UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. Ansgar W. Lohse

Kardiale Veränderungen bei Personen mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie: Eine Autopsiestudie

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

vorgelegt von
Anika Jasmin Heuer
aus Buchholz in der Nordheide

Hamburg 2014

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.11.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Stefan Lüth

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Sven Anders

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. Monika Patten-Hamel

Meinen Eltern Evelin und Hans-Jürgen

und meinem Bruder Julian gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Leberzirrhose 1
1.1.1 Epidemiologie 1
1.1.2 Ätiologie 1
1.1.3 Klinische Symptome und Diagnostik 4
1.1.4 Komplikationen und Prognose 5
1.1.5 Therapie 5
1.2 Zirrhotische Kardiomyopathie 6
1.2.1 Historie und wissenschaftliche Entwicklung 6
1.2.2 Epidemiologie 7
1.2.3 Ätiologie und Pathogenese 7
1.2.4 Klinische Symptome und Diagnostik 11
1.2.5 Strukturelle Veränderungen des Herzens 13
1.2.6 Komplikationen und Prognose 14
1.2.7 Therapie 15
1.3 Zielsetzung und Fragestellung 16
2 Methoden 17
2.1 Material 17
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien 17
2.3 Datenerhebung 19
2.4 Besonderheiten bei der Datenerhebung und Datenanalyse 20
2.5 Einteilung in die Gruppen 23
2.6 Statistische Methoden 24
3 Ergebnisse 25
3.1 Demographische Charakteristik bei Sektion: Geschlecht, Alter, BMI 25
3.2 Kardiale Variablen: Prävalenzen und Einfluss der Leberzirrhose-Ätiologie 26
3.2.1 Herzgewicht und kritisches Herzgewicht 26
3.2.2 Hypertrophie und Dilatation 29
3.2.3 Koronarsklerose 32
3.2.4 Weitere kardiale Variablen 34
3.3 Multivariate Analyse: Einfluss von Alter, BMI, Geschlecht 35
3.3.1 Einfluss des Alters 35

3.3.2 Einfluss des BMI 37
3.3.3 Einfluss des Geschlechts 38
3.4 Todesursachen: Prävalenzen und Einfluss der Leberzirrhose-Ätiologie 40
3.4.1 Feststellung der Todesursachen und Verteilung der Prävalenzen 40
3.4.2 Bedeutung der Ätiologie der Leberzirrhose für die Todesursachen 42
3.4.3 Prädiktive Faktoren 43
3.4.4 Multivariate Analyse: Einfluss von Alter, BMI, Geschlecht 44
4 Diskussion 45
4.1 Ätiologie der Leberzirrhose 45
4.2 Kardiale Variablen 46
4.2.1 Herzgewicht und kritisches Herzgewicht 46
4.2.2 Hypertrophie und Dilatation 48
4.2.3 Koronarsklerose 53
4.2.4 Weitere kardiale Variablen 55
4.3 Unterschiede hinsichtlich der demographischen Gruppen-Charakteristik und deren Bedeutung als Einflussfaktor 56
4.4 Todesursachen 57
4.5 Prädiktive Faktoren 59
4.6 Fehlerdiskussion 60
5 Zusammenfassung 61
6 Abkürzungsverzeichnis 62
7 Literaturverzeichnis 63
8 Danksagung 76
9 Lebenslauf 77
10 Eidesstattliche Versicherung 78

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose stellt das finale Stadium verschiedenster chronischer Lebererkrankungen dar. Charakteristisch sind die Zerstörung der Organstruktur durch die Entstehung bindegewebiger Septen und Regeneratknoten (Kumar et al. 2003, Garcia-Tsao 2011).

Je nach Größe der Regeneratknoten spricht man von einer mikronodulären (Ø < 3mm), makronodulären (Ø > 3mm) oder gemischtknotigen Leberzirrhose. Einen sicheren Rückschluss auf die Ätiologie der Leberzirrhose erlauben die verschiedenen Formen jedoch nicht (Anthony et al. 1978, Rubin et al. 2005, Garcia-Tsao 2011).

1.1.1 Epidemiologie

Die Zahl der Personen mit einer Lebererkrankung beläuft sich in Deutschland auf über drei Millionen, die Prävalenz der Leberzirrhose wird auf 0,7-1% geschätzt (Siegmund-Schultze 2012). In der westlichen Welt gehört die Leberzirrhose zu den zehn führenden Todesursachen (Kumar et al. 2003). Etwa 25.000 Personen sterben deutschlandweit jedes Jahr den Folgen der Leberzirrhose, wobei die Mortalität bei Männern mit Leberzirrhose doppelt so hoch ist, wie die erkrankter Frauen (Kuntz et al. 2008).

1.1.2 Ätiologie

Eine Leberzirrhose kann durch zahlreiche Faktoren – sowohl einzeln als auch in Kombination – verursacht werden, wobei die Einwirkungen von Alkohol, Pharmazeutika und chemischen Agentien hierbei ebenso eine Rolle spielen, wie infektiöse Erkrankungen (chronische Virushepatitis B und C), Autoimmunerkrankungen (Autoimmunhepatitis, primär Sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Leberzirrhose), venöse Stauung und metabolische Erkrankungen (Nicht alkoholische Steatohepatitis, Morbus Wilson, Hämochromatose) (Kuntz et al. 2008). Die Ursachen der Leberzirrhose weisen in ihrer Häufigkeit regionale Unterschiede auf (Garcia-Tsao 2011). In der westlichen Welt stellt Alkoholkonsum mit 60 – 70% die Hauptursache einer Leberzirrhose dar, während virale Hepatitiden 10% der Leberzirrhosen verursachen, biliäre Erkrankungen 5 – 10% und Hämochromatose 5% (Kumar et al. 2003).

Alkoholtoxische Leberzirrhose

Alkoholmissbrauch ist die häufigste Ursache für Lebererkrankungen in den westlichen Nationen. In den USA sind 25 – 35% der hospitalisierten Patienten von Alkoholmissbrauch betroffen, was die klinische Relevanz verdeutlicht (Kumar et al. 2003). Chronischer Alkoholmissbrauch verursacht zunächst eine Fettleber mit akkumulierten Lipiden in den Hepatozyten, die in eine alkoholische Steatohepatitis mit nachfolgender Fibrose übergehen kann. Das finale irreversible Stadium der alkoholischen Leberkrankheit ist die alkoholtoxische Leberzirrhose (Kumar et al. 2003). Etwa 15 – 30% der Personen mit erhöhtem Alkoholkonsum entwickeln mit der Zeit eine Leberzirrhose (Teli et al. 1995, Rubin et al. 2005, O'Shea et al. 2010).

Leberzirrhose bei nicht-alkoholischer Steatohepatitis

Risikofaktoren für die Entwicklung einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) sind Übergewicht (Wanless und Lentz 1990), Diabetes mellitus Typ II bzw. Glucoseintoleranz (Falchuk et al. 1980, James und Day 1999) und Hyperlipidämie (James und Day 1999), sodass eine NASH auch als eine hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen wird (Jung et al. 2014). Die Abgrenzung einer NASH von einer alkoholischen Lebererkrankung ist bei adipösen Personen mit Alkoholkonsum erschwert (Hashimoto et al. 2014), da das Krankheitsbild der NASH bzgl. seiner Histologie dem der alkoholischen Steatohepatitis gleicht (Kuntz et al. 2008). Die Diagnose basiert daher neben histologischen Kennzeichen auf einem Ausschluss von vermehrtem Alkoholkonsum sowie anderen Lebererkrankungen (Hashimoto et al. 2014). Zunächst besteht eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), die später in eine NASH übergehen kann, wobei die Pathogenese noch weitgehend unklar ist und Trigger wie z.B. oxidativer Stress diskutiert werden (Tariq et al. 2014). Es existieren unterschiedliche Angaben zur Prävalenz. In den USA wird sie auf 1,2 – 9% geschätzt (Kuntz et al. 2008), eine Autopsiestudie in Griechenland ergab bei 40% der Personen histologische Kennzeichen einer NASH (Zois et al. 2010). Andere Quellen berichten, dass etwa ein Drittel der Bevölkerung von einer NAFLD betroffen ist (McPherson et al. 2014), wobei eine NASH hier nur eine Subgruppe darstellt. Des Weiteren sind insbesondere Frauen mittleren Alters eine Risikogruppe (Leuschner 2003, Kuntz et al. 2008). Insgesamt schätzt man, dass etwa 30% der Patienten mit NASH innerhalb von 5 Jahren eine Leberzirrhose entwickeln (Kuntz et al. 2008).

Leberzirrhose bei viraler Hepatitis

Bei einer Infektion mit dem Hepatitis C Virus (HCV) entwickeln etwa 80% der Patienten eine chronische Hepatitis, die in 20 – 30% der Fälle in eine Leberzirrhose übergeht (Rubin et al. 2005, Fauci et al. 2008). Infektionen mit dem Hepatitis B Virus (HBV) zeigen im Erwachsenenalter in nur 10% der Fälle einen chronischen Verlauf (Ganem und Prince 2004), aber auch hier folgt in ca. 20% der Fälle eine Leberzirrhose (Fauci et al. 2008). Im Kindesalter liegt der Anteil chronischer Verläufe mit bis zu 90% deutlich höher (Ganem und Prince 2004). Intravenöser Drogenmissbrauch ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Infektion mit HCV oder HBV (Garfein et al. 1996, Burt et al. 2007). Von einer chronischen HBV- bzw. HCV-Infektion sind europaweit etwa vierzehn bzw. neun Millionen Menschen betroffen (Hatzakis et al. 2011). Aktuell liegen die Zahlen der in Deutschland jährlich neu gemeldeten Fälle bei über 600 bzgl. HBV und über 4000 bzgl. HCV (Robert Koch Institut 2012).

Kardiale Leberzirrhose

Unter einer kardialen Leberzirrhose versteht man eine Form der Leberzirrhose, die auf dem Boden einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz und einem daraus resultierenden Blutstau der Leber entsteht. Dies verursacht bei langer Persistenz eine Ischämie mit Nekrose der Hepatozyten und anschließender Fibrose bis hin zur Leberzirrhose (Fauci et al. 2008, Weisberg und Jacobson 2011). Diese Form der Ätiologie ist aufgrund der heutzutage optimierten Versorgung von herzinsuffizienten Patienten seltener geworden (Fauci et al. 2008).

Kryptogene Leberzirrhose

Als kryptogene Leberzirrhose gelten Leberzirrhosen, deren Ursache nicht eruiert werden kann. Der Anteil kryptogener Leberzirrhosen im klinischen Alltag ist mit unter 10% als gering einzustufen (Kuntz et al. 2008), zumal ein erheblicher Teil der Fälle nachträglich anderen Leberzirrhoseformen zugeordnet werden (Caldwell et al. 1999). Insbesondere seit eine NASH bei adipösen Patienten mit Diabetes als Ursache einer Leberzirrhose identifiziert wurde, wird die Diagnose einer kryptogenen Leberzirrhose nur noch selten gestellt (Schuppan und Afdhal 2008).

1.1.3 Klinische Symptome und Diagnostik

Zur unspezifischen Allgemeinsymptomatik einer kompensierten Leberzirrhose zählen Müdigkeit, Schlafstörungen und ein Verlust der Libido (Garcia-Tsao 2011). Charakteristisch aber unspezifisch sind die Leberhautzeichen wie z.B. Spider naevi (Li et al.1999) und Palmarerythem (Serrao et al. 2007). Bei Männern kommt es zum Verlust der Sekundärbehaarung, Hodenatrophie und Gynäkomastie (Garcia-Tsao 2011). Das fortgeschrittene Stadium der Leberzirrhose manifestiert sich mit den Symptomen der portalen Hypertension (Kapitel 1.1.4) sowie Ikterus, Enzephalopathie und Blutungsneigung als Zeichen der Organinsuffizienz (Garcia-Tsao 2011). Als Spätfolge kann sich ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln (Samer und Hyman 2007). Als diagnostische Methoden zur Feststellung einer Leberzirrhose gelten u.a. verschiedene Laborparameter und die Sonographie (Garcia-Tsao 2011). Zu den charakteristischen laborchemischen Veränderungen zählen neben den Child-Pugh-Kriterien (Tab. 1.1) eine Thrombozytopenie und ein Thrombopoetinmangel (Martin III et al. 1997, Goulis et al. 1999). Sonographisch stellt sich die Oberfläche der Leber wellig und unregelmäßig dar, wobei Regeneratknoten festgestellt werden können (Simonovsky 1999). Goldstandard für die Diagnose ist die Biopsie (Garcia-Tsao 2011). Die transiente Elastographie (FibroScan) stellt eine nichtinvasive Methode zur Beurteilung des bindegewebigen Umbaus dar (Foucher et al. 2006).

Die Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose erfolgt nach den sog. Child-Pugh-Kriterien (Murray und Carithers 2003). Zusätzlich existiert seit einigen Jahren der MELD-Score (**m**odel for **e**nd-stage **l**iver **d**isease), der zur Abschätzung der Dreimonatsmortalität im Hinblick auf die Dringlichkeit einer Lebertransplantation herangezogen wird. In die Berechnung fließen Kreatinin, Bilirubin und die International Normalized Ratio ein (Wiesner et al. 2003).

Child-Pugh-Kriterien	**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
International Normalized Ratio	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Aszites (Sonographie)	kein	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	keine	I – II	III – IV
Child-Stadium	**Punktzahl**	**Schweregrad**	
Child A	5 – 6	Leichte Leberzirrhose	
Child B	7 – 9	Mittelschwere Leberzirrhose	
Child C	10 – 15	Schwere Leberzirrhose	

Tabelle 1.1: Child-Pugh-Kriterien zur Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose (Murray und Carithers, 2005).
[dl = Deziliter; g = Gramm; mg = Miligramm]

1.1.4 Komplikationen und Prognose

Die Komplikationen der Leberzirrhose resultieren sowohl aus der insuffizienten Organfunktion als auch dem Auftreten einer portalen Hypertension mit Erhöhung des hepatovenösen Druckgradienten auf Werte >5 mmHg (Fauci et al. 2008). Bei Werten >10-12mmHg entstehen porto-systemische Kollateralkreisläufe wie z.B. Ösophagusvarizen, die rupturieren und einen hämmorhagischen Schock verursachen können (Garcia-Tsao 2011). Abhängig vom Child-Stadium der Leberzirrhose beträgt die Prävalenz von Ösophagusvarizen 40 – 85% (Garcia-Tsao 2011), im Falle einer Blutung liegt die Mortalität bei 15 – 20% (Garcia-Tsao et al. 2009). Ein Aszites als Folge der portalen Hypertension begünstigt das Auftreten einer spontanen bakteriellen Peritonitis, die auch bei frühzeitiger Diagnosestellung und sofortiger Therapie mit Antibiotika eine Letalität von 10 – 20% hat (Garcia-Tsao et al. 2009). Bei portaler Hypertension kann begleitend eine pulmonale Hypertonie bestehen, was die Prognose ungünstig beeinflusst (Ramsay 2010, Garcia-Tsao 2011). Als Folge der unzureichenden Organfunktion kann sich eine hepatische Enzephalopathie entwickeln, da neurotoxische Stoffe wie z.B. Ammoniak im Blut verbleiben. Es besteht die Gefahr eines lebensbedrohlichen Leberausfallkomas (Garcia-Tsao et al. 2009). Insgesamt hängt die Prognose einer Leberzirrhose vom Stadium der Erkrankung ab. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 90%, wobei die Wahrscheinlichkeit des Übergangs in ein dekompensiertes Stadium innerhalb dieser Zeitspanne bei 50% liegt. Patienten mit sehr fortgeschrittener Leberzirrhose (Child C) weisen eine Mortalitätsrate von bis zu 57% pro Jahr auf (Garcia-Tsao 2011).

1.1.5 Therapie

Die Eliminierung krankheitsursächlicher Einflüsse kann evtl. noch die Remission einer Fibrose bewirken, die Leberzirrhose ist hingegen ein irreversibles Krankheitsbild (Zakim und Boyer 2003, Fauci et al. 2008). Die Therapie beinhaltet daher die absolute Alkohol- und Nikotinkarenz sowie die Vermeidung potentiell lebertoxischer Medikamente (Metha und Rothstein 2009). Ein regelmäßiges Screening ist Voraussetzung für die frühzeitige Erkennung und Therapie möglicher Komplikationen wie beispielsweise eines hepatozellulären Karzinoms. Eine Lebertransplantation stellt derzeit die einzige kurative Therapie der Leberzirrhose dar (Murray und Carithers 2005, Metha und Rothstein 2009).

1.2 Zirrhotische Kardiomyopathie

Unter einer zirrhotischen Kardiomyopathie versteht man eine kardiale Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose, die durch eine herabgesetzte kontraktile Reagibilität unter kardialem Stress und/oder durch eine diastolische Dysfunktion und elektrophysiologische Veränderungen des Myokards gekennzeichnet ist, ohne dass eine andere bekannte Herzerkrankung vorliegt (Møller und Henriksen 2010).

Allgemein bezeichnet der Begriff „Kardiomyopathie“ eine krankhafte Veränderung des Herzmuskels, die zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Herzaktivität führt. Des Weiteren wird zwischen einer dilatativen, einer hypertrophen und einer restriktiven Kardiomyopathie unterschieden (WHO/ISF Task Force 1980).

1.2.1 Historie und wissenschaftliche Entwicklung

Bereits 1953 wurden u.a. ein erhöhtes Herzzeitvolumen und ein verringerter peripherer Gefäßwiderstand bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose beschrieben (Kowalski und Abelmann 1953). Die Rolle der kardialen Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose wurde in der Vergangenheit eher einer alkoholischen Kardiotoxizität in Verbindung gebracht (Regan et al. 1969). So bezeichnete man kardiale Veränderungen (mit erhöhter Myokardmasse, einer Ventrikeldilatation und verschmälerten Herzwänden) bei Leberzirrhose lange Zeit als alkoholische Kardiomyopathie. Es wurde hierbei eine asymptomatische Form mit diastolischer von einer symptomatischen Form mit systolischer kardialer Dysfunktion unterschieden (Piano 2002).

Ende der 80er Jahre erfolgte die erste Beschreibung kardialer Veränderungen bei Patienten mit nicht-alkoholischer Leberzirrhose (Lee 1989). Eine belastungsinduzierte linksventrikuläre Dysfuntion konnte anschließend sowohl in Patienten mit alkoholtoxischer- als auch in Patienten mit nicht-alkoholischer Leberzirrhose gezeigt werden (Grose et al. 1995). Seither wurde in verschiedenen Arbeiten im Tiermodell und bei Patienten mit nicht-alkoholischer Leberzirrhose ein vermehrtes Auftreten kardialer Anomalitäten beschrieben (Ma und Lee 1996, Wong 2009, Møller und Henriksen 2010). Innerhalb der letzten Jahre etablierte sich daher der Begriff der zirrhotischen Kardiomyopathie, obwohl eine scharfe Abgrenzung zur alkoholischen Kardiomyopathie nach wie vor schwierig ist (Wong 2009).

1.2.2 Epidemiologie

Die exakte Prävalenz der zirrhotischen Kardiomyopathie ist unbekannt. Ein Problem bei der Abschätzung der Häufigkeit besteht darin, dass die Erkrankung oft in klinisch latenter Form vorliegt und erst unter dem Einfluss von Stress manifest wird (Baik et al. 2007). Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A zeigen üblicherweise noch keine signifikanten kardiovaskulären Veränderungen gegenüber lebergesunden Personen (Firlinger et al. 2006), während bei einem Großteil der Patienten, die ein Child-Pugh Stadium B oder C erreicht haben, klinische Kennzeichen der zirrhotischen Kardiomyopathie (Kapitel 1.2.4) zu beobachten sind (Henriksen et al. 2003, Baik et al. 2007). Gewisse Aspekte diastolischer Dysfunktion sind darüber hinaus vermutlich bei allen Patienten präsent, die eine Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium mit Aszites und peripheren Ödemen aufweisen (Baik et al. 2007).

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die zirrhotische Kardiomyopathie entsteht durch eine Kombination von hormonellen, nervalen und hämodynamischen Veränderungen (Møller und Henriksen 2008) und kann bei einer Leberzirrhose jedweder Ätiologie beobachtet werden (Gaskari et al. 2006). Eine genetische Prädisposition ist nicht bekannt (Baik et al. 2007).

Pathophysiologie der systolischen Dysfunktion und elektrophysiologischen Anomalitäten

Bislang konnten im Tiermodell komplexe molekulare Veränderungen der Kardiozyten als Ursache der verminderten kardialen Kontraktilität im Rahmen einer Leberzirrhose gezeigt werden. Katecholamin-stimulierte ß-adrenerge Rezeptoren stellen den Anfangspunkt der Signalkaskade für die Kardiozytenkontraktion dar (Ma et al. 1996). Aufgrund einer Veränderung des Verhältnisses von Cholesteol zu Phospholipiden ist die Membranfluidität bei Leberzirrhose herabgesetzt, was die Funktion der Transmembranproteine, z.B. die ligandengesteuerte Bindung der ß-adrenergen Rezeptoren an stimulatorische G-Proteine, beeinträchtigt (Ma et al. 1997). Zudem ist die Synthese inhibitorischer Proteine der Signalkaskade (z.B. G-Proteine, Phosphodiesterasen) erhöht, während Proteine der stimulatorischen Signalübermittlung (z.B. Adenylatzyklase) vermindert exprimiert werden (Ma et al. 1996, Ceolotto et al. 2008). Daraus resultiert bei Leberzirrhose eine verminderte

kardiale Produktion von zyklischem Adenosinmonophosphat bei ß-adrenerger Stimulation.

Die Signaltransduktion über den Cannabinoid-1-Rezeptor stellt einen dem ß-adrenergen System entgegengesetzten Signalweg dar und führt zu einer verminderten Kontraktilität des Herzens. Bei Leberzirrhose ist die lokale Freisetzung von Endocannabinoiden unter Stress erhöht, wodurch der rezeptorvermittelte, negativ inotrope Effekt auf die Kardiozyten verstärkt wird (Gaskari et al. 2005, Baik et al 2007).

Auch lösliche molekulare Mediatoren der Herzfunktion spielen bei der zirrhotischen Kardiomyopathie eine Rolle. Eine ventrikuläre Überexpression der Hämoxigenase-1 führt zu einer Konzentrationserhöhung von Kohlenstoffmonoxid. Ferner ist kardial die Konzentration des Tumornekrosefaktor-α erhöht, was über eine Aktivitätssteigerung der induzierten Stickstoffmonoxid-Synthase in einer Konzentrationszunahme von Stickstoffmonoxid resultiert. Kohlenstoffmonoxid und Stickstoffmonoxid bewirken eine Verminderung der Kontraktilität durch Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und eine Erhöhung der intrazellulären Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat (Liu et al. 2000, 2001).

Der Ionenfluss durch Kaliumkanäle ist sowohl für die frühe als auch die späte Repolarisation der Herzmuskelzellen von Bedeutung (Zardi et al. 2010). Die Stromdichte des Ionenflusses durch diese Kaliumkanäle ist bei Leberzirrhose herabgesetzt (Ward et al. 1997). Möglicherweise stehen diese verminderten Kaliumströme und die hierdurch beeinträchtigte Repolarisation mit dem bei Leberzirrhose häufig beobachteten, verlängerten QT-Intervall in Zusammenhang. (Bernardi et al. 1998).

