalvenöser Hypertension für eine TIPS- Implantation evaluiert wurden. Wie in Kapitel 1.3.3. beschrieben, führt dies zur Verminderung des zentralen Blutvolumens. Es kommt zu einer Verkleinerung aller relevanter Herzhöhlen und zusätzlich zu einer Reduktion des Schlagvolumens bei erhaltener Ejektionsfraktion. Die myokardiale Muskelmasse sinkt als physiologische Reaktion ebenfalls ab. Analog zu den Ergebnissen eines gesteigerten zentralen Blutvolumens bleibt die native myokardiale T1-Zeit statistisch unverändert. Dadurch muss man die oben beschriebene Tendenz der shMOLLI-Sequenz zum Follow-Up-Zeitpunkt kritisch betrachten, da man analog dazu auch hier zumindest eine Tendenz erwarten würde.

Insgesamt kann man, auf die Arbeitshypothese dieser Studie bezogen, feststellen, dass sich nicht nur die Auswirkungen eines gesteigerten zentralen Blutvolumens, sondern auch die Folgen eines reduzierten zentralen Blutvolumens zuverlässig darstellen lassen.

5.2.3 Entwicklung Patientenkollektiv

Wie in Kapitel 4.1. beschrieben, konnten 39 Patienten eingeschlossen werden, wovon 16 Patienten auch zur Follow-Up-Studienkohorte zählen. Dies kann man nur bedingt aus der Literatur ableiten, aber eine erhöhte Sterblichkeit sowie die Multimorbidität wurde bereits in Kapitel 1.2.3. beschrieben und lässt zumindest die Problematik erahnen. Das Studiendesign wirkte sich auch auf die in dieser Arbeit gestellte Hypothese aus. Durch die Wahl des mittelfristigen Follow-Up-Zeitpunktes konnten die gezeigten kardialen Entwicklungen stattfinden, was allerdings auf Kosten der Fallzahlen ging. Zusätzlich beinhaltet dieses multimorbide Patientenkollektiv viele zugewiesene Patienten aus externen Einrichtungen, wodurch die Nachverfolgung bei einem längeren Follow-Up-Intervall deutlich erschwert wird. Betrachtet man die Entwicklung des Studienkollektivs und die hohe Diskrepanz zwischen der Patientenanzahl zur Baseline- und Follow-Up-Untersuchung, muss man sich die Frage stellen, ob diese Entwicklung eine Auswirkung auf die Stichprobe hatte und wenn ja welche. Um diese Frage besser beurteilen zu können, erstellte ich Subgruppenanalysen der Patienten mit und ohne Follow-Up zum Baseline-Zeitpunkt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Patientencharakteristika oder in den Parametern der cMRT. Dadurch liegt die Schlussfolgerung nahe, dass durch die Entwicklung der Stichprobe im Verlauf der Studie keine signifikante Veränderung der Patienteneigenschaften stattfand und die Ergebnisse weiterhin als korrekt angesehen werden können. Man kann jedoch argumentieren, dass durch die

Entwicklung der Stichprobe die allgemeine statistische Power der Studie und auch dieser Arbeit herabgesetzt wurde. Deshalb ist es möglich, dass einige Merkmale nicht signifikant nachweisbar waren. Dies muss durch weitere Studien beurteilt werden. In Bezug auf die signifikanten Ergebnisse der Arbeit kann man festhalten, dass die Signifikanz sich bei einer größeren Stichprobe wahrscheinlich nicht verändert hätte und demnach die Entwicklung diese Resultate nicht beeinflusst hat.

5.2.4 Geschlechterspezifische Ergebnisse

Eine geschlechterspezifische Betrachtung der Entwicklung der Herzhöhlen von der Baseline-Untersuchung zur Follow-Up-Untersuchung konnten grundsätzlich ebenfalls signifikante Ergebnisse mit gleicher Tendenz gemessen werden, allerdings mit geringerem Signifikanzniveau. Dies führt dazu, dass viele Parameter keine vollständige Signifikanz erreichen. Man kann herausstellen, dass die Effekte bei männlichen Probanden ein höheres Signifikanzniveau erreichten. Dass eine genauere Betrachtung der Untersuchungsergebnisse nach Geschlechtern getrennt Unterschiede aufzeigen kann, berichteten Den Ruijter et al (78) 2020 in ihrer Studie. Die Veränderungen der kardialen Volumina konnten in Studien mit gemischter Population (25, 35) als auch in Studien mit lediglich weiblicher Population (40) nachgewiesen werden, was den Schluss nahelegt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern in der Adaption des kardialen Systems existiert. Der grundlegende Zusammenhang der Stichprobengröße und des erreichbaren Signifikanzniveaus lässt sich an den Ergebnissen der geschlechterspezifischen Subgruppenanalyse ableiten. Für die beiden untersuchten Geschlechter ergab sich in den meisten Parametern keine Signifikanz für die kardiale Adaption an die neuen Kreislaufbedingungen trotz der in der Gesamtheit erreichten Signifikanz. Ob die Veränderungen nur bei einem Geschlecht signifikant auftreten oder bei beiden, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden. Deshalb ist die Studie auf diesen Sachverhalt bezogen unterpower und es bietet sich hier Platz für weiterführende Studien

5.2.5 Kardiale Verläufe

Im beobachteten Zeitraum zeigte von den 16 Patienten in der Follow-Up-Studienkohorte keiner der Probanden eine kardiale Dekompensation nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 (69). Zusätzlich konnte stabile Werte bei kardialen Biomarkern gemessen werden. Ergebnisse zur kardialen Klinik im Verlauf innerhalb der Population ohne Follow-Up ist an dieser Stelle stehen nicht zur Verfügung. Der kardiale Verlauf innerhalb der Studienkohorte steht eher im Kontrast zu den im Vorfeld der Studie angenommenen Verläufen, die auf den in der Literatur zuletzt beschriebenen Prozentzahlen für kardiale

Dekompensationen beruhen (46, 47). Dies lässt vermuten, dass die Reserveleistung des Herzens in irgendeiner Form als begrenzt angesehen werden muss. Man kann dazu anmerken, dass die prozentuale Spanne der kardialen Ereignisse mit 0,8% bis 20% sehr breit gefasst ist. Über die mögliche Grenze oder eine individuell relative maximale Leistungsadaption kann an dieser Stelle aber nur spekuliert werden, da keine kardialen Dekompensationen in der Follow-Up-Studienkohorte im beobachteten Zeitraum aufgetreten sind. Als Begründung dafür kann das hohe Defizit zwischen Baseline-Untersuchungen und Follow-Up-Untersuchungen angesehen werden, da innerhalb der Follow-Up-Kohorte kardiale Dekompensationen aufgetreten sein könnten, jedoch ist diese Vermutung ebenfalls nicht sicher belegbar. Nach den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten muss die veranschlagte Zahl eher nach unten korrigiert werden. Die Erkenntnis, dass sich durch das gesteigerte zentrale Blutvolumen eine exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie ohne Gewebsveränderungen entwickelt, kann jedoch zur Beurteilung der kardialen Situation bei Patienten mit kardialer Dekompensation beitragen.

5.3 Ausblick und offene Fragen

Die Limitationen dieser Arbeit schränken ihre Aussagekraft und ihre Möglichkeiten zwar ein, zeigen gleichzeitig auch Ideen für künftige Studien auf. Die eingeschränkten Möglichkeiten der Studie aufgrund der geringen statistischen Power könnte man durch eine größer angelegte Studie ausgleichen. Zusätzlich wäre eine multizentrische Aufstellung möglich, um eventuell regionale, überregionale oder sogar wie bei Hundley et al. (63) 2010 beschriebene ethnische Unterschiede (siehe Kapitel 1.5.2.) auszuschließen und eine intensivere Patientennachverfolgung und Patientenbetreuung zu ermöglichen. Natürlich muss man dabei die Abwägung zwischen Kosten und Nutzen treffen, was die Frage aufwirft, ob so eine Studie einen entsprechenden Aufwand rechtfertigt. Bei den Ergebnissen in dieser Studie handelt es sich, wie bereits vorher beschrieben, um mittelfristige Veränderungen durch das veränderte zentrale Blutvolumen. Das Wissen über die langfristigen Auswirkungen einer TIPS-Implantation bleibt jedoch unvollständig. Auch wenn wir über die Entwicklung eines erniedrigten zentralen Blutvolumens viele Informationen sammeln konnten, bleibt offen, ob man alle Erkenntnisse auf ein gesteigertes zentrales Blutvolumen nach einer erfolgreichen TIPS-Implantation übertragen kann. Eine längere Dauer zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchung könnte hier Aufschluss geben.

In dieser Arbeit konnte keine Aussage über die Korrelation zwischen Ergebnissen der kardialen MRT und der Elektrokardiographie getroffen werden. Zukünftige Studien sollten den geringen Aufwand eines Elektrokardiogramms mit auf sich nehmen, um diese Frage beantworten zu können. Auf die Rolle und die Erkenntnisse für eine geschlechterspezifische Medizin kann in dieser Arbeit nur begrenzt eingegangen werden. Auch hier muss man zukünftige Studien mit einer größeren statistischen Power abwarten. Da sich auch die transthorakale Echokardiographie und die Labormedizin weiterentwickeln, bleibt gerade die Abstimmung dieser Untersuchungsmodalitäten, die eine besondere Rolle für die Evaluation vor einer TIPS-Anlage innehaben, hochinteressant und sollte in zukünftigen Studien weiterverfolgt werden.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung

Die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist eine wirkungsvolle Behandlungsoption bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose und portalvenöser Hypertension, wodurch sich Veränderungen für das Herz-Kreislauf-System ergeben. Die genauen Veränderungen des Herzens sind jedoch nur unvollständig erschlossen. Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) gilt als Goldstandard in der Bildgebung zur Darstellung der kardialen Volumina und Funktion. Ziel unserer Studie war es, kardiale Veränderungen nach TIPS-Anlage, vor allem mittels cMRT, bei Patienten mit Leberzirrhose in einer prospektiven Pilotstudie zu untersuchen und mögliche prädiktive Faktoren für eine kardiale Dekompensation zu identifizieren.