Zusätzlich ist bei Leberzirrhose eine reduzierte Expression und Funktion kardialer L-Typ-Calcium-Kanäle zu beobachten, wodurch es zu einer Verringerung des für die Kontraktion nötigen Calcium-Einstroms kommt (Ward et al. 2001).

Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion

Die verminderte Elastizität der Herzwände gilt als grundlegender Pathomechanismus des abnormen kardialen Füllungsverhaltens bei Leberzirrhose. Hervorgerufen wird die muskuläre Starre durch eine Kombination aus myokardialer Hypertrophie, Fibrose und subendothelialer Ödembildung (Ma und Lee 1996).

Insgesamt ist zu der Pathogenese der diastolischen Dysfunktion derzeit wenig bekannt. Als mögliche Einflussfaktoren gelten neben einem abnormen Kollagenverhältnis eine gesteigerte Natriumretention und -aufnahme und die daraus resultierende systemische Volumenzunahme, sowie die Aktivierung verschiedener neurohormoneller Systeme (Wong 2009).

Pathophysiologie der hämodynamischen Veränderungen

Patienten mit Leberzirrhose zeigen komplexe hämodynamische Veränderungen, die durch eine hyperdynamische Zirkulation sowie eine kardiovaskuläre Dysfunktion charakterisiert sind (Møller und Henriksen 2008).

Bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension kommt es zur Ausbildung portoystemischer Shunts und hepatozellulärer Dysfunktion. Häufig ist eine Dilatation viszeraler und peripherer Arteriolen zu beobachten. Ursächlich ist die Überproduktion von Vasodilatatoren bei verminderter Eliminierung und erhöhter Gefäßsensibilität für diese Stoffe. Zusätzlich ist das Ansprechen auf vasokonstriktorische Substanzen vermindert. Der sinkende Gefäßwiderstand bewirkt über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und verschiedene hormonelle Sinalkaskaden eine Zunahme des Herzzeitvolumens, Vasokonstriktion und eine Flüssigkeitsretention mit Anstieg des Blutvolumens. Diese hyperdynamische Kreislaufsituation erhöht den portalen Blutfluss und verstärkt die portale Hypertension im Sinne eines Teufelskreises (Abb. 1.1, Møller und Henriksen 2008).

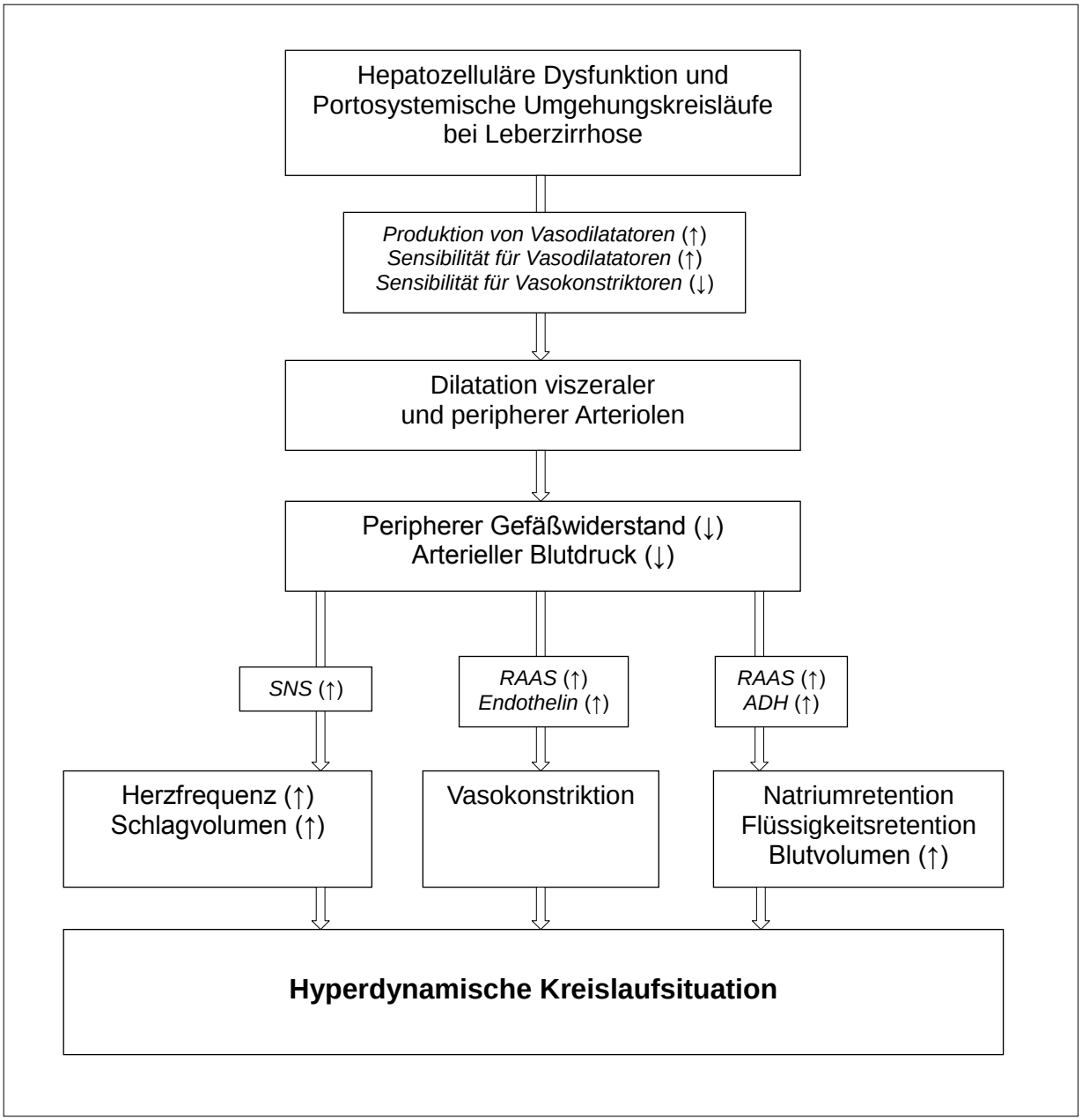

Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der hämodynamischen Veränderungen bei Leberzirrhose

Durch den Einfluss von Vasodilatatoren kommt es zur Dilatation viszeraler und peripherer Arteriolen und somit zu einem verminderten peripheren Widerstand bzw. arteriellen Blutdruck. Es erfolgt eine autonome Gegenregulation über verschiedene neuronale und hormonelle Systeme, an deren Ende eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit erhöhtem Blut- sowie Herzzeitvolumen besteht.

[SNS = Sympathisches Nervensystem; RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; ADH = Antidiuretisches Hormon; Ein Pfeil in Klammern bedeutet einen Anstieg bzw. eine Abnahme]

1.2.4 Klinische Symptome und Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild einer zirrhotischen Kardiomyopathie ist durch eine systolische und diastolische Dysfunktion sowie verschiedene elektrophysiologische Anomalitäten gekennzeichnet. Erst im Jahre 2005 wurden die in Kapitel 1.2 beschriebene Arbeitsdefinition dieser Erkrankung von einer Expertengruppe in Montreal definiert und Kriterien zur Diagnosestellung einer zirrhotischen Kardiomyopathie formuliert (Tab. 1.2, Møller und Henriksen 2010).

Die systolische Dysfunktion wird in der Regel erst durch Stress demaskiert, da die kardialen Drücke bei Patienten mit Leberzirrhose in Ruhe meist normal sind (Ahmed et al. 1984, Keller et al. 1988). Bei gesteigerter Sympathikusaktivität unter Belastung steigen Herzfrequenz und linksventrikuläre Ejektionsfraktion relativ betrachtet nur in geringem Maße an (Kelbaek et al. 1987) und die Reaktivität des Herzens ist deutlich herabgesetzt (Bernardi et al. 1991).

Kennzeichnend für die diastolische Dysfunktion ist das abnorme Füllungsverhalten der linken Herzkammer auf Grundlage einer erhöhten Starre des Herzmuskelgewebes (Møller und Henriksen 2001, 2010). Das Verhältnis zwischen der frühen und späten bzw. atrialen Füllungsphase des Ventrikels (E/A-Ratio) ist vermindert (Finucci et al. 1996, Pozzi et al. 1997). Dieser erhöhte Beitrag der atrialen Kontraktion zur ventrikulären Füllung verdeutlicht die Beeinträchtigung der passiven Füllung aufgrund der verminderten muskulären Compliance (Møller und Henriksen 2001, 2010).

Die Zeitspanne, die der Ventrikel bis zur vollständigen Entspannung benötigt, wird als Dezelerationszeit bezeichnet. Sie erstreckt sich zwischen Maximum und Ende der E-Welle und weist bei erhöhter Dauer ebenfalls auf eine Compliance-Störung des Herzmuskelgewebes hin (Pozzi et al. 1997, Wong 2009). Zusätzlich zeigt sich als Indikator der diastolischen Dysfunktion eine Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sowohl Mitral- als auch Aortenklappe geschlossen sind (Wong 2009).

Diagnostische Kriterien
Systolische Dysfunktion • Abgeschwächte Zunahme der Herzleistung bei Belastung, Volumenbelastung oder pharmakologischen Stimuli • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bleibt < 55% ***Diastolische Dysfunktion*** • E/A-Ratio < 1,0 (alterskorrigiert) • Verlängerte Dezelerationszeit (> 200 ms) • Verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (> 80 ms)
Zusatzkriterien
• Elektrophysiologische Anomalitäten • Abnorme chronotrope Reaktion • Elektromechanische Entkopplung • Verlängertes QTc-Intervall • Vergrößerter linker Vorhof • Erhöhte Myokardmasse • Erhöhtes BNP und pro-BNP • Erhöhtes Troponin I

Tabelle 1.2: Haupt- und Zusatzkriterien zur Diagnose einer zirrhotischen Kardiomyopathie (Møller und Henriksen 2008).
[E/A = early/atrial; ms = Milisekunden; BNP = Brain Natriuretic Peptide]

Zur Feststellung einer systolischen Dysfunktion eignet sich die Messung der Herzfunktion bei physisch oder medikamentös induziertem Stress (Gaskari et al. 2006). Eine diastolische Dysfunktion kann durch Messung der E/A-Ratio mittels Echokardiographie diagnostiziert werden (Finucci et al. 1996, Møller und Henriksen 2001), während die QT-Zeit mit einem EKG überprüft werden kann (Al Hamoudi und Lee 2006).

1.2.5 Strukturelle Veränderungen des Herzens

Eine erhöhte Myokardmasse gilt als diagnostisches Zusatzkriterium der zirrhotischen Kardiomyopathie (Tab. 1.2). Bereits 1958 zeigten Lunseth et al. in einer Autopsiestudie, dass 24% der Frauen und 48% der Männer mit Leberzirrhose ein Herzgewicht > 400g aufwiesen. Die Grenzwerte für ein normales Herzgewicht liegen bei 300 bis 350g für Frauen, sowie bei 350 bis 400g für Männer (Böcker et al. 2008), darüber hinaus wird ein Herzgewicht über 500g als kritisches Herzgewicht bezeichnet (Roessner et al. 2008). Eine weitere Autopsiestudie an Personen mit Leberzirrhose ergab anatomische kardiale Anormalitäten bei 47% der Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose sowie bei 41% der Patienten mit Leberzirrhose anderer Ätiologie. Am häufigsten wurden hierbei eine Kardiomegalie und linksventrikuläre Hypertrophie beobachtet (Ortiz-Olvera et al. 2011). Insgesamt gilt die linksventrikuläre Hypertrophie bei Leberzirrhose im Vergleich zur rechtsventrikulären Hypertrophie als die häufiger auftretende Veränderung (Lunseth et al. 1958, Wong et al. 1999, Baik et al. 2007, Møller und Henriksen 2008).

Bei Patienten mit Leberzirrhose wird zudem vermehrt eine Dilatation der Herzinnenräume beobachtet, wobei die rechtsseitigen Herzkammern meist als unauffällig beschrieben werden. Ein erweitertes linkes Atrium zählt ebenfalls zu den 2005 formulierten diagnostischen Zusatzkriterien, außerdem zeigt sich eine Zunahme sowohl des enddiastolischen als auch des endsystolischen linksventrikulären Volumens (Al Hamoudi und Lee 2006, Baik et al. 2007, Møller und Henriksen 2008).

Über weitere strukturelle Besonderheiten des Herzens bei Leberzirrhose ist wenig bekannt. Es wird berichtet, dass Patienten mit Leberzirrhose ein geringeres Risiko für koronare Arteriosklerose bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer bakteriellen Endokarditis aufweisen. Bzgl. des herabgesetzten Risikos einer koronaren Herzkrankheit wird ein Zusammenhang mit dem erhöhten Alkoholkonsum bei Leberzirrhose-Patienten vermutet (Lee et al. 1989). Gleichzeitig wurde eine verminderte koronare Blutversorgung bei Personen mit Leberzirrhose beschrieben (Ferrazzi et al. 2011). Andere Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit einem erhöhten Fettgehalt der Leber der epikardiale Fettbewuchs verstärkt ist, allerdings beziehen sich diese Daten auf ein Patientenkollektiv mit NAFLD (Perseghin et al. 2008).

1.2.6 Komplikationen und Prognose

Eine Abschätzung der Prognose von Patienten mit zirrhotischer Kardiomyopathie ist derzeit nur schwer möglich. Es lässt sich beobachten, dass die Symptomatik der kardialen Dysfunktion mit Fortschreiten der zirrhosebedingten Leberinsuffizienz zunimmt (Baik et al. 2007). Bei leichter und mittelschwerer Leberzirrhose korreliert die Abnahme der kardialen Belastungsfähigkeit mit dem Child-Pugh-Stadium (Terziyski et al. 2007). Therapieansätze zur Behandlung einer Leberzirrhose gehen oft mit einer kardialen Belastung für die Patienten einher. Dies verdeutlicht die Relevanz eines klinisches Bewusstseins für die durch Stress demaskierte kardiale Dysfunktion bei Leberzirrhose (Brondex et al. 2012).

Die Implantation eines tranjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zur Reduzierung der portalen Hypertonie resultiert in einer massiven Steigerung der kardialen Vorlast, da ein großes Blutvolumen aus dem viszeralen Kreislauf dem Herzen nun wieder über die Lebervenen und die Vena cava inferior zugeführt wird (Zardi et al. 2010). Häufig lässt sich nach TIPS-Implantation eine Verschlechterung der Herzfunktion beobachten, insbesondere bei Patienten, die bereits eine diastolische Dysfunktion im Sinne einer verminderten E/A-Ratio aufwiesen. Darüber hinaus stellt die E/A-Ratio einen möglichen prädiktiven Faktor für die Mortalität nach TIPS-Implantation dar (Cazzaniga et al. 2007).

Nach Lebertransplantation zeigen über 20% der Patienten kardiovaskuläre Komplikationen (Ripoll et al. 2008). Bei Patienten mit geplanter Lebertransplantation sollte daher der rechtzeitigen Erkennung subklinischer Herzerkrankungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden (Zardi et al. 2010, Ripoll et al. 2011).

Insgesamt ist es derzeit noch nicht möglich, auftretende Komplikationen allein der zirrhotischen Kardiomyopathie zuzuordnen, da es sich hierbei um ein komplexes Krankheitsbild bei häufig multimorbiden Patienten handelt. Ferner kann sich eine kardiale Dysfunktion möglicherweise im Rahmen einer primären Herzerkrankung entwickelt haben (Baik und Lee 2005). Ebenso zeigt sich die Komplexität der Zusammenhänge am Beispiel systemischer Erkrankungen wie NAFLD oder Alkoholismus, die sowohl Herz als auch Leber beeinflussen und somit ein Bindeglied zwischen kardialen und hepatischen Pathologien darstellen (Ripoll et al. 2011).

1.2.7 Therapie

Therapeutische Maßnahmen bei zirrhotischer Kardiomyopathie dienen primär der Behandlung der linksventrikulären Herzinsuffizienz und beinhalten die medikamentöse Reduzierung der kardialen Vorlast (z.B. durch Diuretika) sowie Bettruhe und vermehrte Sauerstoffzufuhr (Al Hamoudi und Lee 2006). β-Blocker können verabreicht werden, um das verlängerte QT-Intervall zu verkürzen (Henriksen et al. 2004). Allerdings existieren Hinweise auf eine Assoziation von β-Blockern mit Parazentese-induzierter zirkulatorischer Dysfunktion bei Patienten mit Aszites, weshalb diese Therapieoption kritisch diskutiert wird (Sersté et al. 2011). Aufgrund der hämodynamischen Veränderungen bei zirrhotischer Kardiomyopathie gelten ACE-Hemmer als ungeeignet, da sie möglicherweise eine massive Hypotension und Nierenversagen begünstigen (Gabrielli et al. 2009).

Die einzige kurative Therapie der Leberzirrhose und ihrer organbezogenen Komplikationen ist die Lebertransplantation. Nach erfolgreicher Transplantation erfolgt in der Regel auch eine Verminderung der zirrhotischen kardiovaskulären Komplikationen. Bei etwa der Hälfte der Patienten normalisiert sich anschließend das verlängerte QT-Intervall (Baik et al. 2007, Møller und Henriksen 2009, 2010).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Innerhalb der letzten Jahre wurden kardiale Auffälligkeiten bei Patienten mit Leberzirrhose unabhängig von der Leberzirrhose-Ätiologie nachgewiesen und als „zirrhotische Kardiomyopathie“ charakterisiert. Trotzdem wird die Kardiomyopathie bei Leberzirrhose nach wie vor häufig als Folge eines vermehrten Alkoholkonsums gewertet.

Zudem besteht trotz großer Fortschritte bei der Erforschung der Pathophysiologie und Ursachen bzgl. der kardialen Dysfunktion nur wenig Kenntnis über das Auftreten struktureller Veränderungen des Herzens bei Leberzirrhose.

Diese retrospektive Autopsiestudie hatte daher das Ziel, die Art und Häufigkeit struktureller Veränderungen des Herzens bei Personen mit Leberzirrhose zu erfassen und dabei folgende Fragen zu klären:

1.) Welche kardialen Veränderungen werden bei Personen mit Leberzirrhose beobachtet?

- Unterscheidet sich die Prävalenz dieser Veränderungen bei Personen mit Leberzirrhose von der Prävalenz bei lebergesunden Personen?
- Unterscheidet sich die Prävalenz dieser Veränderungen abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose?
- Welchen Einfluss haben Geschlecht, Alter und BMI auf kardiale Veränderungen?

2.) Wie lauten die häufigsten Todesursachen bei Personen mit Leberzirrhose?

- Unterscheiden sich die Todesursachen abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose?
- Gibt es kardiale prädiktive Faktoren für bestimmte Todesursachen?
- Welchen Einfluss haben Geschlecht, Alter und BMI auf die Todesursachen?

2 Methoden

2.1 Material

Grundlage für diese Studie war eine retrospektive Analyse der elektronisch gespeicherten Akten von insgesamt 19018 Sektionen, die in den Jahren 1995 - 2010 im Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurden. Abhängig vom Auftraggeber der Sektion lagen zwei unterschiedliche Aktenformen vor, die für die Erfassung der Daten herangezogen wurden. Bei Aufträgen durch die Staatsanwaltschaft (StA) oder Berufsgenossenschaft (BG) lagen umfangreiche Sektionsprotokolle vor, während bei privaten Aufträgen oder Verwaltungssektionen ein- bis zweiseitige zusammenfassende Dokumente, sog. Sektionsdiagnosen, zur Verfügung standen.

Aus allen Akten wurden jene Dokumente herausgefiltert, die die Begriffe *„Fettleberzirrhose“, „Leberzirrhose“ oder „Schrumpfleber“* enthielten. Hierfür wurden die in *Microsoft Windows* integrierte Wortsuche innerhalb von Dokumenten sowie das Programm *DocFetcher* verwendet. Zudem wurden Sektionsprotokolle von Personen ohne Leberveränderungen als Kontrollgruppe herangezogen. Insgesamt wurden die Daten aus 895 Sektionen erhoben.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die Gruppen der Fälle mit Leberzirrhose wurden zunächst alle Sektionen berücksichtigt, in deren Protokoll die Diagnose einer Leberzirrhose oder eines Überganges in eine Leberzirrhose formuliert wurde.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von der Datenerhebung:

- Angeborener Herzfehler
- Beschädigungen des Herzens mit stark eingeschränkter Beurteilbarkeit (z.B. durch traumatische Einflüsse)
- Hochgradige Fäulnisveränderungen mit stark eingeschränkter Beurteilbarkeit.

Es blieben die Protokolle von 845 Sektionen, deren Daten erhoben wurden. Im Anschluss führten folgende Kriterien zum Ausschluss von der statistischen Analyse:

- Alter zum Zeitpunkt der Sektion $\geq$ 70 Jahre (N = 181)
- Fallzahl bzgl. einer bestimmten Ätiologie der Leberzirrhose <10 (N = 5)

Die zur Auswertung herangezogene Fallgruppe umfasste N = 659 Sektionen.

Für die Kontrollgruppe wurden 40 Fälle hinsichtlich der Geschlechterverteilung nach einem frequency-matching Verfahren ausgewählt, das Sterbealter der Personen musste hierbei innerhalb der Standardabweichungsspanne der Leberzirrhose-Fälle liegen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Gruppe war das Fehlen von Hinweisen auf eine vorliegende Lebererkrankung oder vorliegenden Alkoholmissbrauch.

Materialgrundlage der eingeschlossenen Sektionen

72% (504/699) der Sektionen wurden von der StA in Auftrag gegeben, sowie 1% (5/699) von der BG. In 27% (190/699) der Fälle handelte es sich um eine private- oder eine Verwaltungssektion (Abb. 2.1).