In dieser als Pilotprojekt prospektiv angelegten Kohortenstudie konnten 34 Patienten über einen Zeitraum von 22 Monaten eingeschlossen werden. Sie wurden in zwei Zyklen, jeweils vor der geplanten TIPS-Implantation (Baseline, BL) und nach der erfolgten TIPS-Implantation (Follow-Up, FU), mit Hilfe von cMRT, unter Verwendung der Standardverfahren MR-Volumetrie sowie T1-Mapping, sowie der transthorakalen Echokardiographie (TTE) und einer Analyse herzspezifischer Laborparameter, untersucht.

Von den ursprünglich 34 eingeschlossenen Patienten konnten 16 Patienten nach einer medianen Zeit von 224 Tagen von mittels cMRT nachuntersucht werden. Ein signifikanter Anstieg aller indizierten Herzkammervolumina wurde beobachtet (alle $P < 0,05$). Der linksventrikuläre enddiastolische Massenindex stieg signifikant von 45 (38–51) auf 65 (51–73) g/m² ($P = < 0,01$). Biventrikuläre systolische Funktion, NT-proBNP, hochsensitives Troponin T und native T1-Zeit unterschieden sich nicht signifikant von BL zu FU. Bei keinem Patienten kam es nach TIPS zu einer kardialen Dekompensation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten ohne klinisch signifikante vorherige Herzerkrankung eine erhöhte kardiale Vorlast nach TIPS zu erhöhten Volumina aller Herzkammern und zu einer exzentrischer LV-Hypertrophie führte, ohne dass es bei dieser ausgewählten Patientenpopulation zu Symptomen einer Herzinsuffizienz während des Beobachtungszeitraums kam.

6.2 Summary

The implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is an effective treatment option in patients with advanced liver cirrhosis and portal venous hypertension. Although it is known to have an impact on the cardiovascular system, the exact changes in the heart are not fully understood.

Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is considered the gold standard in imaging for displaying cardiac volumes and function.

The aim of our study was to investigate cardiac changes after TIPS placement, primarily using CMR, in patients with liver cirrhosis while also identifying possible predictive factors for cardiac decompensation.

The conducted cohort study, set up as a prospective pilot project, included 34 patients over a period of 22 months. They were examined in two cycles, before (baseline, BL) and after the TIPS implantation (follow-up, FU), with the help of a cardiac MRI. Standard MR volumetry and T1 mapping procedures, as well as transthoracic echocardiography (TTE) and an analysis of heart-specific laboratory parameters were used in the analysis.

Using CMR, out of the 34 patients originally included, 16 patients could be examined from BL to FU with a median time of 224 days. Almost all patients showed a significant increase in cardiac volumes ($p = <0.05$ in all relevant volumes). In addition, a statistically significant increase in left ventricular mass index from 45 (38–51) to 65 (51–73) g/m² could be demonstrated ($p = <0.01$). Biventricular systolic function, NT-proBNP, high-sensitivity troponin T and native T1 time were not significantly different from BL to FU. Cardiac decompensation did not occur in any patient after TIPS.

In conclusion, in this selected patient population without clinically significant prior cardiac disease, increased cardiac preload after TIPS resulted in increased volumes of all cardiac chambers and eccentric LV hypertrophy, with no cardiac impairment during follow-up.

7 Abkürzungsverzeichnis

2CH	2-Kammer-Blick
3CH	3-Kammer-Blick
4CH	4-Kammer-Blick
A	Maximum der spätdiastolischen Öffnungsbewegung des anterioren Mitralklappensegels
AHA	American Heart Association
ALAT, ALT	Alanin-Aminotransferase
ASAT, AST	Aspartat-Aminotransferase
ASH	Alkoholischen Steatohepatitis
BL	Baseline Untersuchung
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
Cine	gradientenbasierte Sequenz
CK	Kreatinkinase
CMR	cardiac magnetic resonance imaging
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
CW	Continuous-wave
DD	Diastolische Dysfunktion
E	Maximum der frühdiastolischen Öffnungsbewegung des anterioren Mitralklappensegels
EF	Ejektionsfraktion
E'	maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
E/A	linksventrikulärer Füllungsparameter
E/E'	Füllungsindex
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ECV	Extrazellulärvolumen
FU	Follow-up Untersuchung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit

LA	linker Vorhof
LAVi	auf die Körperoberfläche indiziertes linksatriales Volumen
LAX	Long axis view
LV	linker Ventrikel
LVAD	left ventricular assistant device
LVEDVi	auf die Körperoberfläche indiziertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESVi	auf die Körperoberfläche indiziertes linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVSVi	auf die Körperoberfläche indiziertes linksventrikuläres Schlagvolumen;
LVEDMi	auf die Körperoberfläche indizierte linksventrikuläre Myokardmasse
MELD	Model for End Stage Liver Disease
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MOLLI	Modified look-Locker Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nicht- alkoholische Steatohepatits
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatits
NYHA	New York Heart Association
proBNP	B-natriuretischem Peptid
PW	Pulsed-wave
RAVi	auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsatriales Volumen
ROI	Region of Interest
RV	rechter Ventrikel
RVEDVi	auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESVi	auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVSVi	auf die Körperoberfläche indiziertes rechtsventrikuläres Schlagvolumen
SAX	Short axis view
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
shMOLLI	shortened Modified look-Locker Sequenz
SSFP	steady state free precession
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

TnT	Troponin T
TTE	transthorakalen Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
ZKMP	Zirrhatische Kardiomyopathie
ZVD	Zentralvenöser Druck

8 Publikation

Dieser Arbeit liegt die Studie Radunski et al. mit mir als Koautor zugrunde. Teile der Ergebnisse wurde bereits veröffentlicht.

*Ulf K. Radunski, Johannes Kluwe, **Malte Klein**; Antonio Galante, Gunnar K. Lund, Christoph Sinning, Sebastian Bohnen, Enver Tahir, Jitka Starekova, Peter Bannas, Christian Stehning, Gerhard Adam, Ansgar W. Lohse, Stefan Blankenberg, Kai Muellerleile, Daniel Benten*

Cardiovascular magnetic resonance demonstrates structural cardiac changes following transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Sci Rep.* 2021;11(1):12719-.

9 Literaturverzeichnis

1. Miamed A. Leberzirrhose 2021 [updated 26.04.2021 12:03. Available from: [https://next.amboss.com/de/article/PS0W-2?q=leberzirrhose%20\(amboss-kapitel\)#Ze5e49df6b8cf5584e1e8457627f1b2d1](https://next.amboss.com/de/article/PS0W-2?q=leberzirrhose%20(amboss-kapitel)#Ze5e49df6b8cf5584e1e8457627f1b2d1).
2. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978;31(5):395-414.
3. Herold G. Innere Medizin, Leberzirrhose 2021.
4. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):213-28.
5. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl International.* 2013;110(6):85-91.
6. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-61.
7. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312-24.
8. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6260):263-6.
9. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, et al. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(5):611-80.
10. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019;65:37-55.
11. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5442-60.
12. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(27):4300-8.

13. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
14. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
15. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
16. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(7):1049-61.
17. Mauro E, Gadano A. What's new in portal hypertension? *Liver International*. 2020;40(S1):122-7.
18. Pillai AK, Andring B, Patel A, Trimmer C, Kalva SP. Portal hypertension: a review of portosystemic collateral pathways and endovascular interventions. *Clin Radiol*. 2015;70(10):1047-59.
19. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2015;45(1):16-26.
20. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2014;8(4):588-94.
21. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-7.
22. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363(9419):1461-8.
23. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(S1):S121-S31.
24. Stundiene I, Sarnelyte J, Norkute A, Aidietiene S, Liakina V, Masalaite L, et al. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4779-95.

25. Jansen C, Schroder A, Schueler R, Lehmann J, Praktijnjo M, Uschner FE, et al. Left Ventricular Longitudinal Contractility Predicts Acute-on-Chronic Liver Failure Development and Mortality After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Hepatology communications*. 2019;3(3):340-7.
26. Trebicka J. Does Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Differentially Improve Survival in a Subset of Cirrhotic Patients? *Semin Liver Dis*. 2018;38(1):87-96.
27. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37, 37.e1-9.
28. Herold G. *Innere Medizin, Portale Hypertension* 2021.
29. Boyer TD, Haskal ZJ. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology*. 2010;51(1):306.
30. Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41 Suppl 3:S344-51.
31. Miamed A. *Portale Hypertension 2021* [updated 26.04.2021 15:02. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/LS0wZf?q=portale%20hypertension#Ze670ac61f079b9470fc6ba2384addccc>.
32. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2007;56(6):869-75.
33. Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29(3):632-9.
34. Saugel B, Dueck R, Wagner JY. Measurement of blood pressure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):309-22.
35. Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH, Clemmesen JO, Larsen FS, Goetze JP, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics

and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;314(2):G275-g86.

36. Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):142-8.
37. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rossle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut.* 1999;44(5):743-8.
38. Wannhoff A, Hippchen T, Weiss CS, Friedrich K, Rupp C, Neumann-Haefelin C, et al. Cardiac volume overload and pulmonary hypertension in long-term follow-up of patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(9):955-65.
39. You J, Wu J, Zhang Q, Ye Y, Wang S, Huang J, et al. Differential cardiac hypertrophy and signaling pathways in pressure versus volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(3):H552-h62.
40. Schannwell CM, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer BE. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology.* 2002;97(2):73-8.
41. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation.* 1989;79(6):1226-36.
42. Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn WK, et al. Left Ventricular Diastolic Function in Normal Human Pregnancy. *Circulation.* 1999;99(4):511-7.
43. Schannwell CM, Marx R, Plehn G, Perings C, Leschke M, Strauer BE. [Can pathological left ventricular hypertrophy in arterial hypertension be distinguished from physiological hypertrophy caused by sports?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(10):263-7.
44. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(11):1028-39.
45. Wilkenshoff K. *Handbuch der Echokardiographie* Thieme; 2017.

46. Modha K, Kapoor B, Lopez R, Sands MJ, Carey W. Symptomatic Heart Failure After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement: Incidence, Outcomes, and Predictors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(4):564-71.
47. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, et al. A Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm. *Hepatology*. 2019;70(6):1928-41.
48. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med*. 2013;24(2):172-6.
49. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*. 2013;58(1):51-7.
50. Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(8):126-32, i.
51. Pozzi M, Ratti L, Guidi C, Milanese M, Mancina G. Potential therapeutic targets in cirrhotic cardiomyopathy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7(1):21-6.
52. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996;24(2):451-9.
53. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(3):177-86.
54. Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, Poli G, Guidi C, Milanese M, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51(2):179-86.
55. Timoh T, Protano MA, Wagman G, Bloom M, Vittorio TJ. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1649-53.
56. Møller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1101-8.

57. Bernardi M, Maggioli C, Dibra V, Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(1):57-66.
58. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol.* 2016;67(2):125-30.
59. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2014;11(3):177-86.
60. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut.* 2003;52(10):1511-7.
61. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves F, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30(7):1059-66.
62. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut.* 2008;57(2):268-78.
63. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2614-62.
64. K. Hergan OS. *Herz Bildgebung*: Breitenseher Publisher; 2019.
65. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):75.
66. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res.* 2016;119(2):277-99.

67. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, et al. [Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Rofo*. 2012;184(4):345-68.
68. Schuster A, Thiele H, Katus H, Werdan K, Eitel I, Zeiher AM, et al. Kompetenz und Innovation in der kardiovaskulären MRT: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Der Kardiologe*. 2021.
69. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
70. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:35.
71. Inc. CCI. cvi42 USER MANUAL 2017.
72. Bohnen A, Lund, Müllerleile. SOP Auswertung Kardio-MRT in der HCH-Studie. In: Eppendorf UH-, editor. 2016.
73. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.
74. Miamed A. Parametrische und nicht-parametrische Tests 2021 [updated 26.04.2021 19:26. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/dr0oTh?q=U%20Test#Z3b3cfd95a76a21c06043eef80190d4d3>.
75. Krousel-Wood MA, Chambers RB, Muntner P. Clinicians' guide to statistics for medical practice and research: part I. *The Ochsner journal*. 2006;6(2):68-83.

76. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(3):417-26.
77. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2879-88.
78. Den Ruijter H. Sex and Gender Matters to the Heart. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:587888-.

10 Anhang

10.1 Tabellen

Tabelle T4.7. Normwerte für kardiale Volumina und kardiale Muskelmasse in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach (76, 77)

Normwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht						
Patientenalter Geschlecht	20-29 Jahre		30-39 Jahre		40-49 Jahre	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
RVEDVi (ml/m ²)	91(68-114)	84(65-102)	88(65-111)	80(61-98)	85(62-108)	76(57-94)
RVESVi (ml/m ²)	35(21-50)	32(20-45)	33(18-47)	30(17-43)	30(16-45)	27(14-40)
RVSVi (ml/m ²)	56(40-72)	51(39-63)	55(39-71)	50(38-62)	55(39-71)	49(37-61)
RVEF (%)	61(48-74)	61(-49-73)	63(50-76)	63(51-75)	65(52-77)	65(53-77)
LVEDVi (ml/m ²)	86(68-103)	82(65-99)	83(66-101)	79(62-96)	81(64-99)	76(59-93)
LVESVi (ml/m ²)	30(19-41)	28(19-37)	29(18-39)	27(17-36)	27(17-38)	25(16-34)
LVSVi (ml/m ²)	56(44-68)	54(42-66)	55(43-67)	53(40-65)	54(42-66)	51(39-63)
LVEF (%)	65(57-74)	66(56-75)	66(57-75)	66(57-75)	66(58-75)	67(58-76)
LVEDMi (g/m ²)	76(59-93)	62(47-77)	75(59-92)	62(47-77)	75(58-91)	63(48-77)
Patientenalter Geschlecht	50-59 Jahre		60-69 Jahre		70-79 Jahre	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
RVEDVi (ml/m ²)	82(59-105)	72(53-90)	79(56-101)	68(49-86)	75(52-98)	64(45-82)
RVESVi (ml/m ²)	28(13-42)	24(11-37)	25(11-40)	21(8-34)	23(8-37)	19(6-32)
RVSVi (ml/m ²)	54(38-70)	48(36-60)	53(37-69)	46(34-58)	52(36-69)	45(33-57)
RVEF (%)	66(53-79)	67(55-79)	68(55-81)	69(57-81)	70(57-83)	71(59-83)
LVEDVi (ml/m ²)	79(62-97)	73(56-90)	77(60-95)	70(53-87)	75(58-93)	67(50-84)
LVESVi (ml/m ²)	26(15-37)	24(14-33)	25(14-36)	22(13-31)	24(13-35)	21(12-30)
LVSVi (ml/m ²)	53(41-65)	50(37-62)	52(40-64)	48(36-60)	51(39-63)	47(34-59)
LVEF (%)	67(58-76)	68(59-77)	67(58-76)	69(60-78)	68(59-77)	69(60-78)
LVEDMi (g/m ²)	74(57-91)	63(48-78)	73(57-90)	63(48-78)	73(56-89)	63(49-78)

Tabelle T.4.8. kardiale MRT Vergleich Follow- Up- Kohorte vs. Patienten ohne Follow- Up

MRT Daten Baseline Vergleich Lost-to-Follow-Up			
Atriale Volumina			
	FU (n=16)	Lost-to-Follow-Up (n=18)	p-Wert
RAVi (ml/m²)	25 (22-35)	27 (18-38)	0.99
LAVi (ml/m²)	38 (32-45)	41 (34-54)	0.8
Rechter Ventrikel sSa			
RVEDVi (ml/m²)	53 (49-77)	57 (46-66)	0.77
RVESVi (ml/m²)	17 (14-26)	15 (14-24)	0.82
RVSVi (ml/m²)	37 (32-47)	40 (32-44)	0.69
RVEF (%)	66 (63-76)	68 (62-78)	0.84
Rechter Ventrikel cineRV			
RVEDVi (ml/m²)	52 (45-65)	55 (42-62)	0.6
RVESVi (ml/m²)	17 (15-24)	18 (15-24)	0.9
RVSVi (ml/m²)	35 (31-45)	36 (32-43)	0.96
RVEF (%)	67 (65-69)	67 (61-74)	0.83
Linker Ventrikel			
LVEDVi (ml/m²)	57 (48-73)	61 (56-72)	0.57
LVESVi (ml/m²)	14 (12-19)	17 (13-19)	0.48
LVSVi (ml/m²)	47 (37-57)	43 (42-56)	0.9
LVEF (%)	75 (67-81)	75 (71-77)	0.6
LVEDMi (g/m²)	45 (38-51)	55 (41-70)	0.16
Native T1- Zeiten			
global (ms) (MOLLI)	1049 (1038-1067)	1049 (1033-1063)	0.9
Basis (ms) (MOLLI)	1057 (1024-1077)	1047 (1019-1065)	0.61
Center (ms) (MOLLI)	1050 (1034-1074)	1047 (1031-1067)	0.99
Apex (ms) (MOLLI)	1041 (1021-1074)	1045 (1014-1068)	0.88
Blut global (ms) (MOLLI)	1763 (1601-1827)	1719 (1641-1854)	0.72
global (ms) (shMOLLI)	894 (851-932)	897 (876-920)	0.85
Blut global (ms) (shMOLLI)	1381 (1205-1473)	1394 (1309-1456)	0.4

Tabelle T.4.9. kardiale MRT Baseline to Follow- Up- Untersuchungsdaten, männliche Probanden

MRT Daten Baseline to Follow-Up ♂ (n=8)			
Atriale Volumina			
	Baseline	Follow-Up	p-Wert
RAVi (ml/m²)	26 (22-33)	37 (25-40)	0.04
LAVi (ml/m²)	36 (31-51)	55 (41-63)	0.04
Rechter Ventrikel sSa			
RVEDVi (ml/m²)	56 (43-76)	84 (77-89)	0.06
RVESVi (ml/m²)	14 (10-25)	24 (19-37)	0.06
RVSVi (ml/m²)	40 (28-47)	60 (59-64)	<0.01
RVEF (%)	67 (58-81)	73 (63-77)	0.95
Rechter Ventrikel cineRV			
RVEDVi (ml/m²)	55 (44-70)	90 (84-94)	<0.01
RVESVi (ml/m²)	17 (15-27)	24 (20-36)	0.03
RVSVi (ml/m²)	37 (30-46)	63 (58-69)	<0.01
RVEF (%)	66 (65-68)	72 (64-78)	0.14
Linker Ventrikel			
LVEDVi (ml/m²)	55 (45-81)	101 (89-107)	<0.01
LVESVi (ml/m²)	13 (8-24)	26 (19-29)	0.01
LVSVi (ml/m²)	45 (34-56)	73 (66-81)	<0.01
LVEF (%)	74 (67-86)	75 (71-80)	0.83
LVEDMi (g/m²)	46 (38-50)	66 (54-72)	<0.01