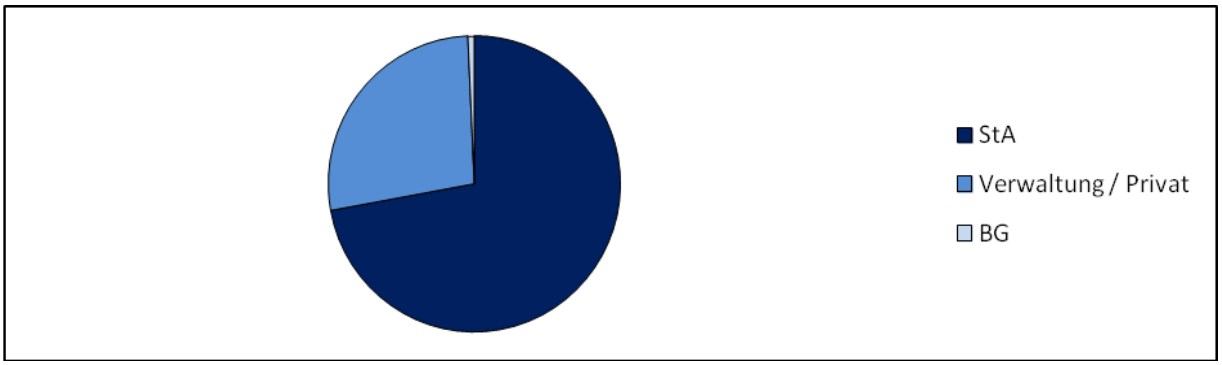

Abbildung 2.1: Anteilige Darstellung der Auftraggeber der in die Analyse eingeschlossenen Sektionen.
[StA = Staatsanwaltschaft (72%), BG = Berufsgenossenschaft (1%), Verwaltung/Privat (27%)]

2.3 Datenerhebung

Anhand der vorliegenden Akten wurden die Sektionsdaten von 659 Personen mit Leberzirrhose sowie von 40 Personen ohne Leberveränderungen retrospektiv erhoben und in eine Datentabelle eingegeben. Hierfür wurde das Programm *OpenOffice CALC* verwendet. Die Tabelle beinhaltet zudem jene 186 Personen mit Leberzirrhose, die von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Folgende Variablen wurden erfasst:

Allgemeine Variablen

- Sektionsnummer
- Sektionsauftrag (StA / BG / Verwaltung, Privat)
- Leicht- bis mittelgradige innere Fäulnis (ja / nein)
- Sterbealter (Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Gewicht und Größe → BMI (kg/m²)
- Todesursache (Tab. 2.1)

Kardiale Variablen

- Herzgewicht (g)
- Kritisches Herzgewicht $\geq$ 500g (ja / nein)
- Links- und rechtsventrikuläre Hypertrophie, einzeln erfasst (ja / nein)
- Dilatation des linken und rechten Atriums sowie des linken und rechten Ventrikels, einzeln erfasst (ja / nein)
- Endokardfibrose (ja / nein)
- Koronarsklerose (nein / leicht / mittel / schwer)
- Epikardialer Fettbewuchs (leicht / mittel / schwer)
- Lipomatosis cordis (ja / nein)
- Morphologische Veränderungen der Herzklappen, einzeln erfasst (ja / nein)

Variablen für die Gruppeneinteilung

- Alkoholabusus (Fremdanamnese / Sektionsbefunde / Auffindungsort)
- Hinweise auf andere Genese (Bekannte Virushepatitis / intravenöser Drogenabusus / Cholangitis / Autoimmunhepatitis / Chronischer Blutstau / toxisch / Hämochromatose / Diabetes)

2.4 Besonderheiten bei der Datenerhebung und Datenanalyse

Allgemeine Variablen

Bei Schätzwerten von Alter, Größe und Gewicht wurde der Median der geschätzten Spanne vermerkt. Die Todesursachen wurden aufgrund ihrer Vielzahl in Kategorien zusammengefasst (Tab. 2.1). Fälle, bei denen zwei Todesursachen in Kombination vorlagen oder es sich um den Verdacht auf eine bestimmte Ursache handelte, wurden gekennzeichnet.

Kardiale Variablen

Für alle dichotomen kardialen Variablen wurden fehlende Angaben zunächst als fehlender Wert erfasst, in der Analyse wurden diese als nicht pathologischer Befund gewertet. Diese Maßnahme erfolgte, weil bei der Dokumentation der Sektionen häufig nur die pathologischen Befunde vermerkt wurden. Ob unauffällige Befunde im Sektionsprotokoll beschrieben wurden oder nicht, war vom Obduzenten abhängig.

Die Herzaußenwand wurde in den Sektionsdokumenten in einigen Fällen direkt als hypertroph oder unauffällig beschrieben, in anderen Fällen lagen Messwerte der Wandstärke in mm vor. Um eine gemeinsame Variable für die Analyse zu erhalten, wurden alle Fälle mit einer Wandstärke $\geq$12mm (linksventrikulär) und $\geq$6mm (rechtsventrikulär) als hypertroph erfasst, alle Fälle mit geringeren Wandstärken wurden als unauffällig vermerkt.

Bzgl. der Dilatation der Herzinnenräume wurden Fälle, in denen eine „akute“, „faulige“ oder „schlaffe“ Erweiterung der Herzinnenräume beschrieben wurde, gekennzeichnet und in der Analyse als unauffälliger Befund gewertet.

Wenn ohne individuelle Beschreibung der Vorhöfe und Kammern in den Befunden vom „linken Herz“ oder „rechten Herz“ oder allgemein von den „Herzhöhlen“ gesprochen wurde, so wurde dies in der Datenerhebung als Bezug auf Vorhöfe und Kammern gewertet.

Die Einteilung der Variablen Koronarsklerose und epikardialer Fettbewuchs in leicht, mittel und schwer erfolgte entweder durch die Einschätzung des Obduzenten oder aber bzgl. der Koronarsklerose anhand der detaillierten Befundbeschreibung: Fettige Einlagerungen in die Gefäßwände galten als leichte Koronarsklerose, auftretende Verkalkungen galten als mittelstarke Koronarsklerose und Verkalkungen mit sanduhr-zwingen- und spangenförmigen Verengungen, Verengungen $\geq$ 50% oder

Gefäßwandaufbrüche galten als starke Koronarsklerose.

Für die Analyse mittels logistischer Regression mussten die Variablen dichotom vorliegen. Hierfür wurden beide Variablen umcodiert, mittlere und starke Ausprägungen galten als vorhandene Pathologie, leichte Ausprägungen wurden den unauffälligen Befunden zugeteilt.

Zusätzlich erhobene Daten

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Variablen wurden Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen, sowie weitere Befunde und Auffälligkeiten des Herzens, die nicht den Variablen entsprachen, mit dem Programm *OpenOffice Writer* in einem gesonderten Dokument erfasst. Für jede Sektion wurden diese Zusatzinformationen nicht-standardisiert in Einzeltabellen notiert.

Kategorielle Todesursache	Enthaltene Todesursachen im Detail
Kardial	• Infarkte • Dekompensierte Herzinsuffizienz / Kardiomyopathie • Herzversagen • Kardiorespiratorisches Versagen • Herzrhythmusstörungen • Koronare Herzkrankheit
Hepatisch	• Leberdekompensation • Leberausfallkoma
GI- Blutung	• Blutung aus Ösophagusvarizen • Blutung aus Ulcus duodeni oder Ulcus gastri • Mallory-Weiss-Syndrom • Nicht spezifizierte GI-Blutung
Entzündung / Infektion	• Pneumonie • Multiorganversagen bei Sepsis • Infektiös-toxisches Herzkreislaufversagen bei Pneumonie / Myokarditis / Peritonitis / multiplen Entzündungen • Peritonitis nach Darmperforation • Darminfekt • akute Pancreatitis • Myokarditis / Perikarditis
Intoxikation	• Alkoholintoxikation • Intoxikation mit harten Drogen • Mischintoxikation • Nicht spezifizierte / sonstige Intoxikationen (außer CO)
Unfälle etc.	• Trauma • Verbrennung / Kohlenstoffmonoxid-Vergiftung / Verbrühung / Unterkühlung • Schussverletzungen / Stichverletzungen / Strangulationen • Ertrinken / Bolustod • Suizidale Insulinüberdosierung
ZNS	• Krampfanfall • Hirnblutung • Hirnlähmung • Schlaganfall • Hirnödem
Sonstige	• Die Todesursache ließ sich nicht entsprechend der obigen Zuordnung einordnen • Es lagen mehr als zwei Ursachen in Kombination vor
Unklar	• Die Todesursache ließ sich nicht bestimmen

Tabelle 2.1: Einteilung der Todesursachen in Kategorien.
[GI = Gastrointestinal; etc. = et cetera; ZNS = Zentralnervensystem]

2.5 Einteilung in die Gruppen

Tabelle 2.2 zeigt die Kriterien, nach denen die 659 Fälle mit Leberzirrhose entsprechend ihrer Ätiologie in die verschiedenen Gruppen „Alkoholtoxische Leberzirrhose“ (ALC), „NASH-Leberzirrhose“ (NASH), „Leberzirrhose durch virale Hepatitis“ (VH) und „Kryptogene Leberzirrhose“ (CRY) eingeteilt wurden.

Gruppe und Kriterien	**Fallzahl (N)**
Alkoholtoxische Leberzirrhose (ALC) *Ohne weitere Voraussetzung:* • Fremdanamnestischer Alkoholabusus • Charakteristische Sektionsbefunde*, Auffindungsort	**544** 373 (68%) 171 (32%)
NASH-Leberzirrhose (NASH) *Voraussetzung: Keine Kriterien für ALC oder VH* • Body Mass Index > 35 • Diabetes mellitus • Beides	**27** 15 (55%) 8 (30%) 4 (15%)
Leberzirrhose durch virale Hepatitis (VH) *Voraussetzung: Keine Kriterien für ALC* • Hepatitis C • Hepatitis B • Beides • Hepatitis (nicht spezifiziert) • Intravenöser Drogenabusus (Risikofaktor)	**33** 15 (46%) 2 (6%) 3 (9%) 1 (3%) 12 (36%)
Kryptogene Leberzirrhose (CRY) *Voraussetzung: Keine Kriterien für ALC, NASH oder VH* • Kein Hinweis auf Ätiologie • Chronischer Blutstau der Leber**	**55** 46 (84%) 9 (16%)

Tabelle 2.2: Kriterien zur Einteilung der Sektionen in die Studiengruppen.
[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe]
* Leberverfettung (bei einem BMI < 35), Pancreasverfettung oder -fibrose, Pancreatitis, Hodenatrophie, dunkle Färbung der Nebennierenrinden, Facies alcoholica, schwarze Haarzunge, Mallory-Weiss-Syndrom, aromatischer/alkoholischer Geruch über den Körperhöhlen, Blutalkoholkonzentration > 0,00 ‰.
** Da eine kardiale Leberzirrhose sehr selten ist und im Falle der retrospektiven Analyse nicht geklärt werden konnte, ob die Rechtsherzinsuffizient bereits lange Zeit vor der Leberzirrhose bestand, wurden die Fälle mit chronischem Blutstau der Leber der Gruppe „kryptogene Leberzirrhose“ zugeordnet.

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistik Programm *SPSS Statistics* Version 20 ® (SPSS inc.), in welches die Datentabelle zunächst eingelesen wurde.

Im Rahmen der deskriptiven Auswertung wurden für die nicht-metrischen Variablen Häufigkeitsanalysen durchgeführt, für die metrischen Variablen erfolgte eine Berechnung der Lagemaße. Bei einigen metrischen Variablen variiert die Fallzahl N aufgrund fehlender Werte, die neue Fallzahl ist in diesen Fällen gesondert in Klammern angegeben. Ein Vergleich der Herzgewichte zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels ANOVA und Post-Hoc-Test (Tukey HSD).

Gruppenspezifische Unterschiede bzgl. der Herzpathologien und Todesursachen wurden zunächst mittels univariater binär logistischer Regressionsanalysen untersucht, wobei die Gruppe als erklärende Variable für die kardialen Variablen sowie die Todesursachen galt. Als Referenzkategorien dienten die Kontrollgruppe und die alkoholtoxische Leberzirrhose-Gruppe in separaten Analysen.

Um zu ermitteln, welchen Einfluss Geschlecht, Alter und BMI auf die zwischen den Ätiologie-Gruppen festgestellten Unterschiede nehmen, wurde im Anschluss eine multivariate logistische Regression durchgeführt. Hierbei wurden neben der Gruppe auch Geschlecht, Alter und BMI als erklärende Variablen der verschiedenen kardialen Pathologien und Todesursachen berücksichtigt und mit einer schrittweisen Rückwärts-Selektion über den Likelihood-Quotienten (Rückwärts LR) ausgewertet. Als Referenzkategorien für Gruppe und Geschlecht dienten die Kontrollgruppe und ein weibliches Geschlecht.

Für die Bestimmung möglicher kardialer Prädiktoren hinsichtlich der Todesursachen erfolgte zunächst eine univariate logistische Regression. Jede kardiale Variable wurde dabei einzeln als erklärende Variable für die verschiedenen Todesursachen analysiert. Signifikante Ergebnisse wurden anschließend multivariat ausgewertet.

Obwohl die Ergebnisse der logistischen Regression statistisch gesehen die Chance für bestimmte Ereignisse beschreiben, wird im Folgenden das Wort „Risiko“ verwendet, da der Begriff „Chance“ für den Eintritt bestimmter Todesursachen oder das Vorliegen von Herzpathologien sprachlich unangemessen ist.

Als statistisch signifikantes Ergebnis galt ein p-Wert $\leq$ 0,05.

Die graphische Darstellung erfolgte über gruppierte und einfache Balkendiagramme, Tortendiagramme, Streudiagramme und Box-Plots.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristik bei Sektion: Geschlecht, Alter, BMI

Sowohl in der Gruppe der Personen mit Leberzirrhose als auch in der Kontrollgruppe lag der Anteil männlicher Individuen bei 70% (463/659 und 28/40) und der Anteil weiblicher Individuen bei 30% (196/659 und 12/40).

Das Sterbealter der Personen mit Leberzirrhose betrug im Mittel 52,7 ± 10,2 Jahre, während die Personen in der Kontrollgruppe ein durchschnittliches Sterbealter von 51,5 ± 6,4 Jahren aufwiesen.

Der durchschnittliche BMI in der Leberzirrhose-Gruppe betrug 30,0 ± 6,1 kg/m². Die Kontrollgruppe zeigte einen durchschnittlichen BMI von 23,6 ± 3,5 kg/m². In 16% (112/699) der Sektionen lag eine leichte bis mittelgradige innere Fäulnis vor, sodass die Werte der BMI-Lagemaße möglicherweise etwas kleiner sind, als sie zu Lebzeiten der Personen gewesen wären.

Eine Übersicht über die gruppenspezifische demographische Charakteristik gibt Tabelle 3.1.

	ALC	NASH	VH	CRY	CON
Geschlecht					
männlich	71% (389)	63% (17)	67% (22)	64% (35)	70% (28)
weiblich	29% (155)	37% (10)	33% (11)	36% (20)	30% (12)
N (absolut)	544	27	33	55	40
Alter (Jahre)					
Median	53	63	43	61	51,5
Mittelwert	52,3	60,4	46,6	56,5	51,7
Standardabw.	9,6	7,2	13,2	11,3	6,4
Spannweite	24 – 69	44 – 69	24 – 68	23 – 69	41-64
N (absolut)	541	27	33	53	40
BMI (kg/m²)					
Median	24,5	35,3	25,5	24,7	23,9
Mittelwert	25,4	36,3	27,7	25,1	23,6
Standardabw.	5,4	7,7	9,2	4,6	3,5
Spannweite	14,0 – 48,5	25,5 – 63,5	17,6 – 65,7	14,3 – 34,5	14,7 – 28,7
N (absolut)	517	27	30	53	35

Tabelle 3.1: Häufigkeit und Lagemaße von Geschlecht, Alter und BMI.
[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; N = Fallzahl; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m = Meter]

3.2 Kardiale Variablen: Prävalenzen und Einfluss der Leberzirrhose-Ätiologie

3.2.1 Herzgewicht und kritisches Herzgewicht

Das Herzgewicht lag in der alkoholtoxischen Gruppe (N = 493) bei durchschnittlich 427,9 ± 131,4g, während die Gruppe NASH-Leberzirrhose mit 643,2 ± 273,3g die höchsten Werte aufwies. Bei einer Leberzirrhose durch virale Hepatitis betrug das Herzgewicht 404,0 ± 91,2g, bei kryptogener Leberzirrhose (N = 52) 424,0 ± 127,9g. Für alle Leberzirrhose-Fälle (N = 605) ergab sich so ein mittleres Herzgewicht von 435,9g ± 145,4g, der Median lag bei 410,0g. Das geringste mittlere Herzgewicht zeigte die Kontrollgruppe (N = 38) mit einem Mittelwert von 386,3 ± 82,1g (Abb. 3.1, Tab. 3.2)

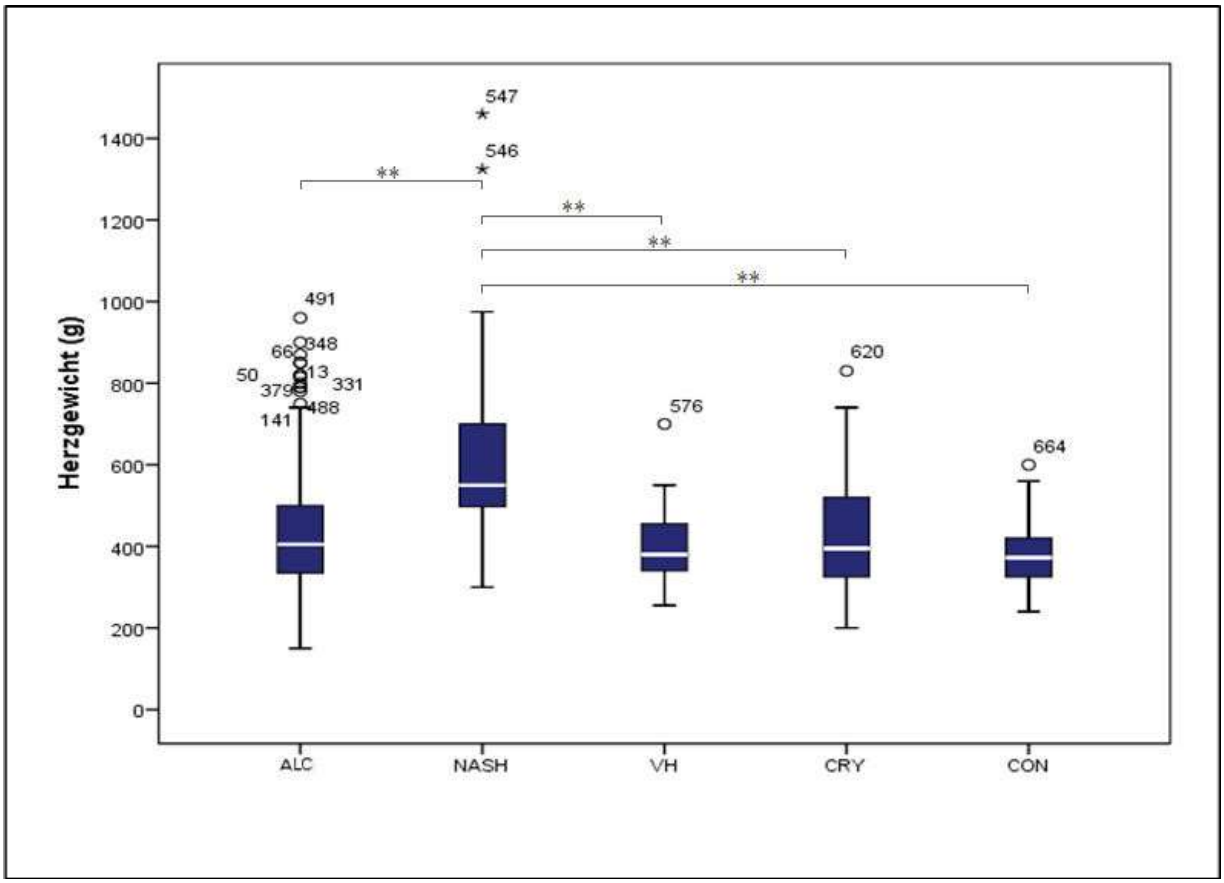

Abbildung 3.1: Gruppenabhängige Darstellung der Herzgewichte in Gramm.
*[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; N = Fallzahl; g = Gramm; ° = Ausreißer; * = Extremwert (Die Zahlen neben ° und ***** bezeichnen die Fallnummer in der Datentabelle); ** = p ≤ 0,001]*

	ALC	NASH	VH	CRY	CON
Herzgewicht (g)					
Median	405	550	380	395	372,5
Mittelwert	427,9	643,2	404,0	424,0	386,3
Standardabw.	131,4	273,3	91,2	127,9	82,1
Spannweite	150 - 960	300 - 1460	255 - 700	200 - 830	240 - 600
N (absolut)	493	27	33	52	38

Tabelle 3.2 Gruppenabhängige Darstellung der Herzgewichte in Gramm.
[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; N = Fallzahl; g = Gramm]

Eine durchgeführte ANOVA ergab bzgl. der Herzgewichte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen (N = 643), somit besaß die Gruppenzugehörigkeit einen Einfluss auf das Herzgewicht. Im anschließenden Post-hoc-Test (Tukey‘s-HSD) zeigte sich diesbezüglich ein signifikanter Unterschied zwischen der NASH-Leberzirrhose und jeder einzelnen anderen Ätiologie-Gruppe sowie den Kontrollen ($p < 0,001$). Die Unterschiede zwischen den anderen Gruppen fielen geringer und nicht signifikant aus, der geringste Unterschied bestand zwischen alkoholtoxischer und kryptogener Leberzirrhose (Tab. 3.3).

(I) Group	(J) Group	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
				Untergrenze	Obergrenze	
ALC	***NASH***	***-215,311***	***26,861***	***-288,79***	***-141,83***	***<,001***
	VH	23,911	24,437	-42,94	90,76	0,865
	CRY	3,872	19,815	-50,33	58,08	1,000
	CON	41,595	22,880	-21,00	104,19	0,364
NASH	***VH***	***239,222***	***35,267***	***142,75***	***335,70***	***<0,001***
	CRY	***219,184***	***32,237***	***131,00***	***307,37***	***<0,001***
	CON	***256,906***	***34,207***	***163,33***	***350,48***	***<0,001***
VH	CRY	-20,038	30,247	-102,78	62,70	0,964
	CON	17,684	32,338	-70,78	106,15	0,982
CRY	CON	37,723	29,004	-41,62	117,07	0,691

Tabelle 3.3: Post-hoc-Test (Tukey‘s-HSD) des Herzgewichts zur Darstellung und Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Gruppen.
[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; fett, kursiv = $p \leq 0,05$]

Aus den Angaben der absoluten Herzgewichte wurde die Prävalenz des kritischen Herzgewichts ($\geq$500g) in den verschiedenen Gruppen abgeleitet (Abb.3.2). Es lag bei alkoholtoxischer Leberzirrhose (N = 493) in 22% (121) der Fälle vor, bei NASH-Leberzirrhose in 70% (19) der Fälle, bei Leberzirrhose durch eine virale Hepatitis in 15% (5) der Fälle und bei kryptogener Leberzirrhose (N = 52) in 25% (14) der Fälle.

Die Kontrollgruppe (N = 38) zeigte mit 10% (4) die niedrigste Prävalenz. Für das Vorliegen eines kritischen Herzgewichts ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein 20,2-fach erhöhtes Risiko bei NASH-Leberzirrhose (p < 0,001), ein 2,8-fach erhöhtes Risiko bei alkoholtoxischer- und ein 3,1-fach erhöhtes Risiko bei kryptogener Leberzirrhose. Die geringste Risikosteigerung zeigte sich mit 52% bei Leberzirrhose durch virale Hepatitis (Tab. 3.4.) Für alle Leberzirrhose-Fälle zusammen war das Risiko eines kritischen Herzgewichts gegenüber den Kontrollen um das 3,0-fache erhöht (p = 0,039).

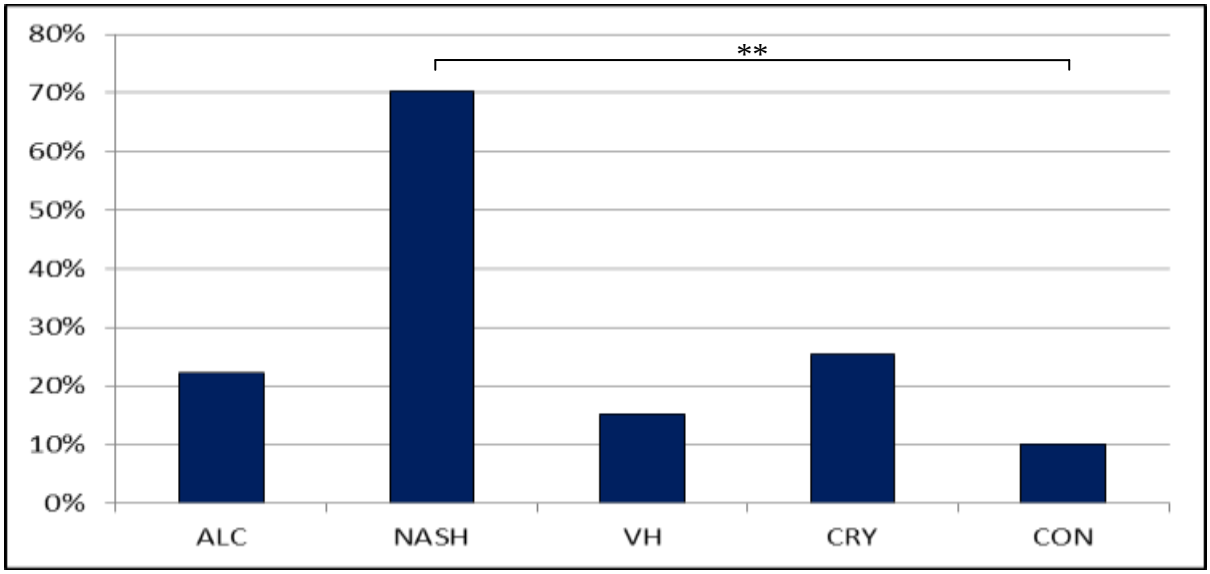

Abbildung 3.2: Gruppenabhängige Darstellung der Prävalenz des kritischen Herzgewichts (≥ 500g).
*[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; ** = p(Odd's Ratio) ≤ 0,001]*

Gruppe im Vergleich zu CON	**OR**	**95% - Konfidenzintervall**	**p-Wert**
Kritisches Herzgewicht ≥ 500g			**(p < 0,001)***
ALC	2,765	0,962 ; 7,949	0,059
NASH	***20,187***	***5,366 ; 75,952***	***<0,001***
VH	1,518	0,372 ; 6,197	0,561
CRY	3,132	0,940 ; 10,435	0,063

Tabelle 3.4: Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. des kritischen Herzgewichts (≥ 500g). Erklärende Variable: Gruppe; Referenzkategorie: CON.
*[OR = Odd's Ratio; ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; fett, kursiv = p ≤ 0,05; * = Overall-Signifikanz]*

3.2.2 Hypertrophie und Dilatation

Eine Hypertrophie der linken Ventrikelwand wurde entsprechend der Gruppen ALC, NASH, VH, CRY und CON in 45% (247), 70% (19), 30% (10), 47% (26) und 35% (14) der Fälle festgestellt, während eine Hypertrophie des rechten Ventrikels in 23% (129), 48% (13), 9% (3), 26% (14) und 3% (1) der Fälle vorlag (Abb. 3.3). Im Vergleich mit den Kontrollen fielen in allen Ätiologie-Gruppen gesteigerte Risiken für Hypertrophien auf (Tab. 3.5). Am ausgeprägtesten war dies bzgl. der NASH-Leberzirrhose mit einer Steigerung um das 4,4-fache (p = 0,006) bzgl. des linken Ventrikels und um das 36,2-fache (p = 0,001) bzgl. des rechten Ventrikels. Auch die Gruppen mit alkoholtoxischer und kryptogener Leberzirrhose zeigten hinsichtlich der rechtsventrikulären Hypertrophie signifikante Risikosteigerungen um das 12,1-fache (p = 0,014) bzw. um das 13,3-fache (p = 0,014). Einzige Ausnahme waren die durch virale Hepatitis verursachten Leberzirrhose-Fälle mit einem 19% geringeren Risiko für linksventrikuläre Hypertrophie (p = 0,671).

.

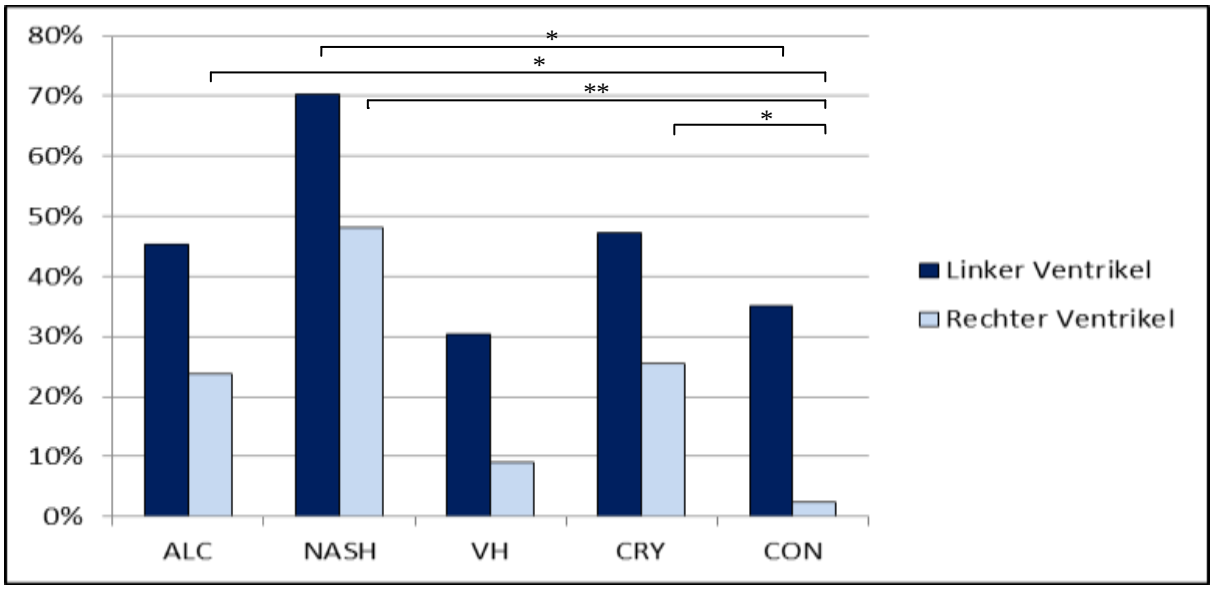

Abbildung 3.3: Gruppenabhängige Darstellung der Prävalenz von links- und rechtsventrikulärer Hypertrophie.

*[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; linksventrikuläre Hypertrophie = Wandstärke ≥ 12mm; rechtsventrikuläre Hypertrophie = Wandstärke ≥ 6mm; bei fehlenden Zahlenwerten Berücksichtigung der Beurteilung durch den Obduzenten; * = p(Odd's Ratio) ≤ 0,05; ** = p(Odd's Ratio) ≤ 0,001]*

Gruppe im Vergleich zu CON	OR	95% - Konfidenzintervall	p-Wert
Hypertrophie – linksventrikulär			**(p = 0,028)***
ALC	1,544	0,789 ; 3,022	0,204
NASH	***4,411***	***1,542 ; 12,616***	***0,006***
VH	0,807	0,301 ; 2,166	0,671
CRY	1,665	0,720 ; 3,849	0,233
Hypertrophie – rechtsventrikulär			**(p = 0,001)***
ALC	***12,123***	***1,649 ; 89,107***	***0,014***
NASH	***36,214***	***4,331 ; 302,806***	***0,001***
VH	3,900	0,386 ; 39,396	0,249
CRY	***13,317***	***1,671 ; 106,126***	***0,014***

Tabelle 3.5: Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. der Ventrikelhypertrophie. Erklärende Variable: Gruppe; Referenzkategorie: CON.
*[OR = Odd's Ratio; ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; linksventrikuläre Hypertrophie = Wandstärke $\geq$ 12mm; rechtsventrikuläre Hypertrophie = Wandstärke $\geq$ 6mm; bei fehlenden Zahlenwerten Berücksichtigung der Beurteilung durch den Obduzenten; fett, kursiv = p $\leq$ 0,05; * = Overall-Signifikanz]*

Eine Dilatation der Vorhöfe – entsprechend der Reihenfolge links, rechts – konnte bei alkoholtoxischer Leberzirrhose in 26% (143) und 31% (168) der Fälle festgestellt werden, bei NASH-Leberzirrhose lag in 52% (14) und 56% (15) eine Dilatation vor. Bei Leberzirrhose durch virale Hepatitis wiesen 24% (8) und 36% (12) eine Dilatation auf, bei kryptogener Leberzirrhose waren es 33% (18) und 42% (23). Die geringste Prävalenz zeigten die Kontrollen mit jeweils 23% (9) (Abb. 3.4).

Eine Erweiterung der Hauptkammern fiel in der alkoholtoxischen Gruppe in 28% (151) und 34% (182) der Fälle auf, bei NASH-Leberzirrhose betrugen die Prävalenzen 74% (20) und 70% (19). Die Hepatitis-Gruppe zeigte Häufigkeiten von 27% (9) und 42% (14) während bei Patienten mit kryptogener Leberzirrhose in 38% (21) und 46% (25) der Fälle eine Dilatation festgestellt werden konnte. Auch hier ist die niedrigste Prävalenz mit 25% (10) und 20% (8) in der Kontrollgruppe zu finden.

Die Risiken für das Vorliegen einer links- bzw. rechtsatrialen Dilatation war bei NASH-Leberzirrhose um das 3,7-fache (p = 0,015) bzw. das 4,3-fache (p = 0,007) gesteigert. Die Overall-Signifikanz lag bzgl. der rechtsatrialen Dilatation dabei knapp außerhalb des Signifikanzbereichs (p = 0,057). Hinsichtlich des linken und rechten Ventrikels zeigte sich bei NASH-Leberzirrhose eine Risikoerhöhung um das 8,6-fache (p < 0,001) und das 9,5-fache (p < 0,001). Es ergaben sich erhöhte Risiken für eine rechtsventrikuläre Dilatation um das 2,9-fache (p = 0,041) und das 3,3-fache (p = 0,012) bei Leberzirrhose durch virale Hepatitis und kryptogener Leberzirrhose.

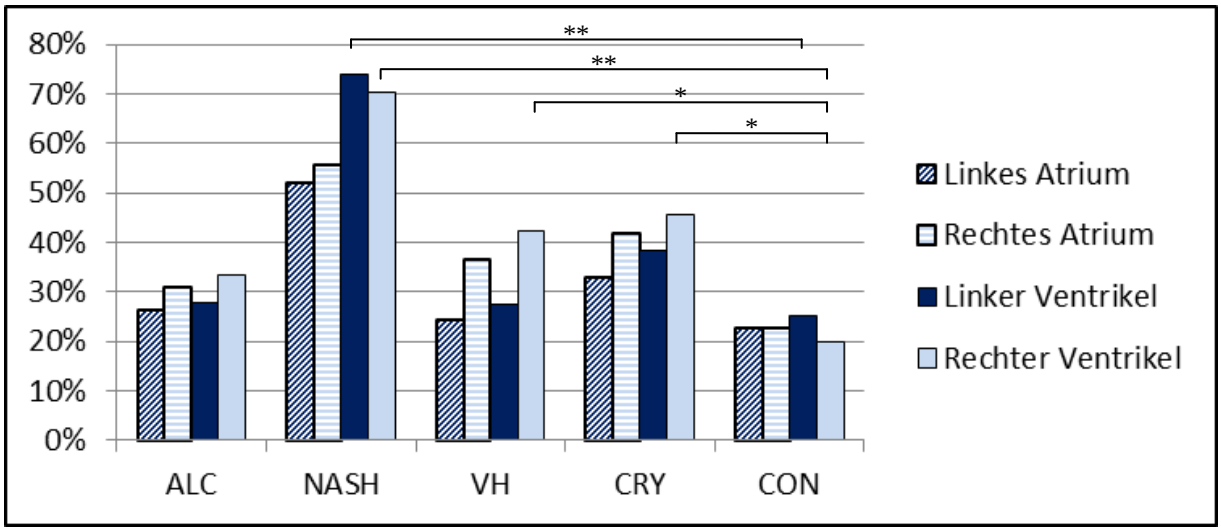

Abbildung 3.4: Gruppenabhängige Darstellung der Prävalenz dilatierter Herzinnenräume.
*[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; Dilatierter Herzinnenraum: Befunderhebung auf Grundlage der entsprechenden Beurteilung durch den Obduzenten; * = p(Odd's Ratio) ≤ 0,05; ** = p(Odd's Ratio) ≤ 0,001; Aus Gründen der Übersicht wurden bzgl. der Signifikanzen nur ventrikuläre Dilatationen berücksichtigt]*

Gruppe im Vergleich zur CON	**OR**	**95% - Konfidenzintervall**	**p-Wert**
Dilatation – linksatrial			**(p = 0,057)***
ALC	1,228	0,571 ; 2,643	0,599
NASH	***3,709***	***1,287 ; 10,692***	***0,015***
VH	1,102	0,371 ; 3,273	0,861
CRY	1,676	0,660 ; 4,254	0,277
Dilatation – rechtsatrial			**(p = 0,028)***
ALC	1,539	0,717 ; 3,304	0,269
NASH	***4,306***	***1,489 ; 12,447***	***0,007***
VH	1,968	0,705 ; 5,494	0,196
CRY	2,476	0,991 ; 6,183	0,052
Dilatation – linksventrikulär			**(p = <0,001)***
ALC	1,153	0,550 ; 2,416	0,707
NASH	***8,571***	***2,798 ; 26,254***	***<0,001***
VH	1,125	0,394 ; 3,210	0,826
CRY	1,853	0,754 ; 4,553	0,179
Dilatation – rechtsventrikulär			**(p = <0,001)***
ALC	2,011	0,908 ; 4,453	0,085
NASH	***9,500***	***3,061 ; 29,483***	***<0,001***
VH	***2,947***	***1,044 ; 8,320***	***0,041***
CRY	***3,333***	***1,303 ; 8,526***	***0,012***

Tabelle 3.6: Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. der Dilatation der Herzinnenräume. Erklärende Variable: Gruppe; Referenzkategorie: CON.
*[OR = Odd's Ratio; ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; Dilatierter Herzinnenraum: Befunderhebung auf Grundlage der entsprechenden Beurteilung durch den Obduzenten; fett, kursiv = p < 0,05; * = Overall-Signifikanz]*

Insgesamt zeigte sich im Vergleich der Ätiologie-Gruppen mit der Kontrollgruppe, dass die Personen mit Leberzirrhose ungeachtet der Ätiologie höhere Risiken für das Vorliegen eines kritischen Herzgewichts, einer ventrikulären Hypertrophie und einer Dilatation der Herzinnenräume aufwiesen. Das Risiko für das Vorliegen von krankhaften Veränderungen des rechten Herzens war hierbei in allen Ätiologie-Gruppen stärker erhöht, als hinsichtlich der Pathologien des linken Herzens. Es ließ sich somit für die Pathologien des rechten Atriums sowie des rechten Ventrikels eine größere Differenz der Prävalenzen zwischen den Ätiologie-Gruppen und der Kontrollgruppe feststellen, als für die linken Herzinnenräume. Im Hinblick auf die Prävalenz lagen in allen Gruppen mehr linksventrikuläre als rechtsventrikuläre Hypertrophien vor, während bzgl. der Dilatation der Herzinnenräume das rechte Herz – mit Ausnahme der Ventrikeldilatation bei NASH-Leberzirrhose und den Kontrollen – häufiger betroffen war, als das linke Herz.

3.2.3 Koronarsklerose

Zusammengefasst wurde eine mittel- sowie hochgradige Koronarsklerose entsprechend ALC, NASH, VH, CRY und CON in 45% (245), 70% (19), 33% (11), 55% (30) und 33% (13) der Fälle beobachtet (Abb. 3.5). Als mittelgradige Koronarsklerose galt das Auftreten von Gefäßwandverkalkungen der Koronargefäße, bei hochgradiger Koronarsklerose lag zusätzlich eine Stenose $\geq$ 50%, eine aufgebrochene bzw. ulzerierte Gefäßwand oder eine als sanduhr-, zwingen- oder spangenförmig beschriebene Verengung vor.

Verglichen mit der Kontrollgruppe fielen bei NASH-Leberzirrhose sowie in bei kryptogener Leberzirrhose signifikante Steigerungen des Risikos für das Vorliegen einer Koronarsklerose entsprechend um das 4,9-fache ($p = 0,003$) bzw. um das 2,5-fache ($p = 0,035$) auf. Das Risiko war in den Gruppen mit alkoholtoxischer und viral verursachter Leberzirrhose ebenfalls erhöht, hier jedoch nicht signifikant (Tab. 3.7).

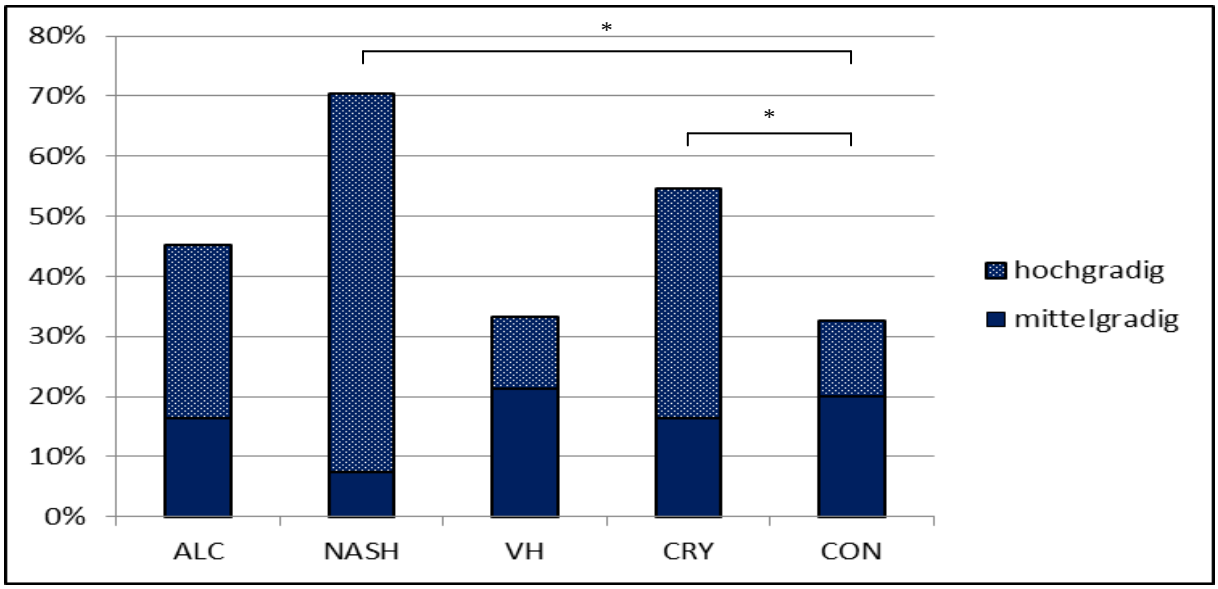

Abbildung 3.5: Gruppenabhängige Darstellung der Prävalenz von hoch- und mittelgradiger Koronarsklerose.
*[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; mittelgradig = Gefäßwandverkalkung; hochgradig = Gefäßwandverkalkung und Stenose ≥ 50% oder aufgebrochene bzw. ulzerierte Gefäßwand oder als sanduhr-, zwingen- oder spangenförmig beschriebene Verengung; * = p(Odd's Ratio) ≤ 0,05]*

Gruppe im Vergleich zu CON	**OR**	**95% - Konfidenzintervall**	**p-Wert**
Koronarsklerose			**(p = 0,014)***
ALC	1,702	0,860 ; 3,369	0,127
NASH	***4,933***	***1,712 ; 14,214***	***0,003***
VH	1,038	0,390 ; 2,769	0,940
CRY	***2,492***	***1,067 ; 5,821***	***0,035***

Tabelle 3.7: Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. hoch- und mittelgradiger Koronarsklerose. Erklärende Variable: Gruppe; Referenzkategorie: CON.
*[OR = Odd's Ratio; ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; mittelgradig = Gefäßwandverkalkung; hochgradig = Gefäßwandverkalkung und Stenose ≥ 50% oder aufgebrochene bzw. ulzerierte Gefäßwand oder als sanduhr-, zwingen- oder spangenförmig beschriebene Verengung; fett, kursiv = p < 0,05; * = Overall-Signifikanz]*

3.2.4 Weitere kardiale Variablen

Die gruppenspezifischen Unterschiede der Variablen Endokardfibrose, epikardialer Fettbewuchs, Lipomatosis cordis und morphologische Veränderungen der Herzklappen fielen geringer aus und die festgestellten Prävalenzen waren insgesamt häufig niedriger, als im Hinblick auf die bereits beschriebenen Variablen (Tab. 3.8). In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich bzgl. der Ätiologie-Gruppen keine signifikanten Steigerungen des Risikos für das Vorliegen einer der genannten Variablen gegenüber der Kontrollgruppe. Die Overall-Signifikanz besaß für jede der Variablen einen p-Wert > 0,05.

Kardiale Variable	**ALC**	**NASH**	**VH**	**CRY**	**CON**
Endokardfibrose	22% (118)	26% (7)	21% (7)	24% (13)	15% (6)
Erhöhter epikardialer Fettbewuchs	24% (131)	22% (6)	21% (7)	22% (12)	23% (9)
Lipomatosis cordis	19% (104)	33% (9)	21% (7)	24% (13)	13% (5)
Morphologische Veränderungen der Herzklappen					
Trikuspidalklappe	10% (55)	11% (3)	9% (3)	20% (11)	13% (5)
Pulmonalklappe	7% (40)	11% (3)	9% (3)	11% (6)	13% (5)
Mitralklappe	19%(102)	37% (10)	21% (7)	29% (16)	15% (6)
Aortenklappe	12% (66)	22% (6)	12% (4)	24% (13)	15% (6)

Tabelle 3.8: Gruppenabhängige Darstellung der Prävalenzen verschiedener kardialer Variablen. *[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; Die Befunde Endokardfibrose, Lipomatosis cordis und morphologische Veränderungen der Herzklappen basieren auf der Erwähnung/Beschreibung dieser Pathologie im Sektionsprotokoll; Als erhöhter epikaridaler Fettbewuchs galten Beschreibungen des Bewuchses der Herzaußenwand als mittelgradig oder stark erhöht]*

3.3 Multivariate Analyse: Einfluss von Alter, BMI, Geschlecht

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ließ sich der signifikante Einfluss der Ätiologie-Gruppe auf das Vorliegen kardialer Pathologien nur für die Variablen rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dilatation bestätigen. Hier zeigte sich entsprechend – adjustiert für Geschlecht, Alter und BMI – eine Overall-Signifikanz $p = 0{,}011$ bzw. $p = 0{,}003$. Für beide Variablen zeigte sich ein zusätzlicher risikosteigernder Einfluss des Alters ($p = 0{,}022$ bzw. $p < 0{,}001$) sowie bzgl. der rechtsventrikulären Dilatation eine Risikoerhöhung bei Personen männlichen Geschlechts ($p = 0{,}010$).

Die Overall-Signifikanz der Ätiologie-Gruppe lag bzgl. der linksventrikulären Dilatation mit $p = 0{,}087$ in der Nähe des Signifikanzbereichs. Zusätzlich zeigten Geschlecht, Alter und BMI einen Einfluss (jeweils $p < 0{,}001$).

3.3.1 Einfluss des Alters

Es zeigte sich sowohl für die Personen mit Leberzirrhose als auch für die Kontrollgruppe ein proportionaler Zusammenhang zwischen Alter und Herzgewicht (Abb. 3.6). Die Individuen innerhalb der Leberzirrhose-Gruppe zeigten mit steigendem Sterbealter tendenziell eine stärkere Zunahme des Herzgewichts (Regressionskoeffizient = 4,303; $p < 0{,}001$; Pearson R = 0,302; $p < 0{,}001$) als Individuen innerhalb der Kontrollgruppe, die diesbezüglich jedoch keine signifikanten Ergebnisse aufwiesen (Regressionskoeffizient = 2,638; $p = 0{,}209$; Pearson R = 0,208; $p = 0{,}209$).

Das Alter hatte einen risikosteigernden Einfluss auf die Variablen kritisches Herzgewicht, rechtsventrikuläre Hypertrophie, Dilatation aller Herzinnenräume, Endokardfibrose, Koronarsklerose, Lipomatosis cordis und die Veränderungen aller Herzklappen (Tab. 3.9).

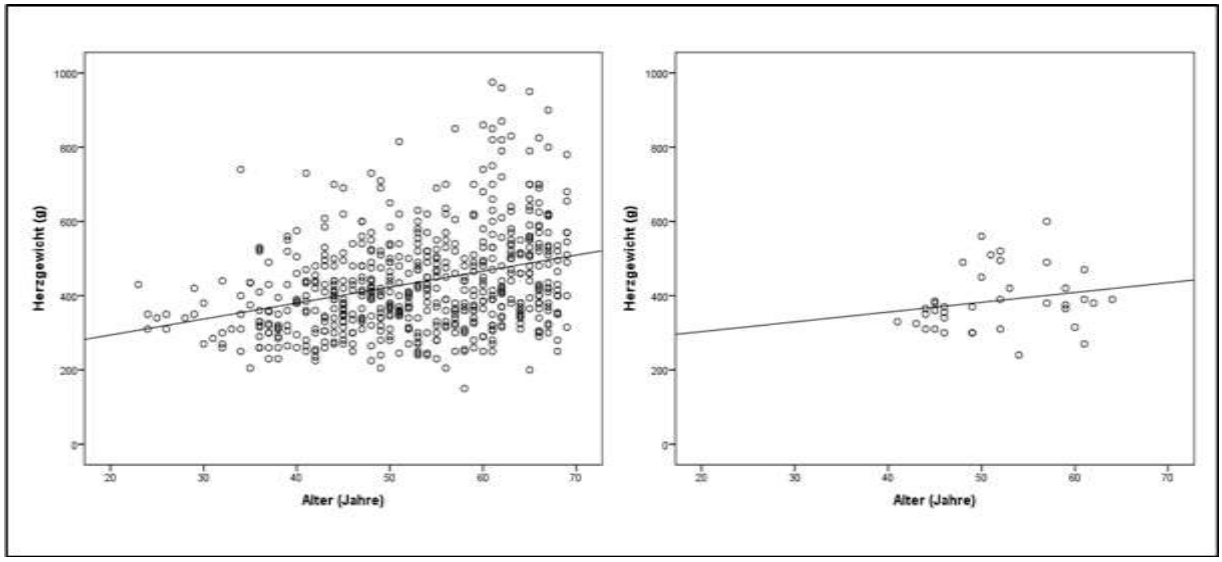

Abbildung 3.6: Herzgewicht in Abhängigkeit des Alters innerhalb der gesamten Leberzirrhose-Gruppe (links) und CON (rechts).
[CON = Kontrollgruppe; g = Gramm]

Beeinflusste kardiale Variable	**OR**	**95% - Konfidenzintervall**	**p-Wert**
Einfluss des Alters, Risikoanstieg pro Lebensjahr			
Kritisches Herzgewicht	1,073	1,046 ; 1,100	<0,001
Hypertrophie – rechtsventrikulär	1,023	1,003 ; 1,043	0,022
Dilatation – linksatrial	1,058	1,037 ; 1,079	<0,001
Dilatation – rechtsatrial	1,042	1,024 ; 1,061	<0,001
Dilatation – linksventrikulär	1,036	1,016 ; 1,056	<0,001
Dilatation – rechtsventrikulär	1,036	1,018 ; 1,054	<0,001
Endokardfibrose	1,042	1,022 ; 1,063	<0,001
Koronarsklerose	1,096	1,075 ; 1,118	<0,001
Lipomatosis cordis	1,030	1,009 ; 1,052	0,005
Veränderungen TK	1,039	1,012 ; 1,067	0,005
Veränderungen PK	1,043	1,011 ; 1,076	0,009
Veränderungen MK	1,040	1,019 ; 1,061	<0,001
Veränderungen AK	1,054	1,028 ; 1,081	<0,001

Tabelle 3.9: Multivariate Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. der kardialen Variablen, auf die das Alter einen statistisch signifikanten Einfluss zeigte, adjustiert für Gruppe, Geschlecht und BMI.
[OR = Odd's Ratio; Kritisches Herzgewicht ≥ 500g; rechtsventrikuläre Hypertrophie ≥ 6mm oder Beschreibung durch den Obduzenten; Dilatation = Beschreibung durch den Obduzenten]

3.3.2 Einfluss des BMI

Höhere BMI-Werte waren sowohl bei Personen mit als auch ohne Leberzirrhose mit einem größeren Herzgewicht assoziiert (Abb. 3.7). Die Individuen innerhalb der Leberzirrhose-Gruppe zeigten mit steigendem BMI eine stärkere Zunahme des Herzgewichts (Regressionskoeffizient = 11,774; p < 0,001; Pearson R = 0,507; p < 0,001) als Individuen innerhalb der Kontrollgruppe (Regressionskoeffizient = 8,584; p = 0,038; Pearson R = 0,362; p = 0,038).

Mit steigendem BMI erhöhte sich zudem signifikant das Risiko für das Auftreten von kritischem Herzgewicht, linksventrikulärer Hypertrophie, einer Dilatation der Vorhöfe und des linken Ventrikels sowie für einen erhöhten epikardialen Fettbewuchs und Lipomatosis cordis (Tab. 3.10).

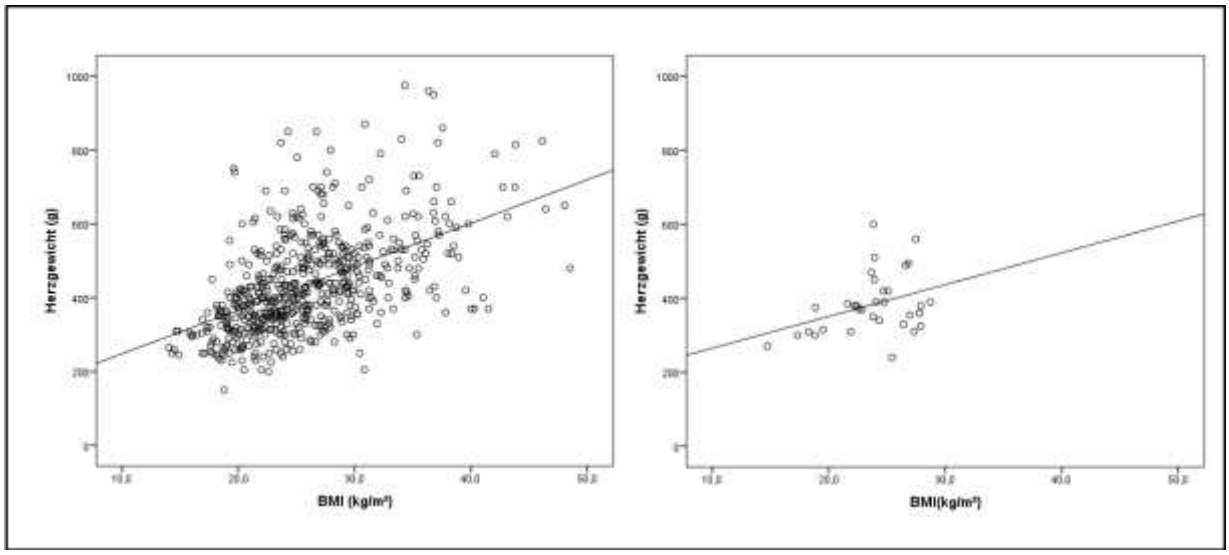

Abbildung 3.7: Herzgewicht in Abhängigkeit des BMI innerhalb der gesamten Leberzirrhose-Gruppe (links) und CON (rechts).
[CON = Kontrollgruppe; g = Gramm; BMI = Body-Mass-Index; kg = Kilogramm; m = Meter]

Beeinflusste kardiale Variable	**OR**	**95% - Konfidenzintervall**	**p-Wert**
Einfluss des BMI, Risikoanstieg pro zusätzlichem kg/m²			
Kritisches Herzgewicht	1,192	1,143 ; 1,242	<0,001
Hypertrophie – linksventrikulär	1,031	1,004 ; 1,059	0,025
Dilatation – linksatrial	1,058	1,028 ; 1,090	<0,001
Dilatation – rechtsatrial	1,039	1,010 ; 1,068	0,007
Dilatation – linksventrikulär	1,060	1,027 ; 1,094	<0,001
Erhöhter epikardialer Fettbewuchs	1,030	1,001 ; 1,059	0,042
Lipomatosis cordis	1,062	1,029 ; 1,095	<0,001

Tabelle 3.10: Multivariate Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. der kardialen Variablen, auf die der BMI einen statistisch signifikanten Einfluss zeigte, adjustiert für Gruppe, Geschlecht und Alter.
[OR = Odd's Ratio; Kritisches Herzgewicht ≥ 500g; rechtsventrikuläre Hypertrophie ≥ 6mm oder Beschreibung durch den Obduzenten; Dilatation = Beschreibung durch den Obduzenten; Erhöhter epikardialer Fettbewuchs = Beschreibung durch den Obduzenten als mittelstark oder stark erhöht]

3.3.3 Einfluss des Geschlechts

In der geschlechtsabhängigen Analyse des Herzgewichts zeigte sich für weibliche Personen mit Leberzirrhose ein mittleres Herzgewicht von 357,3 ± 96,3g (N = 174). Dem gegenüber stand ein deutlich höheres Herzgewicht der männlichen Personen mit einem Mittelwert von 467,61 ± 149,8g (N = 431). Hinsichtlich der Personen ohne Leberzirrhose hatten weibliche Personen im Durchschnitt ein Herzgewicht von 332,3 ± 36,4g (N = 11), während das Herzgewicht bei männlichen Personen im Mittel 408,3 ± 85,7g betrug (N = 27). In beiden Fällen handelte es sich um einen signifikanten Unterschied (entsprechend: $p < 0{,}001$ bzw. $p = 0{,}008$) (Abb. 3.8).

Personen mit männlichem Geschlecht besaßen zudem ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten eines kritischen Herzgewichts, linksventrikulärer Hypertrophie, linksatrialer Dilatation und Koronarsklerose. Als gegenüber den weiblichen Personen verringert zeigte sich das Risiko für das Vorliegen von Lipomatosis cordis (Tab. 3.12).

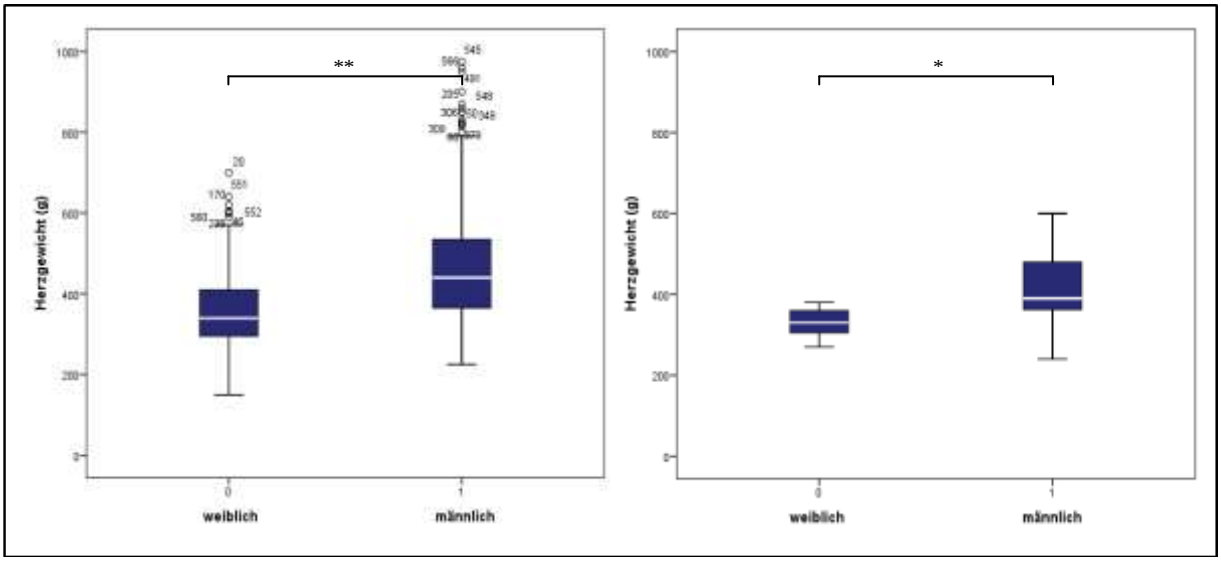

Abbildung 3.8: Herzgewicht in Abhängigkeit des Geschlechts innerhalb der gesamten Leberzirrhose-Gruppe (Abbildung links) und CON (Abbildung rechts).
[g = Gramm; ° = Ausreißer; Die Zahlen neben ° bezeichnen die Fallnummer in der Datentabelle = p ≤ 0,05; ** = p ≤ 0,001]*

Gruppe	N(w)	Herzgewicht weiblich (g)	N(m)	Herzgewicht männlich (g)
ALC	134	348,0 ± 92,8	359	457,8 ± 131,3
NASH	10	477,0 ± 112,9	17	741,0* ± 294,5
VH	11	360,5 ± 61,5	22	425,8 ± 96,9
CRY	19	358,4 ± 91,9	33	461,8 ± 131,6
CON	11	332,3 ± 36,4	27	408,3 ± 85,3

Tabelle 3.11: Herzgewicht in Abhängigkeit des Geschlechts in den einzelnen Gruppen.
*[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; N = Fallzahl; m = männlich; w = weiblich; g = Gramm; * = Einfluss durch Extremwerte (Median = 627,0g)]*

Beeinflusste kardiale Variable	OR	95% - Konfidenzintervall	p-Wert
Einfluss des Geschlechts, Referenzkategorie: weiblich			
Kritisches Herzgewicht	9,260	4,568 ; 18,771	<0,001
Hypertrophie – linksventrikulär	1,968	1,387 ; 2,792	<0,001
Dilatation – linksatrial	1,838	1,203 ; 2,807	0,005
Dilatation – linksventrikulär	2,182	1,429 ; 3,331	<0,001
Dilatation – rechtsventrikulär	1,638	1,126 ; 2,382	0,010
Koronarsklerose	2,976	2,013 ; 4,401	<0,001
Lipomatosis cordis	0,505	0,334 ; 0,764	0,001

Tabelle 3.12: Multivariate Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. der kardialen Variablen, auf die das Geschlecht einen statistisch signifikanten Einfluss zeigte, adjustiert für Gruppe, Alter und BMI, Referenzkategorie: weiblich.

[OR = Odd's Ratio; Kritisches Herzgewicht ≥ 500g; linksventrikuläre Hypertrophie ≥ 12mm oder Beschreibung durch den Obduzenten; Dilatation = Beschreibung durch den Obduzenten; Koronarsklerose = Verkalkung und oder Stenose > 50%]

3.4 Todesursachen: Prävalenzen und Einfluss der Leberzirrhose-Ätiologie

3.4.1 Feststellung der Todesursachen und Verteilung der Prävalenzen

Es konnte in 92% (642/699) der Fälle eine Todesursache festgestellt werden. 86% (555/642) davon ließen sich in die festgelegten Kategorien einteilen, in 14% (87/642) der Fälle war dies nicht möglich oder es lagen mehr als zwei todesursächliche Faktoren vor (Abb. 3.9). Insgesamt basierten 8% (57) der geklärten Todesursachen auf einem Verdacht, während in 18% der Fälle mehr als ein Faktor als todesursächlich in Betracht kam.

Bezogen auf alle Sektionen verstarben 20% (138) der Personen an einer kardialen Ursache, 19% (131) an einer GI-Blutung, 15% (105) an Unfällen etc., 9% (66) an Entzündungen bzw. Infektionen, 7% (48) an Intoxikationen und jeweils 5% an einer hepatischen Ursache (35) bzw. an einer Ursache, die mit dem ZNS in Zusammenhang stand (32) (Abb. 3.10).

Die Art und Anteil der drei häufigsten Todesursachen variierten innerhalb der verschiedenen Gruppen. Von den Personen mit alkoholtoxischer Leberzirrhose verstarben 21% (116) an einer GI-Blutung, 20% (108) an einer kardialen Ursache und 13% (72) an Unfällen etc., bei NASH-Leberzirrhose verstarben 37% (10) an einer kardialen Ursache, 22% (6) an Entzündungen bzw. Infektionen und 15% (4) an einer GI-Blutung. Todesursächlich bei Leberzirrhose durch virale Hepatitis war in 27% (9) der Fälle eine Intoxikation, in 15% (5) Unfälle etc. und in 12% (4) der Fälle eine GI-Blutung. Von den Personen mit kryptogener Leberzirrhose verstarben 24% (13) an einer kardialen Ursache, 18% (10) an Unfällen etc. und 13% (7) an einer GI-Blutung. In der Kontrollgruppe waren 43% (17) an Unfällen etc., 15% (6) an einer kardialen Ursache und 13% (5) an Intoxikationen verstorben (Abb. 3.11).

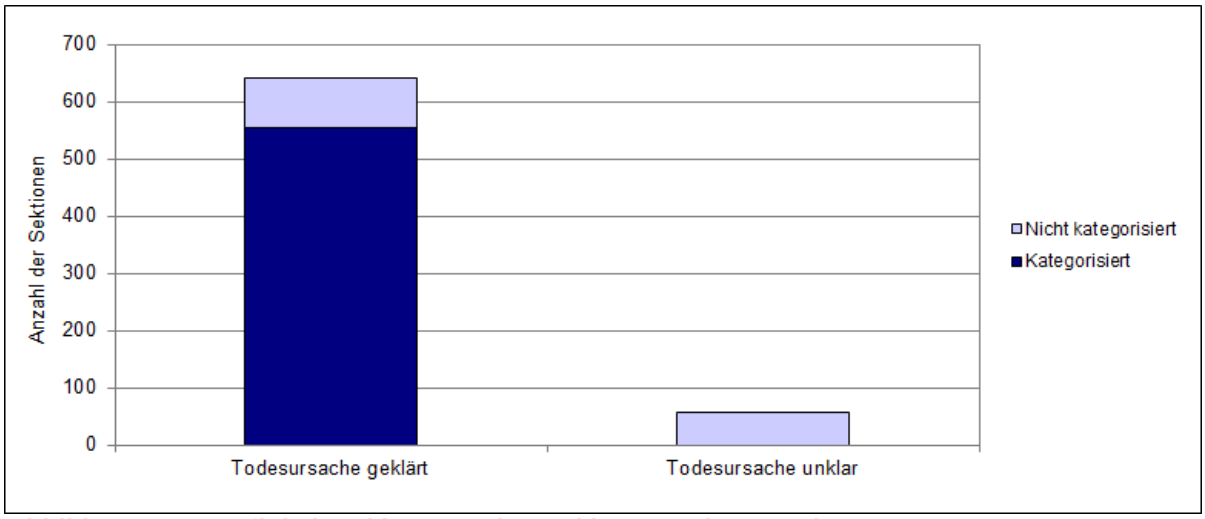

Abbildung 3.9: Häufigkeit geklärter und ungeklärter Todesursachen.
[Kategorisiert = Eingeteilt in Todesursachen-Kategorien (Abb.3.10), Nicht kategorisiert = Sonstige Todesursache, mehr als zwei todesursächliche Faktoren, Todesursache unklar]

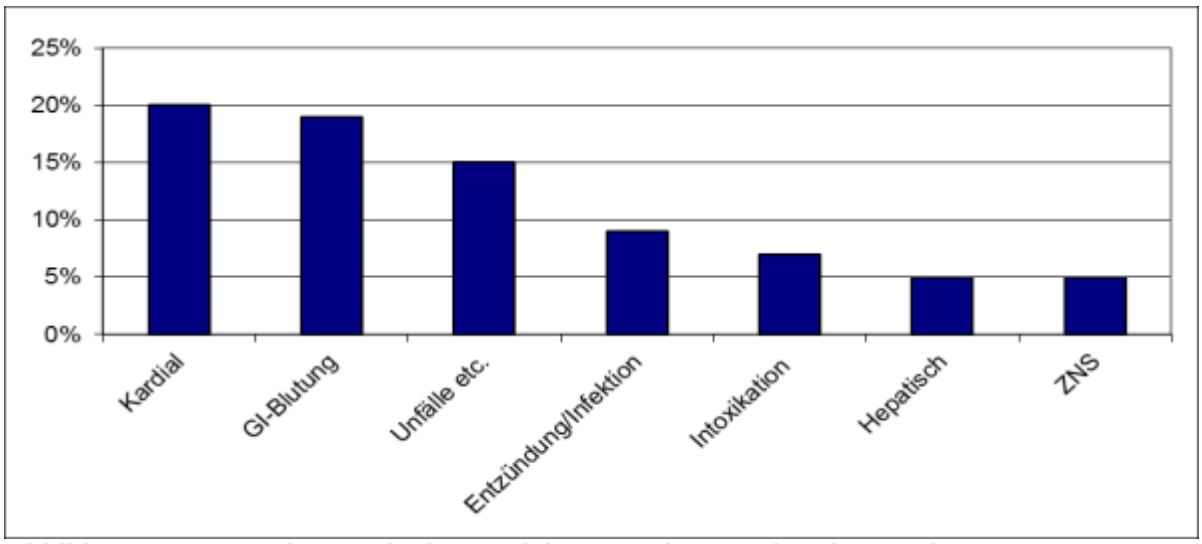

Abbildung 3.10: Prävalenzen der kategorisierten Todesursachen (N = 555).
[N = Anzahl; GI = Gastrointestinal; etc. = et cetera; ZNS = Zentralnervensystem]

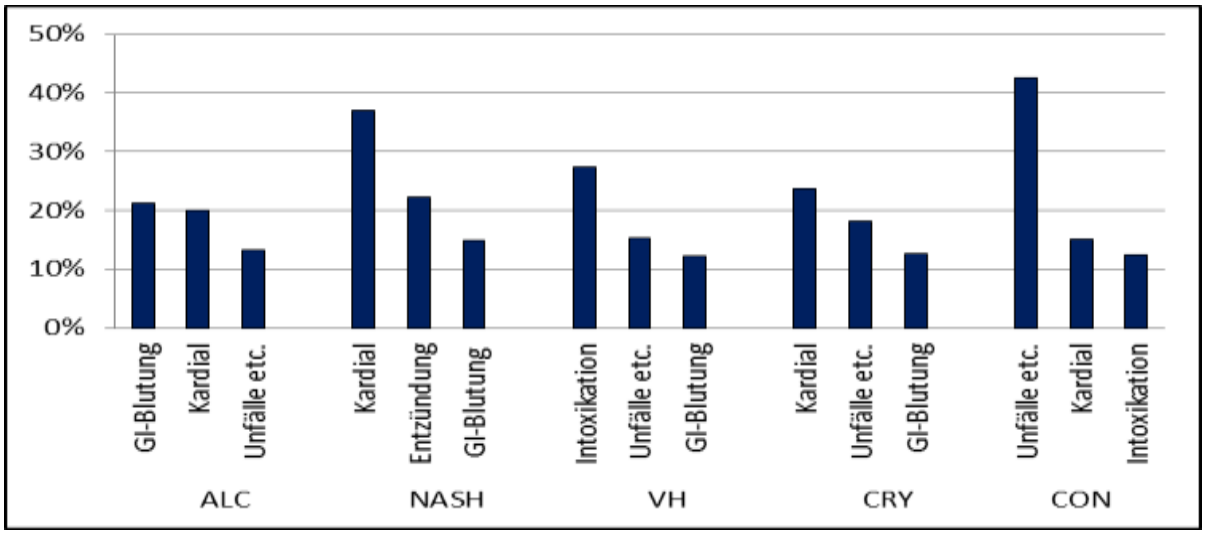

Abbildung 3.11: Gruppenabhängige Darstellung der prozentual häufigsten Todesursachen.
[ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Zirrhose; VH = Zirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; GI = Gastrointestinal; etc. = et cetera]

3.4.2 Bedeutung der Ätiologie der Leberzirrhose für die Todesursachen

Im Vergleich mit den Personen ohne Leberzirrhose zeigten alle Ätiologie-Gruppen mit Ausnahme der Leberzirrhose durch virale Hepatitis ein erhöhtes Risiko, an einer kardialen Todesursache zu versterben. Bei NASH-Leberzirrhose zeigte sich eine Risikoerhöhung um das 3,3-fache (p = 0,043), während die alkoholtoxischen und kryptogenen Leberzirrhosefälle nicht signifikante Erhöhungen von 40% bzw. 75% zeigten (Tab. 3.13).

Beim Vergleich der nicht-ethyltoxischen Ätiologie-Gruppen mit der alkoholtoxischen Gruppe zeigten Personen mit NASH-Leberzirrhose ein um das 2,4-fache (p = 0,036) erhöhtes Risiko, an einer kardialen Todesursache zu versterben, bei kryptogener Leberzirrhose war das Risiko um 25% erhöht. Ein um 87% (p = 0,043) geringeres Risiko für eine kardiale Todesursache wies die Gruppe mit viraler Hepatitis auf.

Gruppe	**OR**	**95% - Konfidenzintervall**	**p-Wert**
Kardiale Todesursache – Referenzkategorie CON			**(p = 0,044)***
ALC	1,404	0,575 ; 3,429	0,457
NASH	***3,333***	***1,037 ; 10,714***	***0,043***
VH	0,177	0,020 ; 1,553	0,118
CRY	1,754	0,603 ; 5,102	0,302
Kardiale Todesursache – Referenzkategorie ALC			**(p = 0,044)***
NASH	***2,375***	***1,057 ; 5,333***	***0,036***
VH	***0,126***	***0,017 ; 0,934***	***0,043***
CRY	1,250	0,648 ; 2,410	0,506

Tabelle 3.13: Logistische Regressionsanalyse, Darstellung der Odd's Ratio bzgl. einer kardialen Todesursache. Erklärende Variable: Gruppe.
*[OR = Odd's Ratio; ALC = Alkoholtoxische Leberzirrhose; NASH = NASH-Leberzirrhose; VH = Leberzirrhose durch virale Hepatitis; CRY = Kryptogene Leberzirrhose; CON = Kontrollgruppe; Kardiale Todesursache = Infarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie, Herzversagen, kardiorespiratorisches Versagen, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit; fett, kursiv = p < 0,05; * = Overall-Signifikanz]*

Die Gruppe mit viraler Hepatitis zeigte sowohl im Vergleich mit den ethyltoxischen Leberzirrhose-Fällen als auch den Kontrollen ein erhöhtes Risiko, an einer Intoxikation zu versterben. Signifikant war ein um das 5,6-fache gesteigertes Risiko gegenüber der alkoholtoxischen Leberzirrhose-Gruppe (p < 0,001; 95% KI = 2,426; 13,044). Im Hinblick auf die Todesursache Unfälle etc. zeigte sich für alle Ätiologie-Gruppen ein signifikanter Unterschied im Vergleich mit der Kontrollgruppe, wobei die Personen ohne Leberzirrhose ein um 70 – 95% höheres Risiko aufwiesen, an Unfällen etc. zu versterben (p < 0,001 – 0,015).

Personen mit NASH-Leberzirrhose wiesen im Verglich zur alkoholtoxischen Leberzirrhose ein um das 2,9 fache gesteigertes Risiko auf, an einem entzündlichen Geschehen zu versterben (p = 0,029; 95% KI = 1,112; 7,490). Verglichen mit den Personen der Kontrollgruppe war dieses Risiko sogar um das 3,5-fache erhöht, jedoch außerhalb des Signifikanzbereichs (p = 0,097). Für beide Ergebnisse ist dabei eine Overall-Signifikanz > 0,05 zu berücksichtigen.
Für die Todesursachen Hepatisch, GI-Blutung und ZNS war eine Betrachtung der Kontrollgruppe nicht möglich, da innerhalb dieser Gruppe kein Individuum eine derartige Todesursache aufwies. Bzgl. der Analyse von alkoholtoxischer Leberzirrhose im Vergleich mit den nicht-ethyltoxischen Leberzirrhose-Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

3.4.3 Prädiktive Faktoren

Eine univariate Analyse der kardialen Variablen als mögliche prädiktive Faktoren für die verschiedenen Todesursachen zeigte, dass sich innerhalb der Gruppe mit alkoholtoxischer Leberzirrhose die meisten Pathologien als statistisch signifikanter risikosteigernder Faktor einer kardialen Todesursache erwiesen. Lediglich die Variablen links- und rechtsventrikuläre Hypertrophie, erhöhter epikardialer Fettbewuchs sowie die Veränderungen der vier Herzklappen zeigten keine signifikante Risikosteigerung. In einer anschließenden multivariaten Analyse der sechs einflussreichsten Variablen – in diesem Falle Kritisches Herzgewicht, links- und rechtsatriale sowie linksventrikuläre Dilatation, Endokardfibrose und Koronarsklerose – bestätigte sich der signifikante Einfluss im Hinblick auf die Variablen kritisches Herzgewicht, Koronarsklerose und Endokardfibrose. Adjustiert für den Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI ergaben sich Erhöhungen des Risikos für eine kardiale Todesursache um das 6,3-fache (p < 0,001; 95% KI = 3,658; 10,098) bei Vorliegen eines Kritischen Herzgewichts, um das 4,2-fache (p < 0,001; 95% KI = 2,281; 7,610) bei Vorliegen von Koronarsklerose und um das 2,4-fache (p = 0,003; 95% KI = 1,330; 4,161) bei Vorliegen von Endokardfibrose. Bezüglich der anderen Todesursachen sowie innerhalb aller anderen Gruppen erwies sich keine der kardialen Variablen als statistisch signifikanter, risikosteigernder Faktor einer bestimmten Todesursache. Mögliche prädiktive Faktoren konnten somit nicht gefunden werden.

3.4.4 Multivariate Analyse: Einflusses von Alter, BMI, Geschlecht

Im Hinblick auf die Todesursachen erhöhte sich das Risiko für eine kardiale Todesursache mit steigendem Alter (OR = 1,078; $p < 0,001$) und BMI (OR = 1,055; $p = 0,002$).

Männliche Personen wiesen zudem ein gegenüber weiblichen Personen gesteigertes Risiko für kardiale Todesursachen (OR = 1,906; $p = 0,010$) und Unfälle (OR = 2,010; $p = 0,014$) sowie ein verringertes Risiko für den Eintritt einer hepatischen Todesursache (OR = 0,404; $p = 0,011$) auf.

Mit steigendem Alter verminderte sich das Risiko für das Auftreten von todesursächlichen GI-Blutungen (OR = 0,970; $p = 0,003$) oder Intoxikationen (OR = 0,954; $p = 0,003$).

Weitere Einflüsse von Geschlecht, Alter oder BMI im Hinblick auf die verschiedenen Todesursachen ergaben sich nicht.

4 Diskussion

Kardiale Veränderungen im Sinne einer systolischen und diastolischen Dysfunktion sowie elektrophysiologische Auffälligkeiten sind häufig beobachtete Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose, die unter dem Begriff „zirrhotische Kardiomyopathie“ zusammengefasst werden (Møller und Henriksen 2008). Zahlreiche Studien der letzten Jahre ermöglichten einen Einblick in die Pathogenese dieser Erkrankung und beschrieben die physiologischen und hämodynamischen Veränderungen, die mit der verminderten Herzleisung einhergehen (Ma und Lee 1996, Ma et al. 1996, 1997, Liu et al. 2000, 2001, Ceolotto et al. 2008).

Hinsichtlich struktureller kardialer Veränderungen bei Personen mit Leberzirrhose ist wenig bekannt, am ehesten wurde über eine Zunahme der Myokardmasse – insbesondere linksventrikulär – sowie eine Dilatation des linken Vorhofs berichtet (Lunseth et al. 1958, Wong et al. 1999, 2001, Ortiz-Olvera et al. 2011).

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Art und Prävalenz struktureller kardialer Veränderungen bei Personen mit Leberzirrhose zu erfassen und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ätiologien der Leberzirrhose zu analysieren. Der Vergleich mit lebergesunden Individuen sowie die Untersuchung von Einflussfaktoren sollte es ermöglichen, gefährdete Patienten im klinischen Alltag früher zu erkennen und das Bewusstsein für kardiale Komplikationen bei Leberzirrhose erhöhen.

4.1 Ätiologie der Leberzirrhose

In den verschiedenen Ätiologie-Gruppen, fallen Unterschiede bzgl. der Fallzahl auf. 82,5% (544/659) der Leberzirrhose-Fälle wurden auf Alkoholabusus zurückgeführt, 4,1% (27/659) auf eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung bzw. -hepatitis und 5,0% (33/659) auf eine virale Hepatitis. 8,3% (55/659) der Fälle wurden der kryptogenen Gruppe zugeordnet.

In der Literatur wird Alkoholabusus als häufigste Ursache einer Leberzirrhose in der westlichen Welt angesehen, was sich auch in unseren Fallzahlen widerspiegelt. Der Anteil alkoholisch bedingter Leberzirrhosen wird auf 60 – 70% geschätzt, etwa 10% zählen zu den durch virale Hepatitiden verursachten Leberzirrhosen sowie 10 – 15% zu den kryptogenen Leberzirrhosen (Kumar et al. 2003). Organische Ursachen wie beispielsweise Hämochromatose oder Gallenwegserkankungen, die insgesamt in bis

zu 15% der Fälle einer Leberzirrhose zugrunde lägen (Kumar et al. 2003), waren in unserer Studiengruppe kaum zu beobachten und wurden aufgrund der geringen Fallzahl (N < 10) von der Analyse ausgeschlossen.
Die Verschiebung der Prävalenzen zugunsten alkoholtoxischer Leberzirrhose in unserer Studienpopulation wird vermutlich durch den rechtsmedizinischen Ursprung des Kollektivs verursacht. Der Ursprung des Kollektivs erklärt auch die geringe Fallzahl der Kontrollgruppe. Die Voraussetzung einer gesunden Leber und einem Sterbealter von 52,7 ± 10,2 Jahren beschränkte die Fallzahl stark. Häufig lagen diesen Todesfällen Polytraumata oder Suizide zugrunde, im Falle eines Traumas durfte das Herz jedoch nicht zu stark beschädigt sein. Das Frequency matching hinsichtlich des Geschlechts setze zudem einen Anteil weiblicher Individuen von 30% voraus.

4.2 Kardiale Variablen

4.2.1 Herzgewicht und kritisches Herzgewicht

Herzgewicht

In unserer Studie besaßen die Personen mit Leberzirrhose allesamt ein höheres durchschnittliches Herzgewicht als die Personen ohne Leberzirrhose, bei denen der Mittelwert 386,3g betrug. Durchschnittlich lagen die Herzgewichte bzgl. alkoholtoxischer, viraler und kryptogener Leberzirrhose zwischen 404,0 – 427,9g, während Personen mit NASH-Leberzirrhose ein deutlich höheres mittleres Herzgewicht aufwiesen (643,2g; $p < 0,001$). Bei der geschlechtsabhängigen Betrachtung des durchschnittlichen Herzgewichts überschritten männliche Personen in allen Gruppen den Grenzwert von 400g. Weibliche Personen überschritten den Grenzwert von 350g in den Gruppen mit NASH-Leberzirrhose, sowie viral bedingter und kryptogener Leberzirrhose. Auch in der Autopsiestudie von Lunseth et al. (1958) wurde ein signifikant erhöhtes mittleres Herzgewicht von 400 ± 122g bei Personen mit Leberzirrhose im Vergleich mit der gesunden Bevölkerung ermittelt. Einen Hinweis auf die Beeinflussung des Herzgewichtes durch eine portale Hypertension per se zeigten zudem Inserte et al. (2003). Im Tierversuch wurde über eine Ligation des Gallengangs eine intrahepatische portale Hypertension verursacht. Sechs Wochen später hatte das Herzgewicht der Tiere um 30% zugenommen.

Kritisches Herzgewicht

Ein kritisches Herzgewicht bestand in den Gruppen mit alkoholtoxischer und kryptogener Leberzirrhose in 22% (121/544) und 25% (14/55) der Fälle. Bei NASH-Leberzirrhose ergab sich mit 70% (19/27) eine höhere Prävalenz (p[OR] < 0,001), bei Leberzirrhose durch virale Hepatitis und den Kontrollen wurde ein kritisches Herzgewicht entsprechend mit 15% (5/33) und 10% (4/40) seltener festgestellt.

Im Hinblick auf die gesamte Leberzirrhose-Gruppe zeigten 7,1% (14/174) der weiblichen sowie 31,3% (145/431) der männlichen Individuen ein kritisches Herzgewicht (p < 0,001).

Bereits ein Herzgewicht über 400g wurde von Lunseth et al. (1958) als kritisch erachtet. Insgesamt überschritten dort 42,4% (42/99) Personen diese Grenze. Im Hinblick auf das Geschlecht wiesen 25% der Frauen (6/24) und 48% (36/75) der Männer Herzgewichte über 400g auf. Ein kritisches Herzgewicht von 500g, welches unserer Studie zugrunde lag, wurde bei Lunseth et al. in 17 – 30% der Fälle beobachtet. Eine genauere Angabe ist hier nicht möglich, da die in der Veröffentlichung beschriebene Herzgewichtskategorie von 450 – 500g reichte. Abgesehen von der Gruppe mit NASH-Leberzirrhose liegen unsere Ergebnisse in einem ähnlichen Bereich. Auch Ortiz-Olvera et al. (2011) beschrieben eine Kardiomegalie als eine der häufigsten makroskopischen kardialen Veränderungen bei Personen mit Leberzirrhose sowohl alkoholtoxischer als auch nicht-alkoholischer Genese.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass eine Leberzirrhose unabhängig von der Ätiologie mit einer Zunahme des Herzgewichts assoziiert ist und dass eine erhöhte Myokardmasse entsprechend des Vorschlags der Expertengruppe 2005 in Montreal ein sinnvolles diagnostisches Zusatzkriterium für das Krankheitsbild der zirrhotischen Kardiomyopathie darstellt (Møller und Henriksen 2010).

Die im Vergleich zu Lunseth et al. niedrigeren Prävalenzen eines kritischen Herzgewichts in unserer Studie erklären sich durch den um 100g höher angesetzten Grenzwert.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Ätiologie-Gruppen lassen jedoch zusätzliche Einflussfaktoren vermuten. Neben der Bedeutung des Körpergewichts bzw. BMI für die höheren Herzgewichte bei NASH-Leberzirrhose ist auch an einen Zusammenhang mit dem Sterbealter der Personen zu denken. Die Zunahme der Myokardmasse ist ein über die Zeit fortschreitender Prozess, was erklären könnte,

weshalb die Prävalenz in der Gruppe mit viraler Hepatitis, die ein durchschnittliches Sterbealter von nur 46,6 Jahren aufwies, geringer ausfiel, als hinsichtlich der anderen Ätiologie-Gruppen. Die Zunahme des Herzgewichts mit steigendem Alter bei Patienten mit Leberzirrhose wurde auch von Lunseth et al. (1958) erwähnt. Hinsichtlich unserer Ergebnisse zeigte sich ein altersabhängiger Regressionskoeffizient von 4,3 ($p < 0,001$) sowie ein pro Lebensjahr um 7,3% steigendes Risiko für das Auftreten eines kritischen Herzgewichts ($p < 0,001$).

4.2.2 Hypertrophie und Dilatation

Linkes Atrium

Alle Ätiologie-Gruppen zeigten in unseren Ergebnissen höhere Prävalenzen (31-56%) für linksatriale Dilatation als die Kontrollen (23%), in der weiteren Analyse war der Einfluss der Ätiologie-Gruppe auf das Vorliegen dieser Pathologie jedoch nicht signifikant.

Ein vergrößerter linker Vorhof gilt in der Literatur als diagnostisches Zusatzkriterium zur Feststellung einer zirrhotischen Kardiomyopathie (Møller und Henriksen 2010). Bereits 1984 beobachteten Kelbæk et al. einen größeren linksatrialen Durchmesser bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe, und auch Pozzi et al. (1997) beschrieben erhöhte atriale Durchmesser bei Leberzirrhose-Patienten sowohl mit und ohne Aszites. Kurz darauf untersuchten Wong et al. (1999) echokardiographisch die Herzstruktur bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie (Gruppen mit und ohne Aszites) und einer bzgl. des Alters gematchten Kontrollgruppe. Es zeigte sich gegenüber den Kontrollen eine signifikante Größenzunahme des linken Atriums in beiden Leberzirrhose-Gruppen. Bestätigt wurden diese Ergebnisse in einer weiteren Studie von Wong et al. im Jahre 2001. In einem anderen Patientenkollektiv mit Leberzirrhose auf dem Boden einer Hepatitis C-Infektion wurden ebenfalls gegenüber lebergesunden Personen signifikant erhöhte Durchmesser des linken Vorhofs beobachtet (Khalik et al. 2012). Silvestre et al. (2013) beschrieben zudem einen positiven Zusammenhang zwischen MELD-Score und linksatrialem Durchmesser bei Patienten mit endgradiger Lebererkrankung.

Möglicherweise lässt sich die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und der fachbezogenen Literatur durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden erklären.

Die hier erwähnten Studien basieren auf echokardiographischen Untersuchungen, die eine genaue Messung auch geringgradiger Größenveränderungen des atrialen Durchmessers erlauben, während bei den Obduktionen nur der makroskopische Eindruck beschrieben wurde. Zwar konnten auch wir entsprechend der bereits vorliegenden Studien eine erhöhte Prävalenz linksatrialer Dilatation bei Leberzirrhose bestätigen, eine Empfehlung dieser Veränderung als diagnostisches Kriterium für die zirrhotische Kardiomyopathie erlauben unsere Ergebnisse jedoch nicht.

Linker Ventrikel

Mit Ausnahme der Gruppe mit viraler Hepatitis, die mit 30% (10/33) eine geringere Prävalenz aufwies als die Kontrollen (35%, 14/40), ergab sich eine höhere Prävalenz linksventrikulärer Hypertrophie bei Personen mit Leberzirrhose. Den größten Unterschied zur Kontrollgruppe zeigte mit einer doppelt so hohen Prävalenz von 70% (19/27) die NASH-Gruppe (p[OR] = 0,006).

Auch Wong et al. (1999, 2001) stellten bei Patienten mit Aszites aufgrund einer Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie gegenüber Personen ohne Lebererkrankung erhöhte linksventrikuläre relative Kammerwanddicken fest. Pozzi et al. (2007) beschrieben zudem signifikant erhöhte linksventrikuläre Wandstärken bei Patienten mit Leberzirrhose durch eine Hepatitis C. Diese Beobachtung machten sie sowohl im Vergleich mit der lebergesunden, normotensiven Kontrollgruppe als auch im Hinblick auf ein Patientenkollektiv mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie. Eine um das Dreifache erhöhte Prävalenz linksventrikulärer Hypertrophie bei Patienten mit Leberzirrhose gegenüber einer bzgl. Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe wurde zudem von De Marco et al. (2008) beobachtet. In der Autopsiestudie von Ortiz-Olvera et al. (2011) war eine linksventrikuläre Hypertrophie neben einer Kardiomegalie die am häufigsten beschriebene kardiale Pathologie bei Personen mit Leberzirrhose alkoholer und nicht-alkoholischer Genese. Khalik et al. (2012) zeigten außerdem eine erhöhte linksventrikuläre Masse bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund einer Hepatitis C-Infektion.

Unsere Ergebnisse bestätigen das vermehrte Auftreten linksventrikulärer Hypertrophie bei Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie gegenüber lebergesunden Personen und entsprechen den Resultaten bisheriger Studien.

Fraglich bleibt die Ursache für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen bzgl. unserer Hepatitis-Gruppe und den Veröffentlichungen von Pozzi et al. (2008) sowie

Khalik et al. (2012), in denen signifikante Erhöhungen der linksventrikulären Wandstärke und Masse auch bei Leberzirrhose-Patienten mit HCV berichtet wurden. Möglicherweise spielt hier erneut das jüngere Sterbealter unserer Gruppe eine Rolle, da die Studiengruppe von Pozzi et al. durchschnittlich 10-12 Jahre älter war. Andererseits lässt sich kein derartiger Altersunterschied zu der Gruppe von Khalik et al. feststellen und in unserer Analyse der Einflussfaktoren zeigte das Alter keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich linksventrikulärer Hypertrophie. Eine weitere mögliche Erklärung ist die andere Zusammensetzung unserer Hepatitis-Gruppe, da hier nur 17 Patienten eine anamnestisch gesicherte HCV-Infektion aufwiesen. Die restlichen Gruppenmitglieder hatten entweder eine HBV-Infektion oder nicht spezifizierte virale Hepatitis, oder aber sie wurden der Gruppe aufgrund des Risikoprofils bei vorangegangenem intravenösem Drogenabusus zugeteilt. Möglicherweise sollte zukünftig eine getrennte Betrachtung von Personen mit HBV- und HCV-Infektionen vorgenommen werden, da in diesen Gruppen unterschiedliche kardiovaskuläre Risiken beobachtet wurden (Loria et al. 2014).

Hinsichtlich linksventrikulärer Dilatation zeigten unsere Ergebnisse eine Prävalenz von 74% (20/27) bei NASH-Leberzirrhose mit einer 8,5-fachen Risikosteigerung ($p < 0,001$) gegenüber den Kontrollen, die eine Prävalenz von 25% (10/40) aufwiesen. Die Prävalenz in den anderen Ätiologie-Gruppen war nicht signifikant erhöht, die alkoholtoxischen Leberzirrhose-Fälle wiesen mit 28% (151/544) eine um nur 3% höhere Prävalenz als die Kontrollen auf.
Über linksventrikuläre Dilatation im Zusammenhang mit einer möglichen zirrhotischen Kardiomyopathie wurde in der Literatur wenig berichtet, gleichzeitig gilt eine ventrikuläre Dilatation insbesondere bei Alkoholkonsum meist als Ausdruck der alkoholischen Kardiomyopathie (Urbano-Marquez 1989, Fernández-Solà 1997). Kelbæk et al. (1984) konnten in der echokardiographischen Analyse kardialer Veränderungen bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose abgesehen von einer linksatrialen Dilatation keine erweiterten Herzinnenräume beobachten. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Silvestre et al. (2013), die bei Patienten mit hohem MELD-Score erhöhte linksventrikuläre Durchmesser feststellten. Bemerkenswert ist es auch, dass Khalik et al. (2012) signifikant erhöhte linksventrikuläre diastolische Durchmesser bei Patienten mit NAFLD feststellten. Da eine NASH lediglich eine Subgruppe der NAFLD darstellt und auch nicht jeder

Patient mit einer NASH eine Leberzirrhose entwickelt, ist der Vergleich unserer NASH-Leberzirrhose-Gruppe mit der NAFLD-Gruppe von Khalik et al. nur bedingt geeignet. Trotzdem weisen die von uns und Khalik et al. beobachteten hohen Pävalenzen linksventrikulärer Dilatation darauf hin, dass dieser kardialen Veränderung bei Patienten mit nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Zudem erlauben unsere Ergebnisse gemeinsam mit den Resultaten der vorliegenden Studien die Vermutung, dass der alleinige Einfluss von Alkohol auf die ventrikuläre Dilatation bislang möglicherweise überschätzt und gleichzeitig weitere einflussreiche Faktoren übersehen wurden.

Rechtes Atrium

Eine signifikante Risikosteigerung für eine Dilatation des rechten Atriums bei Leberzirrhose zeigte sich nur in der NASH-Gruppe (p = 0,007), die eine Prävalenz von 56% (15/27) aufwies. Mit Ausnahme der Kontrollen, die gleiche Prävalenzen für links- und rechtsatriale Dilatationen zeigten, war in allen Ätiologie-Gruppen eine höhere Rate rechtsatrialer Dilatationen zu beobachten, als dies bzgl. des linken Atriums der Fall war. Abgesehen von der echokardiographischen Studie von Pozzi et al. (1997), in der erhöhte rechtsatriale Durchmesser bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie festgestellt wurden, werden die rechtsseitigen Herzhöhlen meist als normal beschrieben (Baik et al. 2007). Die Auswirkungen der Leberzirrhose auf das rechte Atrium sind möglicherweise stärker als bislang vermutet, und sollten zukünftig genauer untersucht werden.

Rechter Ventrikel

Während nur 3% (1/40) der Kontrollgruppe eine rechtsventrikuläre Hypertrophie aufwiesen, ergaben sich für die Leberzirrhose-Gruppen Prävalenzen von 9% - 48%. Es zeigten sich gegenüber der Kontrollgruppe Risikoerhöhungen für das Vorliegen einer rechtsventrikulären Hypertrophie um das 12-fache bei alkoholtoxischer Leberzirrhose (p = 0,014), das 13-fache bei kryptogener Leberzirrhose (p = 0,014) und das 36-fache bei NASH-Leberzirrhose (p = 0,001). Diese gruppenabhängigen Unterschiede bestätigten sich zudem in der multivariaten Analyse auch unter Berücksichtigung der Einflüsse von Geschlecht, Alter und BMI.

Für das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dilatation im Vergleich mit der Kontrollgruppe besaßen Personen mit viral verursachter-, kryptogener- sowie NASH-

Leberzirrhose signifikant erhöhte Risiken (entsprechend: $p = 0{,}041$; $p = 0{,}012$; $p < 0{,}001$). Bzgl. alkoholtoxischer Leberzirrhose zeigte sich die gleiche Tendenz, das Ergebnis lag jedoch knapp außerhalb des Signifikanzbereichs. Die Prävalenzen rechtsventrikulärer Dilatation betrugen entsprechend der Gruppen ALC, NASH, VH und CRY 34% (182/544), 70% (19/27), 42% (14/33) und 46% (25/55) und übertrafen den Anteil von 20% (8/40) in der Kontrollgruppe.

Lunseth et al. (1958) beschrieben eine Häufung rechtsventrikulärer Dilatationen als eines der eindrucksvollsten Ergebnisse ihrer Studie. Trotzdem wurde seither über Veränderungen der rechten Herzhöhlen bei Patienten mit Leberzirrhose deutlich weniger berichtet, als über linksatriale sowie -ventrikuläre Veränderungen. Inserte et al. (2003) konnten im Tierversuch keine rechtsventrikulären Veränderungen feststellen, und auch Baik et al. berichteten 2007 zusammenfassend, dass die rechten Herzhöhlen bei Leberzirrhose in der Regel normale Durchmesser und Wandstärken aufwiesen.

Karabulut et al. (2006), die Personen mit Leberzirrhose und hepatopulmonalem Syndrom (HPS) sowie Leberzirrhose-Patienten ohne HPS hinsichtlich rechtsventrikulärer Veränderungen mit den gesunden Individuen der Kontrollgruppe verglichen, stellten hierbei signifikante Unterschiede hinsichtlich des rechtsatrialen und rechtsventrikulären Durchmessers sowie der rechtsventrikulären Wandstärke fest. Während Patienten mit HPS die höchste Rate rechtsventrikulärer Dysfunktion aufwiesen (100% der Fälle), lag die Prävalenz auch bei Leberzirrhose-Patienten ohne HPS mit 72,2% immer noch deutlich über dem Anteil von 10,5%, der bei den Kontrollen zu beobachten war.

Dies bestätigt unsere Beobachtung eines erhöhten Risikos für rechtsventrikuläre Veränderungen bei Leberzirrhose. Im Hinblick auf unsere Ergebnisse müssen jedoch zwei Aspekte beachtet werden. Zum einen wurde bei unserer Studienpopulation der Einfluss einer möglicherweise zu Lebzeiten vorhandenen pulmonalen Hypertonie nicht berücksichtigt. Rechtsventrikuläre Hypertrophie ist ein Merkmal der Adaptation an steigende intrapulmonale Drücke, während eine akute pulmonale Hypertonie eine rechtsventrikuläre Dilatation sowie Dysfunktion nach sich zieht (Ramsay 2010). Eine getrennte Betrachtung von Gruppen mit und ohne pulmonale Begleitsymptomatik wie bei Karabulut et al. (2006) fand bei unserem Kollektiv nicht statt.

Des Weiteren wurde bereits in den Methoden darauf hingewiesen, dass es bei der Datenerfassung schwierig war, eine akute Erweiterung der Herzhöhlen, wie sie

postmortal häufig zu beobachten ist, von einer Dilatation im Rahmen einer pathologischen Veränderung zu unterscheiden. Möglicherweise würden sich bei einer Studie mit lebenden Probanden daher geringere Prävalenzen ergeben. Trotzdem ist der große Unterschied zwischen den Prävalenzen rechts- und linksventrikulärer Veränderungen ein eindrucksvolles Ergebnis unserer Studie, da beide Seiten gleichermaßen vom Einfluss einer möglichen Hypertonie (pulmonal oder systemisch) als auch dem Problem der möglicherweise nur akuten Dilatation betroffen waren und somit durchaus vergleichbar sind.

Unsere Studie zeigt, dass bei Personen mit Leberzirrhose unabhängig von der Ätiologie eine hohe Rate rechtsventrikulärer Veränderungen zu beobachten ist und erlaubt die Vermutung, dass sich eine rechtsventrikuläre Dysfunktion bei zirrhotischer Kardiomyopathie in einer Dilatation sowie Hypertrophie des rechten Herzens äußert.

4.2.3 Koronarsklerose

Eine signifikante Risikoerhöhung für Koronarsklerose gegenüber der Kontrollgruppe zeigten die Gruppen mit kryptogener Leberzirrhose ($p = 0{,}035$) und NASH-Leberzirrhose ($p = 0{,}003$). Hier lagen die Prävalenzen hoch- und mittelgradiger Koronarsklerose mit 55% (30/55) und 70% (19/27) deutlich über dem Anteil von 33% (13/40) der Kontrollgruppe. Die alkoholtoxische Leberzirrhose-Gruppe zeigte eine Prävalenz von 45% (245/544). Während in der Kontrollgruppe mehr mittelgradige als hochgradige Fälle von Koronarsklerose vorlagen, war der Anteil hochgradiger Koronarsklerosen in den genannten Leberzirrhose-Gruppen deutlich größer als der Anteil mittelgradiger Koronarsklerose. Zwischen der Gruppe mit viraler Hepatitis und lebergesunden Personen konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Die Bedeutung der Koronarsklerose bei Patienten mit Leberzirrhose wird in der Literatur unterschiedlich dargestellt. Lunseth et al. (1958) stellten bei Personen mit Leberzirrhose in 24% der Fälle arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien fest. Von diesen Veränderungen waren 58% mittelstark ausgeprägt während in 42% der Fälle eine schwere Form mit bereits vorhandenem Myokardinfarkt vorlag. Andere Quellen berichten im Hinblick auf Patienten mit Leberzirrhose von einem – verglichen mit lebergesunden Personen – geringeren Risiko für Koronarsklerose, was durch die Assoziation von Alkoholkonsum mit einem geringeren Risiko für Koronarsklerose und Herzinfarkte erklärt wird (Lee 1989, Rubin et al. 2005). Patel et al. (2011) zeigten, dass Patienten mit alkoholischer endgradiger

Lebererkrankung gegenüber einer Gruppe mit nicht-alkoholischer endgradiger Lebererkrankung eine signifikant geringere Prävalenz koronarer Stenosen aufwiesen. Corrao et al. (2000), die in einer Metaanalyse zwar den protektiven Effekt geringer bis moderater Alkoholkonsummengen bestätigten, stellten bei größerem Konsum jedoch ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit fest. Fauci et al. (2008) beschrieben darüber hinaus, dass sich das Risiko für eine koronare Herzkrankheit bei chronischem Konsum großer Mengen Alkohol um das Sechsfache erhöht. Møller et al. beschrieben 2009 ein steigendes Risiko sowie eine erhöhte Prävalenz koronarer Herzerkrankungen bei Patienten mit Leberzirrhose. Ferrazzi et al. (2011) beobachteten zudem bei Patienten mit Leberzirrhose eine gegenüber den Kontrollen signifikant herabgesetzte koronare Flussreserve, die einen Parameter für die Funktionalität des koronaren Blutflusses darstellt. Vanwagner et al. (2012) beobachteten, dass Patienten mit NASH-Zirrhose gegenüber Personen mit alkoholtoxischer Leberzirrhose auch nach einer Lebertransplantation ein höheres kardiovaskuläres Risiko besaßen. Bereits bei Fettlebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie (Alkoholtixisch, NAFLD, chronische HCV-Infektion), die dem Stadium der Leberzirrhose vorausgehen, wiesen Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf (Loria et al. 2014). Auch Bellentani et al. (2008) beschrieben die Assoziation zwischen NAFLD und koronarer Herzkrankheit. Schindhelm et al. (2007) fanden zuvor heraus, dass eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), die einen Marker für NAFLD darstellt, ein von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor für koronare Ereignisse zu sein scheint.

Bei Betrachtung unserer Ergebnisse und der aktuellen Literatur lässt sich insgesamt ein erhöhtes Risiko für eine Koronarsklerose bei Personen mit Leberzirrhose feststellen. Es erscheint zweifelhaft, von einem gegenüber lebergesunden Personen verminderten Risiko koronarer Ereignisse auszugehen. Ein risikomindernder Einfluss von Alkohol verglichen mit anderen Leberzirrhose-Ursachen ist aber gleichzeitig möglich, da die alkoholtoxische Leberzirrhose-Gruppe in unseren Ergebnissen eine geringere Koronarsklerose-Prävalenz zeigte, als die Gruppe mit NASH-Leberzirrhose oder kryptogener Leberzirrhose und auch Vanwagner et al. (2012) eine geringere Rate kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose gegenüber einer Gruppe mit NASH-Leberzirrhose beobachteten. Interessant sind zudem die Ergebnisse von Schindhelm (2007), Bellentani (2008) und Loria (2014)

bzgl. der Assoziation von NAFLD mit einer koronaren Herzkrankheit, da auch in unserer Studie die Personen mit NASH-Leberzirrhose das höchste Risiko für das Vorliegen einer Koronarsklerose zeigten. Es muss erneut kritisch hinterfragt werden, inwieweit sich eine NAFLD-Gruppe für den Vergleich mit einer Leberzirrhose-Gruppe auf dem Boden einer NASH eignet. Trotzdem weisen unsere Ergebnisse – auch in Zusammenschau mit dem von Vanwagner et al. (2012) festgestellten erhöhten kardiovaskulären Risiko bei NASH – darauf hin, dass bei Patienten mit NASH-Zirrhose eine Koronarangiographie zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos im klinischen Alltag grundsätzlich sinnvoll sein könnte.

4.2.4 Weitere kardiale Variablen

Hinsichtlich der anderen von uns untersuchten kardialen Variablen – Endokardfibrose, erhöhter epikardialer Fettbewuchs, Lipomatosis cordis und Veränderungen der Herzklappen – ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Leberzirrhose feststellen.

Snyder et al. (1977) beobachteten eine erhöhte Endokarditis-Inzidenz bei Personen mit Leberzirrhose im Vergleich mit lebergesunden Personen, was im Hinblick auf unsere Studie eine Relevanz für die Veränderungen der Herzklappen besitzen könnte. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich valvulärer Veränderungen zwischen den Leberzirrhose-Gruppen und der Kontrollgruppe. Auch die in der Autopsiestudie von Lunseth et al. (1958) untersuchten Herzklappen besaßen keine Deformitäten.

Hinsichtlich des kardialen Fettbewuchses wiesen Perseghin et al. (2008) bei Männern mit nicht-alkoholischer Fettleber gegenüber den Kontrollen erhöhte Mengen von extra- sowie intraperikardialem Fett nach. Allerdings handelte es sich bei diesen Fällen noch nicht um eine Leberzirrhose. In unseren Ergebnissen zeigten sich keine gruppenspezifischen Unterschiede bzgl. des epikardialen Fettbewuchses. Lediglich bei NASH-Leberzirrhose ergab sich mit einer Prävalenz von 33% (9/27) ein gegenüber den Kontrollen erhöhtes Risiko für eine Lipomatosis cordis, allerdings lag dieses Ergebnis außerhalb des Signifikanzbereichs. Trotzdem ist diese Feststellung interessant, da sich die Diagnose einer Lipomatosis Cordis auf eine rechtsventrikuläre Fettdurchwachsung bezieht. Betrachtet man die hohe Prävalenz rechtsventrikulärer Dilatationen bei NASH-Leberzirrhose, könnte eine Lipomatosis cordis die Dysfunktion des rechten Herzens begünstigen.

4.3 Unterschiede hinsichtlich der demographischen Gruppen-Charakteristik und deren Bedeutung als Einflussfaktor

Nach Einteilung in die Ätiologie-Gruppen zeigte sich ein ähnliches Geschlechterverhältnis aller Gruppen, der Anteil männlicher Individuen lag bei 63% – 71%. Die verhältnismäßig meisten weiblichen Individuen zeigte mit 37% (10/27) die Gruppe mit NASH-Leberzirrhose. Leuschner et al. (2003) beschrieben NASH als ein Krankheitsbild, das häufig bei Frauen zwischen 40 und 60 Jahren beobachtet wird, sodass der etwas höhere Anteil weiblicher Individuen hier nicht überrascht.

Hinsichtlich der meisten kardialen Pathologien – und somit auch bzgl. einer kardialen Todesursache – erwies sich ein männliches Geschlecht als risikosteigernder Einflussfaktor, lediglich eine Lipomatosis cordis wurde eher durch ein weibliches Geschlecht begünstigt.

Während der durchschnittliche BMI mit 23,6 – 27,7 kg/m² in den Gruppen mit alkoholischer-, viral bedingter-, und kryptogener Leberzirrhose sowie den Kontrollen im normalen bis leicht übergewichtigen Bereich lag, ergab sich mit 36,3 kg/m² ein deutlich höherer durchschnittlicher BMI bei NASH-Leberzirrhose ($p < 0,001$). Adipositas bei gleichzeitig fehlendem Alkoholmissbrauch wurde in der Literatur (Wanless und Lentz 1990, Leuschner 2003, Kuntz et al. 2008) als Risikofaktor für eine NASH beschrieben und galt deshalb als Zuteilungskriterium für die entsprechende Ätiologie-Gruppe.

Es konnte für verschiedene kardiale Variablen – kritisches Herzgewicht, linksventrikuläre Hypertophie, Dilatation beider Vorhöfe sowie des linken Ventrikels, erhöhter epikardialer Fettbewuchs und Lipomatosis cordis – ein risikosteigernder Einfluss des BMI festgestellt werden, sodass in diesen Fällen die höher ausfallenden Prävalenzen bei NASH-Leberzirrhose möglicherweise begünstigt wurden.

Bezüglich des Sterbealters fiel besonders die Gruppe mit viraler Hepatitis auf, die als einzige ein durchschnittliches Sterbealter von unter 50 Jahren aufwies. Möglicherweise lässt sich dies mit dem hohen Anteil der Personen mit intravenösem Drogenmissbrauch und den damit verbundenen Gefahren (z.B. Intoxikation und Beschaffungskriminalität) begründen. Da ein höheres Alter die Prävalenz nahezu aller kardialen Variablen begünstigt, könnte dies zumindest teilweise erklären, weshalb die Gruppe mit viraler Hepatitis grundsätzlich eine eher niedrige Rate kardialer Pathologien aufwies. Bedenkt man hingegen, dass die Häufigkeiten beobachteter Pathologien in der dieser Gruppe trotz des geringen Sterbealters den

Prävalenzen in der durchschnittlich älteren Kontrollgruppe ähnelten oder sogar leicht darüber lagen, erlaubt dies die Vermutung, dass auch bei viral induzierter Leberzirrhose verglichen mit gesunden Personen des gleichen Alters eine erhöhte Rate kardialer Veränderungen zu beobachten wäre. Zukünftige Studien sollten dies mit Hilfe von Studiengruppen, die ein ähnlicheres Altersprofil aufweisen, überprüfen.
Im Hinblick auf den klinischen Alltag weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass sich insbesondere für männliche Personen mit steigendem Alter und Zunahme des BMI auch das Risiko kardialer Komplikationen bei Leberzirrhose erhöht.

4.4 Todesursachen

In unserem Studienkollektiv verstarben bezogen auf alle Personen mit Leberzirrhose 20% (132/659) an Herzversagen, 20% (131/659) an GI-Blutungen, 10% (63/659) an Entzündungen bzw. Infektionen und 5% (35/659) an einer hepatischen Ursache.
In einer Autopsiestudie in den 1950er Jahren beschrieben Hall et al. die zu jener Zeit häufigsten Todesursachen bei Leberzirrhose. Im Durchschnitt starben die meisten Personen an Infektionen (~31%), Blutungen (~18%), Herzversagen (~18%) und Leberversagen (~17%). Die Verteilung der damaligen Häufigkeiten ist aufgrund der fortgeschrittenen therapeutischen Möglichkeiten zwar nicht mehr aktuell, trotzdem bestätigten unsere Ergebnisse die Relevanz dieser Todesursachen im Hinblick auf die vergangenen eineinhalb Jahrzehnte. Ekstedt et al. (2006) zeigten in einer Follow-up Studie eine verglichen mit der Kontrollgruppe geringere Überlebensrate von NASH-Patienten. Diese starben in 15,5% der Fälle an kardiovaskulären Erkrankungen, was einen signifikanten Unterschied zur Prävalenz der Kontrollgruppe mit 7,5% darstellte. Unsere Ergebnisse entsprachen dieser Beobachtung. Die Gruppe mit NASH-Leberzirrhose wies mit 37% (10/27) die höchste Prävalenz kardialer Todesursachen auf. Verglichen mit den Kontrollen ergab sich ein um das 3,3-fache erhöhtes Risiko ($p = 0,043$), an einer kardialen Ursachen zu versterben, verglichen mit alkoholtoxischer Leberzirrhose war dieses Risiko um das 2,4-fache erhöht ($p = 0,036$).
Interessant ist zudem, dass bei NASH-Leberzirrhose Entzündungen bzw. Infektionen in 22% (6/27) der Fälle todesursächlich waren und somit die zweithäufigste Todesursache innerhalb dieser Gruppe darstellten. In keiner anderen Gruppe waren entzündliche Geschehen unter den drei häufigsten Todesursachen vertreten. Trotz mangelnder Signifikanz im Vergleich mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und den

Kontrollen sollte dieses Ergebnis in weiteren Studien überprüft werden, um festzustellen, ob eine grundsätzliche Antibiotikaprophylaxe beispielsweise bei hospitalisierten Patienten mit NASH bzw. NASH-Leberzirrhose empfehlenswert wäre.
Insgesamt muss hinsichtlich der Diskussion der Todesursachen darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse bzgl. der genauen Prävalenzen und Risiken nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen. Da es sich um ein Studienkollektiv aus der Rechtsmedizin handelt, kann davon ausgegangen werden, dass die Verteilung der Prävalenzen stark zugunsten nicht-natürlicher Todesursachen wie z.B. Polytrauma, Tötung, Suizid, Intoxikationen, Ertrinken usw. verschoben ist. Dies wird insbesondere hinsichtlich der unfallbezogenen Todesursachen am signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und allen Ätiologie-Gruppen deutlich. Da für die Kontrollgruppe weitestgehend gesunde Personen mit einem im Hinblick auf die Lebenserwartung sehr niedrigen Sterbealter benötigt wurden, lautete die Todesursache hier in 43% (17/40) der Fälle „Unfälle etc.“. Ein anderes Beispiel ist die hohe Rate todesursächlicher Intoxikationen in der Gruppe mit viraler Hepatitis, höchstwahrscheinlich aufgrund des großen Anteils von Personen mit intravenösem Drogenmissbrauch innerhalb der Gruppe.
Maligne Neubildungen, die in Deutschland nach den kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache darstellen (Statistisches Bundesamt 2011) und in Form des hepatozellulären Karzinoms auch bei Patienten mit Leberzirrhose eine besondere Relevanz besitzen, erwiesen sich in unserem Studienkollektiv hingegen so selten als todesursächlicher Faktor, dass sie in die Kategorie „sonstige Todesursachen“ eingeteilt wurden. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass Tumorpatienten in der Regel medizinisch betreut werden und im Falle eines Ablebens der Patienten aufgrund der klinischen Dokumentation des Krankheitsverlaufs eine Klärung der Todesart bzw. -ursache durch einen Rechtsmediziner meist nicht notwendig ist. Unsere Ergebnisse stellen daher trotz der niedrigen Prävalenz von Tumorerkrankungen keinen Widerspruch zur Bedeutung des Lerberzellkarzinoms als tödliche Komplikation bei Leberzirrhose dar.

4.5 Prädiktive Faktoren

Bei der Analyse möglicher prädiktiver Faktoren für die verschiedenen Todesursachen erwiesen sich ein kritisches Herzgewicht, Koronarsklerose und Endokardfibrose als Prädiktoren einer kardialen Todesursache bei alkoholtoxischer Leberzirrhose (entsprechend $p < 0{,}001$; $p < 0{,}001$; $p = 0{,}003$). Die Ergebnisse sind im Hinblick auf die ersten beiden Variablen nicht überraschend, da eine suffiziente Sauerstoffversorgung des Myokards bei massiver Hypertrophie und verengten Herzkranzgefäßen in der Regel nicht gewährleistet werden kann. Interessant ist die Bedeutung der Endokardfibrose in diesem Zusammenhang. Bei Endokardfibrose ist häufig auch das anliegende Myokard von der Bindegewebsdurchsetzung betroffen, sodass in diesem Fall die Dehnbarkeit des Herzmuskels im Sinne einer restriktiven Kardiomyopathie beeinträchtigt wird (WHO/ISF Task Force 1980, Böcker et al. 2008). Eine verminderte Dehnbarkeit des Myokards bei Fibrose des Herzmuskels gilt als einer der grundlegenden Pathomechanismen für die diastolische Dysfunktion bei Leberzirrhose (Lunseth et al. 1958, Møller und Henriksen 2010). Es wäre daher denkbar, dass eine vorhandene Endokardfibrose als diagnostisches Kriterium einer diastolischen Dysfunktion bei Leberzirrhose geeignet ist und die elektrophysiologischen Parameter (E/A – Verhältnis, Dezelerationszeit, isovolumetrische Relaxationszeit) ergänzen könnte. Dies sollte in weiteren Studien überprüft werden. Gleichzeitig wäre zu klären, ob es sich bei der Endokardfibrose als mögliches Kennzeichen einer verminderten myokardialen Dehnbarkeit um ein von der Leberzirrhose-Ätiologie unabhängig zu beobachtendes Phänomen handelt, oder nur Gültigkeit für Personen mit alkoholischer Leberzirrhose besitzt. Studien, in denen histologisch eine Fibrosierung des Myokards bei Leberzirrhose diagnostiziert wurde, bezogen sich hauptsächlich auf Pesonen mit alkoholischer Leberzirrhose (Ma und Lee 1996), und auch in unseren Ergebnissen zeigte sich der signifikante Einfluss von Endokardfibrose auf eine kardiale Todesursache nur bei alkoholtoxischer Leberzirrhose. Letzteres hängt möglicherweise auch mit der geringeren Fallzahl der anderen Gruppen zusammen.

4.6 Fehlerdiskussion

Grundsätzlich müssen bei der Beurteilung von Ergebnissen einer retrospektiv angelegten Studie einige problematische Aspekte berücksichtigt werden. Da für die Einteilung der Fälle in die Gruppen rückblickend nach Hinweisen für die Ätiologie der Leberzirrhose gesucht werden musste, ist es möglich, dass sich diese nicht immer korrekt feststellen ließ oder ein Fall fälschlicherweise als kryptogen klassifiziert wurde. Gleichzeitig ergaben sich große Unterschiede hinsichtlich der Fallzahl. Trotz der großen Gesamtstudiengruppe mit 699 Sektionen waren die Subgruppen mit Ausnahme der alkoholtoxischen Leberzirrhose eher klein, was den Standardfehler bei der Analyse erhöhte und somit die Signifikanz der Ergebnisse negativ beeinflusste.

Auch die postmortale Datenerhebung an sich muss hinsichtlich der Analyse kritisch betrachtet werden. Physiologische Parameter wie beispielsweise ein systemischer oder pulmonaler Hypertonus, die bekanntermaßen einen Einfluss auf Variablen wie kardiale Hypertrophie haben (Ramsay 2010), konnten nur schwer erfasst werden, da sich diesbezüglich höchstens Hinweise in den Sektionsbefunden oder den Angaben zur Krankengeschichte fanden.

Eine vollständige Datenerhebung konnte zudem nicht gewährleistet werden, da der Umfang der Protokolle – die hinsichtlich ihrer Detailgenauigkeit nicht standardisiert waren – sowohl vom Auftraggeber der Sektion als auch vom Ermessen des Obduzenten abhing. Da die Sektionen von verschiedenen Obduzenten vorgenommen wurden, wurden die Ergebnisse durch subjektive Beurteilungen beeinflusst, wie z.B. die Beschreibung einer Ventrikelwand als hypertroph oder unauffällig, ohne Angabe eines konkreten Messwerts.

Auch der rechtsmedizinische Ursprung der Daten ergab einige Probleme. Die Verschiebung der Prävalenzen bei den Todesursachen wurde bereits erläutert. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Perspektive eines Rechtsmediziners bei der Obduktion nicht der Perspektive eines Pathologen entspricht. Vorhandene Erkrankungen werden zwar stets dokumentiert, jedoch hat beispielsweise die detaillierte Beschreibung von Herzpathologien bei der Klärung eines Gewaltverbrechens eher einen untergeordneten Stellenwert, sodass dies die Vollständigkeit der Daten negativ beeinflusst. Es wäre sinnvoll, eine vergleichbare Studie mit den Daten pathologisch orientierter Sektionen durchzuführen.

5 Zusammenfassung

Der Begriff „zirrhotische Kardiomyopathie“ beschreibt kardiale Veränderungen bei Patienten mit Leberzirrhose, die unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose auftreten können. Hinsichtlich der Art und Prävalenz struktureller kardialer Veränderungen bei Leberzirrhose ist wenig bekannt. Ziel dieser retrospektiven Autopsiestudie war es, kardiale Anomalien bei Personen mit Leberzirrhose abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose zu erfassen und auszuwerten.

Die Sektionsprotokolle von 659 Personen mit Leberzirrhose wurden analysiert. 70% (463) waren männlich, 30% (196) waren weiblich, das Durchschnittsalter betrug 52,7 ± 10 Jahre. Es wurden vier Ätiologie-Gruppen gebildet: Alkoholtoxische Leberzirrhose (ALC, 544), NASH-Leberzirrhose (NASH, 27), Leberzirrhose durch virale Hepatitis (VH, 33) und kryptogene Leberzirrhose (CRY, 55). Als Kontrollgruppe (CON) dienten 40 Sektionen lebergesunder Personen.

Folgende Parameter wurden erhoben: Todesursache, BMI, Herzgewicht, kritisches Herzgewicht, Dilatation der Herzhöhlen, Ventrikelhypertrophie, Koronarsklerose, Endokardfibrose, Fettbewuchs, Lipomatosis cordis und Herzklappenveränderungen.

Das mittlere Herzgewicht betrug entsprechend ALC, NASH, VH und CRY und CON 428g, 643g, 404g, 424g und 386g. Das Risiko für ein kritisches Herzgewicht war in der NASH-Gruppe erhöht. Es zeigte sich ein gegenüber CON höheres Risiko für das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie in NASH sowie für rechtsventrikuläre Hypertrophie in ALC, NASH und CRY. Das Risiko für das Vorliegen eines dilatierten linken Ventrikels war in der NASH-Gruppe erhöht sowie bzgl. der rechtsventrikulären Dilatation in NASH, VH und CRY. Ein erhöhtes Risiko links- und rechtsatrialer Dilatation ergab sich nur für die NASH-Gruppe. Es zeigte sich in NASH und CRY ein höheres Risiko für mittel- und hochgradige Koronarsklerose. Für die übrigen kardialen Variablen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Männliches Geschlecht, steigendes Alter und ein zunehmender BMI erwiesen sich als risikosteigernde Einflussfaktoren für die kardialen Pathologien.

Unsere Ergebnisse zeigen eine hohe Rate struktureller kardialer Veränderungen bei Leberzirrhose unterschiedlicher Ätioligie – insbesondere bei NASH-Patienten. Im klinischen Alltag sollte daher bei Patienten mit Leberzirrhose grundsätzlich eine Beurteilung des kardiovaskulären Risikos vor invasiven Eingriffen wie einer TIPS-Implantation oder Lebertransplantation erfolgen.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon
ALC	Alkoholtoxische Leberzirrhose
BG	Berufsgenossenschaft
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Centimeter
CON	Kontrollgruppe
CRY	Kryptogene Leberzirrhose
dl	Deziliter
E/A	Early/Atrial
et al.	et alii
etc.	et cetera
Exp(B)	Odd’s Ratio
g	Gramm
GI	Gastrointestinal
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
MELD	Model for end-stage liver disease
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilber
ms	Millisekunde
N	Fallzahl
NAFL(D)	Non-alcoholic fatty liver (disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
p	p-Wert
Pearson r	Pearson Korrelations-koeffizient
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
s	Sekunde
SNS	Sympathisches Nerven-system
sog.	sogenannt
StA	Staatsanwaltschaft
Tab.	Tabelle
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
VH	Virale Hepatitis
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralvervensystem

7 Literaturverzeichnis

1. Ahmed SS, Howard M, Hove Wt, Leevy CM, Regan TJ. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy – myth or fact? JACC 1984; 3: 696-702.

2. Al Hamoudi W, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Annals of Hepatology 2006; 5: 132-139.

3. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. Recommendations by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol 1978; 31: 395-414.

4. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet encyclopedia 2005. Online im Internet (Stand 29.06.2012). URL: http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CirrhoticCardiomyopathy.pdf

5. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2: 15. doi:10.1186/1750-1172-2-15.

6. Bellentani S, Bedogni G, Tiribelli C. Liver and heart: A new link?. J Hepatol 2008; 49: 299-302.

7. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baradini M, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. J Hepatol 1991; 12: 207-216.

8. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. Hepatology 1998; 27: 28-34.

9. Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Moch H. Pathologie, 4. Auflage. Elsevier Urban&Fischer Verlag, München, 2008.

10. Brondex A, Arlès F, Lipovac AS, Richecoeur M, Bronstein JA. Cirrhotic cardiomyopathy: a specific entity. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2012; 61: 99-104.

11. Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD. MacSween's pathology of the liver, 5th Edition. Churchill Livingstone, 2007. Seite 410.

12. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29: 664-669.

13. Cazzaniga M, Salerno S, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Meregaglia D, Nicolini A. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut. 2007; 56(6): 869–875.

14. Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, Bova S, Cavalli M, Cargnelli G, Semplicini A, Gatta A, Angeli P. An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. Hepatology 2008; 48:1913-1923.

15. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction 2000; 95: 1505-1523.

16. De Marco M, Chinali M, Romano C, Benincasa M, D'Addeo G, D'Agostino L, de Simone G. Increased left ventricular mass in pre-liver transplantation cirrhotic patients. J Cardiovasc Med 2008; 9: 142-146.

17. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44: 865-873.

18. Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC, Federman M, Trey C. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus.Gastroenterology 1980; 78(3): 535-541.

19. Fauci AS et al. Harrison's principles of internal medicine, Volume 2, 17th Edition. McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 2008. Seiten 1971, -73, -75, -76, 2726.

20. Fernández-Solà J, Estruch R, Nicolás JM, Paré JC, Sacanella E, Antúnez E, Urbano-Márquez A. Comparision of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. Am J Cardiol 1997; 80 (4): 481-485.

21. Ferrazzi E, Segato G, Folino F, Famoso G, Senzolo M, Bellu R, Corbetti F, Iliceto S, Tona F. Coronary microvascular dysfunction in patients with advanced cirrhosis: a hint for understanding cirrhotic cardiomyopathy? Eur J Echocardiogr 2011; 12: 90-120.

22. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 1996; 31: 279-284.

23. Firlinger F, Buder R, Kapral C, Überall B, Wewalka F, Lenz K. Herzinsuffizienz bei Leberversagen – Zirrhotische Kardiomyopathie. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2006; 4: 5-9.

24. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut 2006; 55: 403-408.

25. Gabrielli A, Layon AJ, Yu M. Civetta, Taylor, & Kirby's: Critical Care, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 2009.

26. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-1129.

27. Garcia-Tsao G, Lim J and Members of the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program: Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. Am J Gastroenterol 2009; 104:1802-1829.

28. Garcia-Tsao G. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine, 24th Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia (USA), 2011. Kapitel 156, Seite 999-1006.

29. Garfein RS, Vlahov D, Galai N et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. Am J Pub Health 1996; 86: 655-661.

30. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhoticcardiomyopathy in bile duct-ligated rats. British Journal of Pharmacology 2005; 146: 315–323.

31. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2006; 3: 329-337.

32. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. J Hepatol 1995; 22: 326-332.

33. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Metha AB, Watkinson A, Rolles K, Burroughs AK. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restorted after orthotopic liver transplantation. Gut 1999; 44: 754-758.

34. Hall EM, Olsen AY, Davis FE. Portal cirrhosis; clinical and pathologic review of 782 cases from 16,600 necropsies. Am J Pathol 1953; 29: 993-1027.

35. Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J. Diagnosis and Classification of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Current Concepts and Remaining Challenges. Hepatol Res 2014; doi: 10.1111/hepr. 12333. (Epub ahead of print).

36. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, Colombo M, Delarocque-Astagneau E, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, Goldberg D, Gore C, Lok AS, Manns M, Marcellin P, Papatheodoridis G, Peterle A, Prati D, Piorkowsky N, Rizzetto M, Roudot-Thoraval F, Soriano V, Thomas HC, Thursz M, Valla D, van Damme P, Veldhuijzen IK, Wedemeyer H, Wiessing L, Zanetti AR, Janssen HL. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. J Viral Hepat. 2011; 18:1-16.

37. 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): 1511–1517.

38. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Møller S. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. J Hepatol 2004; 40(2): 239-246.

39. Inserte J, Perelló A, Agulló L, Ruiz-Meana M, Schlüter KD, Escalona N, Graupera M, Bosch J, Garcia-Dorado D. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. Hepatology 2003; 38: 589-598.

40. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatistis: another disease of affluence. Lancet 1999; 353; 1634-1636.

41. Jung KY, Cho SY, Kim HJ, Kim SB, Song IH. Nonalcoholic Steatohepatitis Associated With Metabolic Syndrome: Relationship to Insulin Resistance and LiverHistology. J Clin Gastrenterol 2014; Jan 16 (Epub ahead of print)

42. Karabulut A, Iltumur K, Yalcin K, Toprak, N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. Echocardiography 2006; 23:271-278.

43. Kelbæk H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, Bonnevie O, Godtfredsen J. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. Am J Cardiol 1984; 54: 852-855.

44. Kelbæk H, Rabøl A, Brynjolf I, Eriksen J, Bonnevie O, Godtfredsen J, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. Clin Physiol 1987; 7: 35-41.

45. Keller H, Bezjak V, Stegaru B, Buss J, Holm E, Heene DL. Ventricular function in cirrhosis and portosystemic shunt: a two-dimensional echocardiographic study. Hepatology 1988; 8: 658-662.

46. Khalik AA, Metwaly A, Nasr FM, Al Damarawy M, Youssef A. Evaluation of carotid intima-media thickness, left ventricular mass and left atrium diameter in chronic liver diseases. Life Sci J 2012; 9: 1199-1206.

47. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. J Clin Invest 1953; 32: 1025-1033.

48. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins basic pathology, 7th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia (USA), 2003. Seiten 598,612.

49. Kuntz E, Kuntz HD †. Hepatology textbook and atlas, 3rd edition. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008. Seiten 599, 600, 743, 744.

50. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. West J Med 1989; 151: 530-535.

51. Leuschner U. Fettleber und Fettleberhepatitis - NASH und ASH. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2003. Seite 48.

52. Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Chang FY, Lin HC, Lu RH, Hou MC, Chu CJ, Chan CC, Luo JC, Lee SD. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function. Scand J Gastroenterol 1999; 34(5):520-523.

53. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. Gastroenterology 2000; 118: 937-944.

54. Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280: 68-74.

55. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Mauratonio M, Carubbi F, Ratziu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liverdisease due to varying etiology. Atherosclerosis 2014; 232: 99-109.

56. Lunseth JH, Olmstead EG, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. Arch Intern Med 1958; 102: 405-413.

57. Ma Z, Miyamoti A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. Gastroenterology 1996; 110: 1191-1198.

58. Ma Z, Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. Hepatology 1996; 24: 451-459.

59. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol 1997; 26: 904-912.

60. Martin III TG, Somberg KA, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, de Sauvage FJ, Shuman MA. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. Ann Intern Med. 1997; 127(4): 285-288.

61. McPherson S, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2014; 60: 1055-1162.

62. Metha G, Rothstein KD. Health maintenance issues in cirrhosis. Med Clin N Am 2009; 93: 901-915.

63. Møller S, Dümcke CW, Krag A. The heart and the liver. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 3: 51-64.

64. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 785-794.

65. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut 2008; 57: 268-278.

66. Møller S, Henriksen JH. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. Scand cardiovasc J 2009; 43: 218-225.

67. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol 2010, doi: 10.1016/j.hep.2010.02.023.

68. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology 2005; 41: No. 6.

69. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ et al. AASLD Practice Guidelines: Alcoholic liver disease. Hepatology 2010; 51: 307-328.

70. Ortiz-Olvera NX, Castellanos-Pallares G, Gómez-Jiménez LM, Cabrera-Muñoz ML, Méndez-Navarro J, Morán-Villota S, Dehesa-Violante M. Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis: an autopsy study. Ann Hepatol 2011;10(3):321-326.

71. Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, Ali ZA, Tremmel JA, Lee DP, Yeung AC, Fearon WF. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus non-alcohol-related endstage liver disease. Am J Cardiol 2011; 108: 1552-1555.

72. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, Ragogna F, Canu T, Scifo P, Del Maschio A, Lizu L. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. Hepatology 2008; 47: 51-58.

73. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. Chest 2002; 121: 1638-1650.

74. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S et al. Functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 1997; 31: 279-284.

75. Pozzi M, Pizzala DP, Ratti L, Capra A, Milanese M, Amigoni M, Guidi C, Giannattasio C, Mancia G. Heart function and myocardial tissue characterization in patients with HCV related cirrhosis: diastolic dysfunction and cardiac hypertrophy. Open Gastroenterol J 2007; 1: 1-8.

76. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23: 145-150.

77. Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA, Frank MJ, Weisse AB, Moschos CB. Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy. J Clin Invest 1969; 48: 397-407.

78. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, Rincón D, García-Fernández MA, Bermejo J, Bañares R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. Transplantation 2008; 85(12): 1766-1772.

79. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R. The heart in liver transplantation. J Hepatol 2011; 54: 810-822.

80. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 2012; Nr. 50: 509.

81. Roessner A, Pfeifer U, Müller-Hermelink HK. Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie, 11. Auflage. Elsevier Urban&Fischer, München, 2008.

82. Rubin E, Gorstein F et al. Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (USA), 2005. Seite 754, -69, -73.

83. Samer P, Hyman D. Hepatocellular Cancer: A guide for the Internist. Am J Med 2007; 120: 194-202.

84. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. Atherosclerosis 2007; 191: 391-396.

85. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008; 371: 838-851.

86. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Melot C, Valla D, Moreau D, Lebrec D. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study. J Hepatol 2011; 55: 794-799.

87. Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar erythema. Am J Clin Dermatol 2007;8(6):347-56.

88. Siegmund-Schultze, Nicola. Gastroenterologie: Wie sich Therapien fortentwickeln. Dtsch Arztebl 2012; 109(17): A-863 / B-742 / C-738.

89. Silvestre OM, Bacal F, de Souza Ramos D, Andrade JL, Furtado M, Pugliese V, Belleti E, Andraus W, Carrilho FJ, Carneiro D'Albuquerque LA, Farias AQ. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function. Ann Hepatol 2013; 12:85-91.

90. Snyder N, Atterbury CE, Pinto-Correia J, Conn HO. Increased concurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. Gastroenterology 1977; 73: 1107-1113.

91. Statistisches Bundesamt: Todesursachen, Anzahl der Gestorbenen nach ausgewählten Todesursachen 2011. Online im Internet (Stand 22.02.2013). URL:https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html;jsessionid=4A5D1057F9CCBFB4BF84B38C29708EC7.cae1

92. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet. 1995; 346: 987-990.

93. Terziyski K, Andonov V†, Marinov B, Kostianev S. Exercise performance and ventilator efficiency in patients with mild and moderate liver cirrhosis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008; 35: 135-140.

94. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal an cardiac muscle. N Engl J Med 1989; 320(7):409-415

95. Vanwagner LB, Bhave M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are at increased risk for post-operative cardiovascular events. Hepatology 2012 doi: 10.1002/hep.25855. (Epub ahead of print).

96. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990;12(5):1106-1110.

97. Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. Am J Physiol 1997; 273: 537-544.

98. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. Gastroenterology 2001; 121:1209-1218.

99. Weisberg IS, Jacobson IM. Review Cardiovascular diseases and the liver. Clin Liver Dis 2011 Feb; 15(1):1-20

100. WHO/ISFC Task Force. Report of the World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J 1980; 44: 672-673.

101. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91-96.

102. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. Cin Sci (Lond) 1999; 97: 259-267.

103. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. Gut 2001; 49: 268-275.

104. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. Hepatol Int 2009; 3: 294-304.

105. Zakim D, Boyer TD. Hepatology: A textbook of liver disease, Volume 1, 4th Edition. Saunders, USA, 2003. Seite 405.

106. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, Afeltra A, Sanyal AJ. Cirrhotic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 539-549.

107. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, Demopoulos D, Mitsellou A, Vougiouklakis T, Mitsi V, EV Tsianos. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. World J Gastroenterol 2010; 16(31): 3944–3949.

8 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, PD Dr. med. Stefan Lüth, für die Möglichkeit zur Promotion, die Auswahl der Fragestellung und die Hilfe bei der Präsentation der Arbeit auf den Kongressen im Jahre 2011. Durch regelmäßige Rücksprache und Beratung konnte das Ergebnis dieser Arbeit stetig konkretisiert und verbessert werden.

Für die großzügige Bereitstellung der Sektionsdaten aus dem Institut für Rechtsmedizin danke ich Prof. Dr. med. Klaus Püschel sowie Herrn Dr. Axel Gehl, der immer bereit war, einen freien Arbeitsplatz für die Datenerhebung zu finden und mich bei rechtsmedizinischen Fragen bzgl. der Sektionen zu beraten.

Herrn Prof. Dr. med Karsten Sydow danke ich für die freundliche Beratung bei kardiologischen Fragestellungen, die sich während der Datenerhebung ergaben.

Frau Dr. rer. pol. Lena Herich und Frau Andrea Großer aus dem Institut für Biometrie und Epidemiologie danke ich herzlich für die intensive statistische Beratung – persönlich, per Telefon und auch per Email – sowie für die langfristige Unterstützung bei der Auswertung meiner Daten.

Hinsichtlich dieser Dissertationsschrift gilt mein Dank Herrn Malte Wehmeyer, der sich immer Zeit für detaillierte Korrekturen sowie zahlreiche Tipps und Anmerkungen nahm.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern Hans-Jürgen und Evelin Heuer danken, die mir durch ihre ständige Unterstützung das Studium der Medizin und somit auch diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben!

9 Lebenslauf

Anika Jasmin Heuer

Entfällt aus Gründen des Datenschutzes

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir verwendeten 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: _____