Tabelle T.4.10. kardiale MRT Baseline to Follow- Up- Untersuchungsdaten, weibliche Probanden

MRT Daten Baseline to Follow-Up ♀ (n=8)			
Atriale Volumina			
	Baseline	Follow-Up	p-Wert
RAVi (ml/m²)	24 (19-40)	35 (26-42)	0.17
LAVi (ml/m²)	40 (32-45)	49 (40-61)	0.14
Rechter Ventrikel sSa			
RVEDVi (ml/m²)	52 (49-77)	73 (60-103)	0.06
RVESVi (ml/m²)	19 (15-29)	22 (17-37)	0.1
RVSVi (ml/m²)	34 (32-49)	48 (38-70)	0.04
RVEF (%)	66 (63-71)	68 (65-72)	0.95
Rechter Ventrikel cineRV			
RVEDVi (ml/m²)	52 (45-64)	74 (66-95)	<0.01
RVESVi (ml/m²)	17 (15-24)	23 (19-38)	0.01
RVSVi (ml/m²)	35 (32-44)	52 (49-55)	<0.01
RVEF (%)	67 (58-70)	68 (60-74)	0.65
Linker Ventrikel			
LVEDVi (ml/m²)	57 (53-73)	88 (71-107)	<0.01
LVESVi (ml/m²)	15 (12-19)	22 (14-34)	0.01
LVSVi (ml/m²)	47 (37-58)	68 (54-79)	<0.01
LVEF (%)	77 (67-81)	77 (70-79)	0.78
LVEDMi (g/m²)	44 (39-60)	66 (49-84)	0.01

Tabelle T.4.11. Ergebnisse Transthorakale Echographie Baseline

TTE Daten Baseline (n=34)	
RA area (cm²)	16 (14-21)
LAVi (ml/m²)	27 (23-37)
TAPSE (mm)	25 (21-31)
LVEF (%)	65 (62-70)
E/é	8 (6-10)
Diastolic dysfunction (%)	
grade 0	29 (85)
grade 1	3 (9)
grade 2	2 (6)
grade 3	0

10.2 Formulare

10.2.1 Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der „CITRUS-Studie“ (Substudie der „Klinischen Kohortenstudie“)

Ansprechpartner:

Dr. Ulf K. Radunski

Tel.: 015222817232

Fax: 040/7410-51660

Email: u.radunski@uke.de

Stammdaten des Probanden:

Name:.....

Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Anschrift:.....

.....

Zunächst möchten wir Ihnen den Zusammenhang zwischen der **CITRUS-Studie** und der „**Klinischen Kohortenstudie**“ erklären. Die **CITRUS-Studie** ist eine Substudie der „**Klinischen Kohortenstudie**“ der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg. Ziel der „**Klinischen Kohortenstudie**“ ist der Aufbau einer Biobank mit Gewinnung von biologischem Material aus verschiedenen Patientengruppen mit vorhandener oder potentieller Herz-Kreislauf-erkrankung. Die Teilnahme beinhaltet eine einmalige Erhebung von Gesundheitszustand und Lebensqualität mit Hilfe eines Fragebogens, eine venöse Blutentnahme sowie die Abgabe einer Urinprobe. Sie können an beiden Studien teilnehmen, können aber auch allein an der **CITRUS-Studie** teilnehmen. Hintergrund und Inhalt der **CITRUS-Studie** sind in der Patientenaufklärung detailliert beschrieben.

Datenschutzerklärung:

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmung.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern im UKE bzw. Universitären Herzzentrum Hamburg aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter nur von diesem ausdrücklich dazu autorisierte Personen im UKE bzw. Universitären Herzzentrum Hamburg. Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert². Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Sie werden über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie informiert im Rahmen der ambulanten Betreuung in der Ambulanz für portalen Hypertonus und TIPS des UKE.

Wenn sich bei den Untersuchungen der Studienteilnehmer klinisch relevante Zufallsbefunde³ ohne Bezug zum Gegenstand des Forschungsvorhabens ergeben, wird der Studienteilnehmer davon in Kenntnis gesetzt und ihm Unterstützung bei der diagnostischen Abklärung angeboten. Wer über Zufallsbefunde nicht informiert werden möchte, kann an dieser Studie gleichwohl teilnehmen.

Bitte geben Sie an dieser Stelle an, ob Sie über zufällig entdeckte pathologische Befunde informiert werden möchten:

Ja

Nein

Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bereits erhobenen Daten gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt. Eine Löschung bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich. Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden.

¹ Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

² Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)

³ Von einem Zufallsbefund spricht man in der Medizin, wenn bei einer Untersuchung neben der eigentlichen Befundung etwas zutage kommt, was mit der aktuellen Studie bzw. der Erkrankung, die der Grund für die Untersuchung war, nichts zu tun hat und zusätzlich auffällt.

Einwilligung des Patienten:

Hiermit erkläre ich, dass ich mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, die Tragweite und die Risiken der Teilnahme an der „**CITRUS-Studie**“ als Substudie der „**Klinischen Kohortenstudie**“ informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit der Ärztin/dem Arzt zu klären. Ich habe insbesondere die mir vorgelegene Patienteninformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich habe mich aus freien Stücken und im Vollbesitz meiner geistige Kräfte ohne jeglichen sozialen, finanziellen, psychologischen oder sonstigen Druck von außen zur Teilnahme entschieden. Ich kann meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer weiteren Verarbeitung meiner Proben und Daten jederzeit widersprechen.

Hamburg, _____

Datum

Unterschrift Teilnehmer/in

Bestätigung der aufklärenden Ärztin/ des aufklärenden Arztes

Die Patientin/der Patient wurde von mir über das Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme an der „**CITRUS-Studie**“ als Substudie der „**Klinischen Kohortenstudie**“ in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt.

Ihre/seine Fragen habe ich zu ihrer/seiner Zufriedenheit beantwortet. Die Patientin/der Patient hat sich ohne jeglichen sozialen, finanziellen, psychologischen oder sonstigen Druck von außen die Einwilligung in die Teilnahme erklärt.

Hamburg, _____

Datum

Unterschrift Ärztin/Arzt

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit sowohl fachlich als auch zwischenmenschlich unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Kai Müllerleile, für die Möglichkeit meine Doktorarbeit anfertigen zu können und die freundliche Überlassung des Themas.

Auch danke ich Herrn PD Dr. med. Ulf Radunski für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung, die im Rahmen dieses Themas sehr wichtig waren. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Meinen Eltern, Elsbeth und Louis Tiedemann, möchte ich ganz besonders danken für die menschliche und finanzielle Rückendeckung während meines gesamten Studiums, wodurch diese Arbeit erst möglich wurde.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Frau Nora Klein danken, die in der gesamten Zeit mit all ihrer Zuversicht und Geduld an meiner Seite stand und immer an mich geglaubt hat.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Verwandten, Freunden und Studienkollegen, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder aufgeheitert haben. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum und -ort	24.07.1987 Heide
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

07/1998 – 06/2007	Werner-Heisenberg-Gymnasium Heide Abitur Juni 2007
-------------------	---

Wehrdienst

10/2007 – 12/2007	Grundausbildung Sachsen-Anhalt-Kaserne Weißenfels
01/2008 – 06/2008	Sanitätsdienst Stapelholmer Kaserne Seeth

Berufsausbildung und -tätigkeit

09/2008 – 09/2011	Ausbildung Medizinisch- technischer Radiologieassistent
10/2011 – 02/2015	Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
03/2021 – 12/2021	doctari Med ANÜ GmbH Corona Impfzentrum Hamburg
10/2021 – dato	Asklepios Klinikum Altona Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie

Studium

10/2014 – 12/2020	Studium der Humanmedizin Universität Hamburg
03/2017	1. Staatsexamen
10/2019	2. Staatsexamen
11/2020	3. Staatsexamen

Famulaturen

09/2016	Chirurgie WKK Brunsbüttel
08/2017-09/2017	Kardiologie Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
09/2018	Anästhesie Asklepios Klinik Altona
03/2019-04/2019	Hausärztezentrum Lokstedt

Praktisches Jahr

11/2019 – 03/2020	Innere Medizin, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
03/2020 – 06/2020	Anästhesie, Asklepios Klinik Altona
06/2020 – 10/2020	Chirurgie und Herzchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf

Dissertation & Studienarbeit

08/2017 – 06/2023	Thema: Kardiovaskuläres MRT zur Beurteilung kardialer Funktion und Volumina vor und nach Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts bei Patienten mit Leberzirrhose Betreuer: PD Dr. med. Ulf Konrad Radunski Doktorvater: Prof. Dr. med. Kai Müllerleile
02/2019 - 04/2019	Studienarbeit Thema: Stellenwert der nicht-invasiven Ischämiediagnostik bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit

Publikationen

2021	Ulf K. Radunski, Johannes Kluwe, Malte Klein et al.; Cardiovascular magnetic resonance demonstrates structural cardiac changes following transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Sci Rep. 2021;11(1):12719-.
------	--

Sonstige fachspezifische Tätigkeiten

03/2016 – 12/2020	Studentische Sitzwache am Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
-------------------	---

Zusatzqualifikationen

12/2013	Teilnahme Radiological Society of North America (RSNA) Annual Meeting
05/2016	Stipendiat Hellste Köpfe der Radiologie inkl. Teilnahme am Deutschen Röntgenkongress
05/2018	Stipendiat Hellste Köpfe der Radiologie inkl. Teilnahme am Deutschen Röntgenkongress
01/2019	Mitgliedschaft Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
01/2019	Studentischer Gastzugang Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
05/2019	Mitgliedschaft Young DGK
05/2021	Aktualisierung Fachkunde Strahlenschutz nach Röntgenverordnung §18a und Strahlenschutzverordnung §30
01/2022	Mitgliedschaft DGAI
02/2022	DEGUM GK1 Zertifikat

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: