

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Prof. Dr. med. J. Lotz

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Quantitative Analyse**  
**der myokardialen Wandbewegung**  
**unter Dobutamin-Stress**  
**bei Patienten mit zirrhotischer Kardiomyopathie**  
**mittels magnetresonanztomographischem**  
*Feature-Tracking*

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Sophie-Charlotte Victoria Alt**

aus

Hamburg

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in:	Prof. Dr. Dr. med. A. Schuster
Ko-Referent/in:	PD Dr. med Michael Steinmetz
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Margarete Schön
Datum der mündlichen Prüfung:	Mittwoch, den 07.07.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Quantitative Analyse der myokardialen Wandbewegung unter Dobutamin-Stress bei Patienten mit zirrhotischer Kardiomyopathie mittels magnetresonanztomographischem *Feature-Tracking*" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ..... ..

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert in Sampaio et al. (2015) und Sampaio (2014).



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Zirrhotische Kardiomyopathie.....	1
1.1.1 Definitionen .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Pathophysiologie .....	2
1.1.4 Diagnostik.....	6
1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie.....	7
1.2.1 Volumetrie .....	8
1.2.2 Aortenflussmessung.....	9
1.2.3 Myokardiale Perfusion .....	9
1.2.4 <i>Late-Gadolinium-Enhancement</i> .....	9
1.2.5 Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie.....	10
1.2.6 Kardiales, magnetresonanztomographisches <i>Feature-Tracking</i> .....	11
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	12
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
2.1 Studienkollektiv.....	13
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Patientengruppe.....	13
2.3 Schweregrad der Leberzirrhose.....	14
2.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe .....	15
2.5 Studienprotokoll .....	15
2.6 Bildgebung mit kardialer Magnetresonanztomographie .....	15
2.7 Messung der kardialen Funktionsparameter .....	16
2.8 Kardiales, magnetresonanztomographisches <i>Feature-Tracking</i> .....	17
2.9 Messungen mit kardialem, magnetresonanztomographischem <i>Feature-Tracking</i> ..	23
2.10 Bildgebung der Aortenflussmessung .....	25
2.11 Bildgebung der kardialen Perfusion.....	25
2.12 Late-Gadolinium-Enhancement.....	25
2.13 Statistische Auswertung .....	28
2.14 Datenschutz.....	28

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
3.1	Demographische, laborchemische und klinische Parameter des Studienkollektivs	29
3.2	Kardiale Funktionsparameter der Magnetresonanztomographie in Ruhe .....	31
3.3	Kardiales, magnetresonanztomographisches <i>Feature-Tracking</i> unter Dobutamin-Stress .....	33
3.3.1	Parameter der Hämodynamik .....	33
3.3.2	Parameter der myokardialen Wandbewegungsanalyse.....	35
3.4	Kardiale Stress Perfusion und <i>Late-Gadolinium-Enhancement</i> .....	38
3.5	Reproduzierbarkeit.....	39
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>42</b>
4.1	Zirrhatische Kardiomyopathie und myokardialer <i>Strain</i> .....	44
4.2	Methodische Aspekte und Reproduzierbarkeit.....	45
4.3	Klinische und pathophysiologische Relevanz der Ergebnisse .....	48
4.4	Stellenwert des magnetresonanztomographischen <i>Feature-Trackings</i> unter Dobutamin-Stress für die Diagnostik der zirrhatischen Kardiomyopathie .....	51
4.5	Ausblick.....	54
4.6	Studienlimitationen .....	55
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der zirrhotischen Kardiomyopathie .....	5
Abbildung 2: Protokoll der Bildgebung anhand der Magnetresonanztomographie.....	16
Abbildung 3: Magnetresonanztomographische <i>Feature-Tracking</i> -Parameter.....	19
Abbildung 4: Messung des linksventrikulär longitudinalen <i>Strains</i> mit dem magnetresonanztomographischen <i>Feature-Tracking</i> .....	20
Abbildung 5: Messung des linksventrikulären circumferentiellen <i>Strains</i> mit dem magnetresonanztomographischen <i>Feature-Tracking</i> .....	21
Abbildung 6: Messung des linksventrikulären radialen <i>Strains</i> mit dem magnetresonanztomographischen <i>Feature-Tracking</i> .....	22
Abbildung 7: Segmentierung mit Hilfe der Software <i>Image Arena</i> der Firma <i>TomTec</i> <i>Imaging Systems</i> am Beispiel eines Patienten .....	24
Abbildung 8: Magnetresonanztomographie-Sequenzen der vorliegenden Arbeit anhand eines Patienten mit Leberzirrhose .....	27
Abbildung 9: Repräsentatives Beispiel des Verhaltens von longitudinalem und circumferentiell <i>Strain</i> in % und <i>Time to Peak</i> in ms unter Dobutamin-Stress im Vergleich zwischen einem Patienten mit Leberzirrhose und einem Patienten der Kontrollgruppe .....	36
Abbildung 10: Veränderung des longitudinalen, circumferentiellen und radialen <i>Strain</i> sowie der EF unter verschiedenen Stufen von Dobutamin-Stress, verglichen mit dem Ausgangswert in Ruhe in % .....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Diagnosekriterien der zirrhotischen Kardiomyopathie .....	6
Tabelle 2: Demographische, laborchemische und klinische Parameter von Patienten- und Kontrollgruppe .....	30
Tabelle 3: Kardiale magnetresonanztomographische Parameter von Patienten- und Kontrollgruppe in Ruhe .....	32
Tabelle 4: Hämodynamische Parameter und <i>Strain</i> -Werte für die Patienten- und Kontrollgruppe in Ruhe und unter Dobutamin-Stress mit 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin .....	34
Tabelle 5: <i>Intraobserver</i> -Variabilität der longitudinalen, circumferentiellen und radialen <i>Strain</i> -Parameter basierend auf Messungen in Ruhe und unter Dobutamin-Stress in Abhängigkeit von den Belastungsstufen .....	40
Tabelle 6: <i>Interobserver</i> -Variabilität der longitudinalen, circumferentiellen und radialen <i>Strain</i> -Parameter für die Messungen in Ruhe und unter Dobutamin-Stress mit je 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

2CV	<i>two chamber view</i> , Zwei-Kammerblickorientierung
2D	zweidimensional
3CV	<i>three chamber view</i> , Drei-Kammerblickorientierung
3D	dreidimensional
4CV	<i>four chamber view</i> , Vier-Kammerblickorientierung
ACM	alkoholische Kardiomyopathie
AHA	<i>American Heart Association</i>
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i> , natriuretisches Peptid Typ B
CCM	<i>cirrhotic cardiomyopathy</i> , zirrhotische Kardiomyopathie
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CRP	C-reaktives Protein
DS	Dobutamin-Stress
DSE	Dobutamin-Stress-Echokardiographie
DSMRT	Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>
E	frühe ( <i>early</i> ), maximale Mitraleinstromgeschwindigkeit
A	spätdiastolische ( <i>atrial</i> ), maximale Mitraleinstromgeschwindigkeit
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ESV	endsystolisches Volumen
FT	<i>Feature-Tracking</i>
GCS	<i>global circumferential strain</i> , globaler circumferentieller <i>Strain</i>
GCSR	<i>global circumferential strain rate</i> , globale circumferentielle <i>Strain Rate</i>
GLS	<i>global longitudinal strain</i> , globaler longitudinaler <i>Strain</i>
GLSR	<i>global longitudinal strain rate</i> , globale longitudinale <i>Strain Rate</i>
GRE	<i>gradient echo sequence</i> , Gradienten-Echo-Sequenz
GRS	<i>global radial strain</i> , globaler radialer <i>Strain</i>
HCM	<i>hypertrophic cardiomyopathy</i> , hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i> , Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFmrEF	<i>heart failure with mid-range ejection fraction</i> , Herzinsuffizienz mit mid-range Ejektionsfraktion

HZV	Herzeitvolumen
INR	<i>International-Normalized-Ratio</i>
IRT	<i>inversion recovery time</i> , Inversions-Erholungszeit
LGE	<i>late gadolinium enhancement; Late-Gadolinium-Enhancement</i>
LA	<i>left atrium</i> , linkes Atrium
LV	<i>left ventricle</i> , linker Ventrikel
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT-FT	magnetresonanztomographisches <i>Feature-Tracking</i>
NT-pro-BNP	N-terminales BNP-Propeptid
PALS	<i>peak longitudinal atrial strain</i> , peak longitudinaler atrialer Strain
pro-BNP	BNP-Propeptid
PSIR	<i>phase sensitive inversion recovery sequence</i> , phasen-sensitive Inversion Recovery Sequenz
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RA	<i>right atrium</i> , rechtes Atrium
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RV	<i>right ventricle</i> , rechter Ventrikel
SA	<i>short axis</i> , Kurzachsenstapel
SCMR	<i>Society of Cardiovascular Magnetic Resonance</i>
SE	<i>spinecho sequence</i> , Spinecho-Sequenz
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i> , Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie
SSFP	<i>steady state free precession sequence</i> , <i>Steady-State-Free-Precession-</i> Sequenz
STE	<i>speckle tracking echocardiography</i> , <i>Speckle-Tracking-Echokardiographie</i>
SV	<i>stroke volume</i> , Schlagvolumen
TDI	<i>tissue doppler imaging</i> , Gewebedoppler-Bildgebung
TE	<i>echo time</i> , Echozeit
TI	<i>inversion time</i> , Inversionszeit
TPK	<i>Time to Peak</i>
TR	<i>repetition time</i> , Repetitionszeit
Trop I	Troponin I

# 1. Einleitung

## 1.1 Zirrhotische Kardiomyopathie

### 1.1.1 Definitionen

Die Herzinsuffizienz ist definiert als eine kardiale Funktionseinschränkung, in deren Folge es zu einer inadäquaten Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe kommen kann (Dickstein et al. 2008; McMurray et al. 2012). Eine wichtige ätiologische Gruppe der Herzinsuffizienz stellen die Kardiomyopathien dar. Dies ist eine heterogene Krankheitsgruppe, welche elektrische oder mechanische kardiale Funktionseinschränkungen einschließlich mono- oder biventrikulärer Hypertrophie oder Dilatationen aufweisen kann (Elliott et al. 2008; Maron et al. 2006).

Zur Gruppe der Kardiomyopathien zählt auch die zirrhotische Kardiomyopathie (CCM). Dies ist eine Leberzirrhose-assoziierte Herzmuskelerkrankung, die erstmals 1989 beschrieben wurde (Lee 1989). Charakterisiert wird die CCM seit 2008

*"als eine Form von chronischer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose, die gekennzeichnet ist durch eine systolisch verminderte kontraktile Reagibilität auf Stress und/oder eine veränderte diastolische Relaxation mit elektrophysiologischen Veränderungen ohne kardiale Vorerkrankung"*(Moller und Henriksen 2008).

Diese kardialen Veränderungen treten mit einer gewissen Systematik bei der Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose auf (Nazar et al. 2013; Wiese et al. 2014). Die betroffenen Patienten zeigen klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz, die durch die Entwicklung einer hyperdynamen Kreislaufsituation bei chronischer Leberzirrhose bedingt sein können (Gould et al. 1969; Kowalski und Abelmann 1953). Als eigenständige Entität der Herzmuskelerkrankungen ist die CCM von der alkoholtoxischen Kardiomyopathie (ACM) abzugrenzen und tritt unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose auf (Horvatits et al. 2016; Moller und Henriksen 2008). Die klinisch manifeste ACM zählt zu den sekundären Kardiomyopathien und präsentiert sich als dilatative Kardiomyopathie.

### 1.1.2 Epidemiologie

In Deutschland beträgt die Prävalenz einer chronischen Lebererkrankung 1,5 % für Frauen und 1,3 % für Männer laut Daten der bundesweiten Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) aus den Jahren 2009 und 2010 (Fuchs et al. 2012). Häufige Ursachen einer

Leberzirrhose in Deutschland stellen die Fettlebererkrankung sowie die viralen Hepatitiden dar. Typischerweise zeigen Patienten mit Leberzirrhose im Frühstadium noch keine signifikanten kardiovaskulären Veränderungen gegenüber Lebergesunden. Mit Fortschreiten der Leberzirrhose zeigt ein Großteil der Patienten klinische Zeichen der CCM (Baik et al. 2007; Henriksen et al. 2003). Die Prävalenz der CCM in Deutschland ist nicht bekannt, da deren präzise Abschätzung erschwert wird durch die klinische Latenz und okkasionelle Manifestation klinischer Symptome unter Stressbelastung (Baik et al. 2007).

Die Inzidenz der ACM korreliert mit einer täglichen Alkoholmenge von mehr als 90 g und einer Konsumdauer von mehr als 5 Jahren (Piano 2002; Richardson et al. 1996). Die in den Studien der letzten Jahrzehnte bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellte schlechte Kontraktilität des Ventrikels unter Stress ist nicht, wie initial vermutet, das alleinige Resultat der alkoholischen Kardiotoxizität (Cazzaniga et al. 2007; Gould et al. 1969; Limas et al. 1974; Regan et al. 1969). Dies bestätigte sich bei allen Formen der nicht-alkoholtoxisch bedingten Leberzirrhose und auch in Studien am Tiermodell (Caramelo et al. 1986; Grose et al. 1995; Ingles et al. 1991; Lee et al. 1990; Wong et al. 2001).

### **1.1.3 Pathophysiologie**

Patienten mit chronischer Leberzirrhose weisen komplexe hämodynamische Kreislaufveränderungen auf, wie z. B. eine Ruhe-Tachykardie, ein erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV), einen reduzierten, arteriellen Blutdruck (RR) und einen verminderten, systemischen Gefäßwiderstand (Fede et al. 2015; Kowalski und Abelmann 1953). Seit 1953 ist bekannt, dass eine chronische Leberzirrhose im Verlauf in eine hyperdynamische Kreislaufsituation übergehen und konsekutiv eine Herzinsuffizienz bewirken kann (Gould et al. 1969; Kowalski und Abelmann 1953). Als mögliche Ursache der kardialen Funktionseinschränkung bei Leberzirrhose wird eine periphere arterielle Vasodilatation diskutiert (Schrier et al. 1988). Die CCM entsteht demnach als Komplikation der chronischen Leberzirrhose durch eine Kombination hormoneller, nervaler und hämodynamischer Veränderungen (Horvatits et al. 2016; Moller und Bernardi 2013; Moller et al. 2013).

Die Abbildung 1 stellt die pathophysiologischen Grundlagen der CCM als vereinfachtes Schema dar: Bei chronischer Leberzirrhose entsteht durch fibrotischen und zirrhotischen Parenchyumbau eine portale Hypertension mit Ausbildung portosystemischer Shunts und hepatozellulärer Dysfunktion (Horvatits et al. 2016). Eine viszerale und periphere Vasodilatation von Arteriolen wird beobachtet, insbesondere im prähepatischen Gefäßsystem des

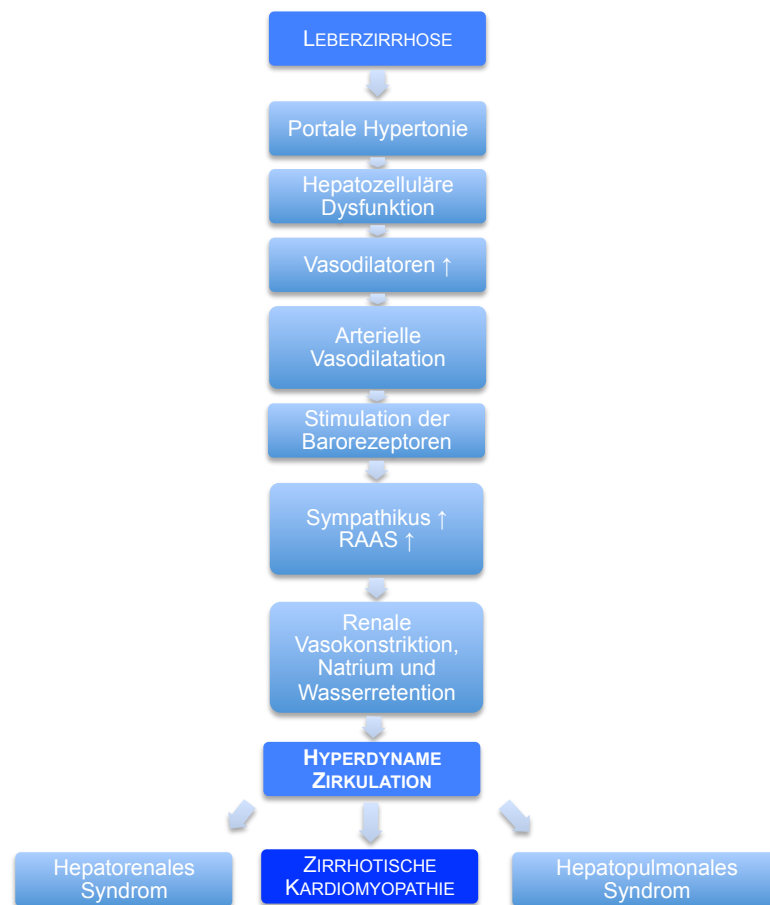


Splanchnikusgebietes (Møller und Henriksen 2005). Diese Vasodilatation wird aufrechterhalten durch einen Überschuss vasodilatatorischer Mediatoren, für die zusätzlich eine erhöhte Sensitivität besteht und eine verminderte Eliminierung erfolgt. Potenzierend besteht eine verminderte Sensitivität auf vasokonstriktiv wirksame Mediatoren (Iwakiri 2007; Moller und Henriksen 2008). Der sinkende systemische Gesamtwiderstand (Møller und Henriksen 2005) bewirkt eine arterielle Hypotonie und eine zentrale bzw. „effektive Hypovolämie“ im initialen Krankheitsstadium der Leberzirrhose. Durch eine Salz- und Flüssigkeitsretention über die Aktivierung hormoneller Signalkaskaden und des sympathischen Nervensystems werden kompensatorisch das HZV erhöht, eine Vasokonstriktion und ein vermehrtes Blutvolumen bewirkt (Moller et al. 2007; Schrier 2006, 2007). Im späteren, kompensierten Stadium der Leberzirrhose manifestiert sich durch eine gesteigerte Herzfrequenz (HF) und das erhöhte HZV die hyperdynamische Zirkulation (Moller und Henriksen 2008; Moller et al. 2013; Zardi et al. 2010). Diese hyperdynamische Zirkulation kompensiert den initial verminderten portalvenösen Blutfluss, wodurch die portale Hypertension weiter verstärkt werden kann. Aus diesem Effekt resultiert ein Teufelskreis. Siehe dazu Abbildung 1.

Die hyperdynamische Zirkulation beeinträchtigt die kardiale Funktion, ohne dass sich unmittelbar eine Herzinsuffizienz manifestiert, denn der reduzierte systemische Gesamtwiderstand, die sogenannte „Nachlast“, maskiert initial die linksventrikuläre Dysfunktion (Moller und Henriksen 2006). Mit fortschreitender Leberzirrhose vermindert sich die systolische, linksventrikuläre (LV) Funktion derart, dass die HF und der RR nicht adäquat an die Belastung angepasst werden können, was als sogenannte „chronotrope Inkompetenz“ bezeichnet wird (Horvatits et al. 2016). Unter Belastung steigt der linksventrikuläre Füllungsdruck regulär, wohingegen der Anstieg des kardialen Auswurfs nicht angemessen ist. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose kann die relative Hypervolämie durch langsam progredienten, kardialen Auswurf zur einer volumenbedingten Herzinsuffizienz führen und in einer verminderten Kontraktilität, der sogenannten „inotropen Inkompetenz“, resultieren (Moller und Henriksen 2008; Zardi et al. 2010). Diese Mechanismen bewirken gemeinsam mit der peripheren Vasodilatation und der verstärkten Sympathikusaktivität eine unzureichende Organperfusion (Nazar et al. 2013; Zardi et al. 2010).

Mit chronischer Leberzirrhose ist eine hohe, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert, die maßgeblich durch die Komplikationen der oben beschriebenen systolischen Dysfunktion bedingt ist (Barbosa et al. 2016; Gaskari et al. 2006; Krag et al. 2010a). Die systolische Dysfunktion kann zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz, dem sogenannten

hepatorenenalen Syndrom, führen (Krag et al. 2010a; Ruiz-del-Arbol et al. 2005). Zum anderen kann die chronotrope Insuffizienz, also die unzureichende Steigerung des kardialen Auswurfs, insbesondere unter Belastung sowie bei Operationen am Gefäßsystem, z. B. im Rahmen der Anlage eines transjuglären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts oder einer Lebertransplantation, eine kardiale Dekompensation mit Herzversagen bewirken (Cazzaniga et al. 2007; Fouad et al. 2009; Myers und Lee 2000; Therapondos et al. 2004; Wong 2009). Diese Operationen stellen neben einer Infektion oder einer Aszitespunktion hämodynamische Stresssituationen für den Patienten mit Leberzirrhose dar (Fouad et al. 2009; Moller und Henriksen 2008; Moller et al. 2013). Eine Prävention dieser Komplikationen durch den Erhalt der systolischen Herzfunktion wirkt sich positiv auf das Überleben der Patienten aus (Krag et al. 2010a). Daher ist die Erfassung der inotropen und chronotropen Inkompetenz bzw. der systolischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose klinisch relevant, um Risikopatienten zu identifizieren.



**Abbildung 1:** Pathophysiologie der zirrhotischen Kardiomyopathie

Die Abb. 1 zeigt ein Diagramm zur Entstehung der zirrhotischen Kardiomyopathie mit dunkelblau hervorgehobenen, zentralen Begriffen dieser Arbeit. Umbauprozesse bei Leberzirrhose führen zu portaler Hypertonie und dysfunktionalen Hepatozyten. Dies bewirkt eine Ausschüttung von Vasodilatoren, die eine arterielle Vasodilatation der viszeralen Gefäße aufrechterhalten. Über weitere Stimulation von Rezeptoren werden Hormonkaskaden, wie das RAAS, und das sympathische Nervensystem aktiviert, die in der Niere zu einer Wasserretention führen und somit das vermeintlich fehlende, systemische Blutvolumen kompensatorisch erhöhen. Manifestiert sich dieses in Kombination mit Tachykardie, spricht man von hyperdynamer Zirkulation. Langfristig kann dieser Kreislauf neben einer Herzinsuffizienz, der zirrhotischen Kardiomyopathie, auch ein Organversagen von Nieren und Lunge bewirken, das hepatorenale und das hepatopulmonale Syndrom. RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; Abbildung adaptiert nach Moller und Henriksen (2008) sowie Wiese et al. (2014).

### 1.1.4 Diagnostik

Grundsätzlich spielt die Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie (MRT) neben der Echokardiographie bei der Ursachenabklärung sowie bei der Einteilung in systolische und diastolische Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle (Dickstein et al. 2008; Karamitsos et al. 2009). Da die klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz nicht spezifisch für eine CCM sind (Dickstein et al. 2008; McMurray et al. 2012), wurden 2005 in einem Arbeitskreis des *World Congress of Gastroenterology* in Montreal klinische Kriterien der CCM erstellt und Empfehlungen für die Diagnostik der CCM entwickelt. Vergleiche hierzu Tabelle 1 (Horvatits et al. 2016; Moller und Henriksen 2008). Nicht alle Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer CCM erfüllt sein (Baik et al. 2007; Ruiz-del-Arbol und Serradilla 2015).

**Tabelle 1:** Klinische Diagnosekriterien der zirrhotischen Kardiomyopathie

<b>Zirrhotische Kardiomyopathie</b>		
<b>Diagnostische Kriterien</b>	<b>Systolische Dysfunktion</b> (mind. 1 zutreffend)	○ schwacher Anstieg des HZV unter Belastung durch Volumen, körperliche oder pharmakologische Stimulation
		○ linksventrikuläre EF in Ruhe < 55 %
	<b>Diastolische Dysfunktion</b> (mind. 1 zutreffend)	○ E/A-Quotient (alterskorrigiert) < 1,0
		○ verlängerte Dezelerationszeit der E-Welle des frühen Mitraleinstroms > 200 ms (Buck et al. 2009)
<b>Supportive Kriterien</b>		○ verlängerte isovolumentrische Relaxationszeit > 80 ms
		○ chronotrope Inkompetenz
		○ elektromechanische Entkopplung/ Dyssynchronie
		○ QTc-Zeit-Verlängerung > 0,44 s
		○ LA vergrößert
		○ Myokardmasse erhöht
	○ BNP/pro-BNP/ Trop I i.S. erhöht	

BNP = *brain natriuretic peptide*, EF = Ejektionsfraktion, E/A-Quotient = Quotient der frühen (*early*) (E) und spätdiastolischen, atrialen (A) maximalen Mitraleinstromgeschwindigkeit in den linken Ventrikel, HZV = Herzzeitvolumen, i.S. = im Serum, pro-BNP = BNP-Propeptid, QTc = frequenzkorrigierte QT-Zeit, Trop I = Troponin I; die Tabelle wurde modifiziert nach Moller und Henriksen (2008) sowie (Horvatits et al. 2016).

Der klinisch meistgenutzte Parameter zur Quantifizierung der systolischen Ventrikel-funktion ist die linksventrikuläre EF, die prozentuale Auswurfleistung des Herzens, die über endsystolische, enddiastolische und Schlag-Volumina (ESV, EDV, SV) mit der Echokardiographie und der kardialen MRT bestimmt werden kann (Moller et al. 2013; Sampaio und Pimenta 2016). Die Ejektionsfraktion (EF) berechnet sich als Quotient aus SV (Differenz zwischen EDV und ESV) und EDV. Die systolische Funktionseinschränkung bei einer Herzinsuffizienz lässt sich beispielsweise durch die Abnahme der linksventrikulären EF unter 50 % beschreiben (McMurray et al. 2012). Die Reduktion der EF ist ein wichtiger Prädiktor kardialer Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz (Pocock et al. 2006). Eine präzise Diagnostik ist essentiell, da wesentliche klinisch therapeutische Entscheidungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz von der EF abhängen (Cleland et al. 2005; Moss et al. 2002).

Die latente systolische Dysfunktion demaskiert sich bei Patienten mit CCM durch physiologischen, körperlichen oder pharmakologisch induzierten Stress (Bernardi et al. 1991; Kelbaek et al. 1987; Laffi et al. 1997; Moreau et al. 1990). Mittels Echokardiographie kann ein inadäquater Anstieg der EF und des SV bei Patienten mit CCM festgestellt werden (Grose et al. 1995; Krag et al. 2010b; Laffi et al. 1997; Wong et al. 2001).

Bislang werden kardiale Stresstests mit Dobutamin zur präoperativen Risikostratifikation vor einer Lebertransplantation bei Leberzirrhose zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit verwendet und empfohlen (Umphrey et al. 2008; Williams et al. 2000), jedoch nicht zur Diagnostik der CCM. Ein Viertel der Patienten mit Leberzirrhose zeigt unter maximaler, pharmakologischer Stimulation mit 40 µg/kg/min Dobutamin echokardiographisch einen verminderten EF-Anstieg unter 10 % (Kim et al. 2010). Hierbei ist kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Stadium der Leberzirrhose und der linksventrikulären EF als systolischem Herzinsuffizienzparameter belegt (Hammami et al. 2017). Ob eine Dobutamin-Stress-Untersuchung einen sinnvollen Beitrag in der Diagnostik der CCM liefern kann, ist unklar.

## **1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Durch die kontinuierliche Verbesserung von MRT-Sequenzen und der entsprechenden Hard- und Software in den vergangenen Jahren konnten die MRT-Bildqualität optimiert, die Akquisitionszeiten verkürzt und somit auch das Indikationsspektrum der kardialen MRT erweitert werden (Attili et al. 2010). Die kardiale MRT ist inzwischen eine essentielle Methode

für die Diagnostik der klinischen Routine und Referenzstandard für die Evaluation der linksventrikulären Funktion und kardialen Morphologie, insbesondere bei Herzinsuffizienz (Karamitsos et al. 2009; Pennell et al. 2004). Diagnostische und prognostische Relevanz hat die MRT für Patienten mit Kardiomyopathien, Myokarditis, koronarer Herzkrankheit und bei Zustand nach Herztransplantation (Braggion-Santos et al. 2014; Buss et al. 2015b; Eitel et al. 2018; Florian et al. 2015; Petrov et al. 2015; Schuster et al. 2012). Die Fähigkeit bereits subklinische myokardiale Veränderungen vor Beginn einer linksventrikulären Dysfunktion zu detektieren erhöht ihren klinischen Stellenwert. Beispielsweise stellen sich myokardiale Entzündungen oder Schädigungen im Rahmen einer Myokarditis in der T2-Wichtung als hyperintenses Signal dar. In der T1-Wichtung wird die sich verkürzende T1-Relaxationszeit genutzt, um Kontrastmittelanreicherungen (Gadolinium) im geschädigten Myokard signalintensiv darzustellen. Da bei den Kardiomyopathien oft eine Myokardschädigung mit einer entsprechend charakteristischen Kontrastmittelanreicherung vorliegt, eignet sich die MRT besonders gut zur Diagnose und Differenzierung verschiedener Kardiomyopathien (Iles et al. 2008).

### 1.2.1 Volumetrie

Mit Hilfe der kardialen MRT können die rechts- und linksventrikulären Volumina durch anatomisch präzise Darstellung des Myokards und dessen Bewegung analysiert werden. Diese Untersuchung ist essentiell für die diagnostische Beurteilung von Kardiomyopathien (Karamitsos et al. 2009). Anhand von routinemäßig erstellten *Cines* der *Steady-State-Free-Precession*-Sequenzen (SSFP-Sequenzen) können volumetrische Parameter, wie die EF, das EDV, das ESV und die myokardiale Masse bestimmt werden (Attili et al. 2010; Cranney et al. 1990; Sugeng et al. 2006). Die links- und rechtsventrikulären Volumina sowie die EF werden dabei nach Einzeichnen der endokardialen Grenzflächen in den SSFP-*Cines* der kurzen Achse von basal bis apikal in beiden Ventrikeln in der Endsystole und der Enddiastole gemäß der Scheibchensummations-Methode nach Simpson berechnet (Suinesiaputra et al. 2015). Serienmessungen anhand von MRT-Aufnahmen weisen hierfür eine gute Reproduzierbarkeit und eine geringe Untersuchervarianz auf (Grothues et al. 2004). Zudem bietet die SSFP-Sequenz einen ausgezeichneten, intrinsischen Weichteilkontrast zwischen Blut und Myokard (Thiele et al. 2002). Die manuell erstellbaren Konturen für die Messungen werden dabei gemäß der Leitlinie für standardisierte

Bildinterpretation und -nachverarbeitung der *Society of Cardiovascular Magnetic Resonance* (SCMR) festgelegt (Schulz-Menger et al. 2013).

### **1.2.2 Aortenflussmessung**

Die Aortenflussmessung kann angewendet werden, um das linksventrikuläre SV und das HZV in Ruhe und unter Stress zu bestimmen (Jeltsch et al. 2008). Je nach Fragestellung kann die Flussmessung „*throughplane*“, als Messung mit Kodierung des durch die Schicht fließenden Blutes, oder „*inplane*“, als Messung mit Kodierung des in der Schicht fließenden Blutes, bestimmt werden. Hierzu wird die Phasenkontrast-Messung verwendet (Hombach et al. 2004; Lotz 2007). Die zweidimensionale (2D) Phasenkontrast-MRT ermöglicht einen guten Zugang zu allen vaskulären Segmenten und ist daher Goldstandard für die Quantifikation des Blutflusses (Andersson et al. 2016).

### **1.2.3 Myokardiale Perfusion**

Die myokardiale Perfusion kann durch intravenöse Kontrastmittelgabe von Gadolinium unter Stress mit Adenosin dargestellt werden mit einer T1-gewichteten Sequenz (Attili et al. 2010). Dabei wird nach intravenöser Gadolinium-Applikation die Anflutung des Kontrastmittels im Myokard dargestellt und die Durchblutung des Myokards sichtbar gemacht. Durch visuelle Analyse des Perfusionsmusters und der Signalintensität des Kontrastmittels können minderperfundierte Myokardareale arteriosklerotisch stenosierten Koronararterien zugeordnet werden (Attili et al. 2010). Die Bildgebung der Perfusion unter Stress erfolgt während einer 2 bis 5-minütigen Infusion von 140 µg/kg/min Adenosin. Dabei werden typischerweise kurz nach Infusion von Gadolinium 3 bis 4 Kurzachsen-Aufnahmen pro Herzschlag akquiriert (Bettencourt et al. 2013; Salerno und Beller 2009). Die MRT verfügt über eine hohe räumliche Auflösung, eine weitgehend von der Konstitution des Patienten unabhängige Bildqualität sowie die Möglichkeit die Perfusion quantitativ und strahlungsfrei zu erfassen. Zudem erfolgt eine Perfusions-Messung mit dem MRT rasch und mit geringer Untersuchervarianz (Jaarsma et al. 2012; Morton et al. 2012b; Salerno und Beller 2009).

### **1.2.4 Late-Gadolinium-Enhancement**

Das *Late-Gadolinium-Enhancement* (LGE) wird derzeit in der kardiologischen Diagnostik als Referenzstandard zur Beurteilung myokardialer Infarktfolgen genutzt (Rizzi et al. 2013). Weiterhin sind durch das LGE pathognomonische Veränderungen des Myokards bei ver-

schiedenen Pathologien einschließlich nicht-ischämischer Kardiomyopathie, Myokarditis, kardialen Tumoren und Stoffwechselerkrankungen darstellbar (Kim DH et al. 2006; Vogel-Claussen et al. 2006). Das Prinzip dieser Methodik besteht in der intravenösen Applikation des Kontrastmittels Gadolinium, welches durch myokardiale interstitielle Anreicherung akute und chronische Infarktareale hervorhebt. Etwa 10–30 Minuten nach intravenöser Gadolinium-Administration erfolgt die Akquisition einer T1-gewichteten Pulssequenz, in der eine späte Kontrastmittelanreicherung bzw. ein verzögertes Abfluten von Gadolinium aus dem Myokard als verstärkte Signalintensität sichtbar ist. Die Beurteilung erfolgt qualitativ visuell durch den Untersucher (Doltra et al. 2013; Vogel-Claussen et al. 2006).

Neben Infarkt Narben weisen auch fibrotische Myokardläsionen, z. B. bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM), eine Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT-gestützten Bildgebung auf und erlauben die Quantifizierung des Ausmaßes der myokardialen Schädigung (Teraoka et al. 2004). Bei Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium wurde mit Hilfe des LGE das Auftreten einer fleckförmigen Fibrose beschrieben (Lossnitzer et al. 2010).

### **1.2.5 Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie**

Myokardiale Wandbewegungsstörungen nach Myokardinfarkt, bei Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie können mittels MRT in Ruhe sowie unter physiologischer und pharmakologischer Belastung, z. B. unter Dobutamin-Stress (DS), untersucht werden (Schneeweis et al. 2014; Schuster et al. 2011). Die kardiale Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie (DSMRT) ist eine etablierte und hochpräzise Methode für die Identifikation induzierbarer Wandbewegungsstörungen bei Ischämie (Nagel et al. 2001; Paetsch et al. 2004). Ziel des Stresstests ist die Simulation einer physiologischen Belastungssituation durch pharmakologischen Stress. Dobutamin bewirkt als starker Agonist am  $\beta_1$ -Adrenorezeptor eine Steigerung der HF (chronotrop), der ventrikulären Kontraktilität (inotrop) sowie der atrioventrikulären Überleitung (dromotrop) (Ruffolo 1987). Zusätzlich ist Dobutamin ein Agonist am  $\beta_2$ -Adrenorezeptor. Durch dessen Aktivierung erfolgt eine koronare Vasodilatation mit einem 2 bis 4-fachen Anstieg des koronaren Blutflusses, über den das Myokard konsekutiv seinen belastungsbedingt erhöhten Sauerstoffbedarf tilgen kann (Wiese et al. 2015). Nach Empfehlungen der SCMR von 2013 wird Dobutamin in steigender Dosierung bis zum Auftreten von Wandbewegungsstörungen oder bis zum Erreichen einer Ziel-HF appliziert (Kramer et al. 2013). In hoher Dosis ist Dobutamin überwiegend inotrop und chronotrop wirksam, was die Koronardurchblutung und den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht. Perfusionseinge-



schränkte Myokardbereiche zeigen hierunter eine abnorme Wandbewegung. Aufgrund der besseren Bildqualität infolge des Weichteilkontrasts ist eine DSMRT-gestützte Diagnostik der Dobutamin-Stress-Echokardiographie (DSE) überlegen (Hundley et al. 1999; Nagel et al. 1999). Für die Detektion einer kontraktiven Reserve bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird Dobutamin in steigender Dosierung bis 20 µg/kg/min verabreicht.

### **1.2.6 Kardiales, magnetresonanztomographisches *Feature-Tracking***

Die kardiale Wandbewegungs- bzw. Deformationsanalyse spielt eine große Rolle für die sichere Identifikation einer latenten kardialen Funktionseinschränkung. Ihr klinischer Nutzen wurde bereits bei verschiedenen kardialen Krankheitsbildern belegt (Andersen et al. 2003; Bjork Ingul et al. 2007; Cardim et al. 2003; Faber et al. 2011; Jasaityte et al. 2009; Korosoglou et al. 2011; Korosoglou et al. 2010; Schuster et al. 2012; Weidemann et al. 2007).

Die Wandbewegungsanalyse des linksventrikulären Myokards basiert auf standardisierten echokardiographischen oder magnetresonanztomographischen *Cines*, die direkt durch den untersuchenden Arzt qualitativ oder quantitativ anhand eines Segmentmodells der *American Heart Association (AHA)* beurteilt und kategorisiert werden (Cerqueira et al. 2002; Herzog B et al. 2015). Basierend auf dieser Bewegungsmessung können für einen Herzzyklus globale und segmentale Parameter der Myokardbewegung zur Evaluation der Myokardkontraktilität quantifiziert werden (Hor et al. 2011; Schuster et al. 2016). Als quantitative Methoden stehen hierfür das echokardiographische *Speckle Tracking* (STE) und das MRT-basierte *Feature-Tracking* (MRT-FT) zur Verfügung.

Das STE ist eine offline nutzbare Bildgebungsmethode, die auf einer echokardiographischen Untersuchung des Herzens in standardisierten Ebenen basiert. Anhand der Bewegung sogenannter „*Speckles*“ einer Myokardregion während eines Herzzyklus wird die myokardiale Deformation quantitativ analysiert. Bei semiautomatischer Nachverfolgung, engl. „*Tracking*“, dieser *Speckles* ergibt sich ein charakteristisches Muster, über das Rückschlüsse auf die regionale und globale Myokardfunktion gezogen werden können (Mondillo et al. 2011). Das MRT-FT ist eine neue Bildgebungsmethode zur quantitativen Analyse der myokardialen Wandbewegung. Analog zum STE erfolgt bei dem MRT-FT, basierend auf MRT-*Cines* anhand einer diastolisch manuell eingestellten kardialen Konturlinie, das automatische Tracking (Maret et al. 2009).

Zur manuellen Bildnachverarbeitung werden routinemäßig erstellte 2D SSFP-*Cines* nach Abschluss der MRT-Untersuchung mit Hilfe einer FT Software durch den Untersucher bearbeitet. Während der myokardialen Kontraktion verdicken und verkürzen sich die Ventrikel in verschiedenen Ebenen. Diese Bewegungen werden anhand von Bildpunkten, sogenannten „*Features*“, auf der manuell erstellten epi- bzw. endokardialen Konturlinie mit Hilfe der MRT-FT Software verfolgt, was als sogenanntes „*Feature-Tracking*“ bezeichnet wird. Anhand des relativen Positionswechsels myokardialer *Features* können myokardialer *Strain* und Rotations- bzw. Synchronie-Parameter berechnet werden (Kowallick et al. 2017b; Schuster et al. 2016; Schuster et al. 2011). Diese *Strain*-Analyse erlaubt eine Beurteilung beider Ventrikel und der Vorhöfe (Kowallick et al. 2014b; Kowallick et al. 2017a; Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2013a; von Roeder et al. 2017). Bei dem MRT-FT sind im Gegensatz zu Alternativverfahren wie dem myokardialen *Tagging* keine zusätzlichen Sequenzen für das „*Tracking*“ erforderlich (Ibrahim el 2011; Schuster et al. 2011; Shehata et al. 2009). Der Einsatz von MRT-FT unter DS ist bei Gesunden (Schuster et al. 2011) und bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (Schuster et al. 2013b) möglich und erleichtert die Analyse dieser Stressuntersuchungen (Schuster et al. 2015a). Bisher wurde diese Technik nicht bei Patienten mit CCM eingesetzt.

### **1.3 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Die präzise und frühzeitige Diagnostik der kardialen Funktionseinschränkung im Rahmen der CCM bei Patienten mit Leberzirrhose ist nicht standardisiert. Die diagnostische Aussagekraft der empfohlenen, konventionellen Parameter der klinischen Routine in Ruhe ist vor dem Hintergrund der Heterogenität der CCM nicht immer wegweisend. Oft ist die CCM, insbesondere die systolische Dysfunktion, nur im Stresstest diagnostizierbar. MRT-FT, kombiniert mit DS, könnte in diesem Zusammenhang eine vielversprechende Option für die Verbesserung der Diagnostik der CCM bei Patienten mit Leberzirrhose darstellen. Das Ziel dieser Arbeit ist daher die Prüfung der Hypothese, ob mit Hilfe des MRT-FT sowohl in Ruhe als auch während pharmakologisch induziertem Stress die kardiale, systolische Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose im Rahmen einer klinischen Studie bestimmt werden kann. Zusätzlich sollen anhand eines ausführlichen MRT Protokolls inklusive Perfusion, Flussmessung, Gewebe- und Wandbewegungsquantifizierung neue Erkenntnisse im Bereich der Pathophysiologie der CCM gewonnen werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch prospektive Studie, die unter dem Titel „*Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy*“ veröffentlicht wurde (Sampaio et al. 2015). Das Studienprotokoll wurde gemäß den Auflagen der Deklaration von Helsinki geplant und durch das örtliche Ethikkomitee (*Comissão de ética Hospitalar de Gaia/ Espinho EPE*) genehmigt. Die Referenznummer für das Ethikvotum lautet 213/2011. Den Probanden wurden Informationen über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung erteilt und die wissenschaftliche Fragestellung der Studie erläutert. Im Anschluss erfolgte ihr schriftliches Einverständnis.

Die Studie wurde am *Department of Cardiology* im *Centro Hospitalar de Gaia/Espinho* der *University of Porto Medical School* in Portugal durchgeführt (Sampaio 2014). Für diese Studie wurde eine Fallzahl von insgesamt 44 Patienten, 36 mit Leberzirrhose und 8 Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren festgelegt. Beide Gruppen wurden bei vergleichbarer Alters- und Geschlechtsverteilung und mit einer Indikation zur kardialen MRT gebildet. Alle für diese Studie erforderlichen Untersuchungen wurden an den Patienten jeweils an einem Tag durchgeführt. Die akquirierten Daten der erfolgten Untersuchungen dieses Studienkollektivs wurden zur Analyse an die Arbeitsgruppe der Universitätsmedizin Göttingen weitergeleitet.

### 2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Patientengruppe

Voraussetzung zum Patienteneinschluss war das Vorhandensein einer Leberzirrhose diagnostiziert anhand klinischer, laborchemischer und sonographischer bzw. nicht-invasiver Kriterien; vergleiche hierzu Tabelle 2. Leberbioptisch gesichert wurde die Diagnose bei 8 Patienten (20 % aller Patienten), wenn die vorangehenden Kriterien nicht schlüssig oder widersprüchlich erschienen. Einschlusskriterien für die Patienten waren, neben der Stadienunabhängigen Diagnose „Leberzirrhose“, das Vermögen, die Kommandos zum Atemanhalten während der MRT-Untersuchungen befolgen zu können. Ausschlusskriterien für die Patientengruppe waren eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine

strukturelle Herzerkrankung, ein pathologisches Elektrokardiogramm, große Mengen von Aszites, eine Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder relevante Kontraindikationen gegen die Applikation des routinemäßig verwendeten MRT-Kontrastmittels Gadolinium sowie gegen die Durchführung einer MRT, wie beispielsweise das Vorliegen einer schweren Nierenfunktionsstörung, eines intrakorporalen Metallimplantates, eines implantierten Herzschrittmachers, einer möglichen Schwangerschaft oder einer Klaustrophobie.

### 2.3 Schweregrad der Leberzirrhose

Zur Schweregradbestimmung der Leberfunktion wurde bei den Patienten mit Leberzirrhose der *Model for End-stage Liver Disease-Score* (kurz MELD-Score) bestimmt. Dieser definiert sich gemäß geltender Kriterien, basierend auf den objektiv bestimmbareren Parametern Bilirubin, *International-Normalized-Ratio* (INR) und Kreatinin im Serum. Aus ihnen wird ein Punktwert berechnet nach der folgenden Formel:

$MELD-Score = 9,57 \times \log \text{Kreatinin mg/dl} + 3,78 \times \log \text{Bilirubin mg/dl} + 11,20 \times \log \text{INR} + 6,43$  (Bundesärztekammer ; Wiesner et al. 2003). Der MELD-Score dient der Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Leberzirrhose-Patienten im Endstadium vor einer Lebertransplantation. Je höher der Punktwert eines Patienten, desto dringlicher ist die Indikation einer Lebertransplantation (Gerbes et al. 2011; Wiesner et al. 2003).

Zur Evaluation der Leberfunktion vor chirurgischer Anlage eines portosystemischen Shunts wurde ursprünglich der *Child-Turcotte-Pugh-Score* (kurz CTP-Score) entwickelt, der auch zur Risikostratifikation von chirurgischen Lebereingriffen dienen kann (Farnsworth et al. 2004). Zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose nach Stadien dienen die Child-Pugh-Kriterien, die die Serumwerte für Albumin, Quick, Bilirubin und die klinischen Befunde einer hepatischen Enzephalopathie und der sonographisch bestimmten Aszitesmenge umfassen. Je nach Ausprägung der Kriterien werden 1 bis 3 Punkte vergeben und daraus ein Punktwert errechnet. Definitionsgemäß liegt bei 5 bis 6 Punkten das Stadium A, bei 7 bis 9 Punkten das Stadium B und bei 10 bis 15 Punkten das Stadium C nach Child-Pugh-Kriterien vor (Child und Turcotte 1964; Pugh et al. 1973).

## **2.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe setzte sich aus Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren mit unauffälligem, kardialem Befund im MRT zusammen. Alters- und Geschlechtsverteilung war nicht unterschiedlich im Vergleich zu der Patientengruppe. Die MRT-Untersuchung in der Kontrollgruppe erfolgte typischerweise aufgrund atypischer, thorakaler Beschwerdesymptomatik. Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe umfassten bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen, sowie allgemeine Kontraindikationen für eine MRT.

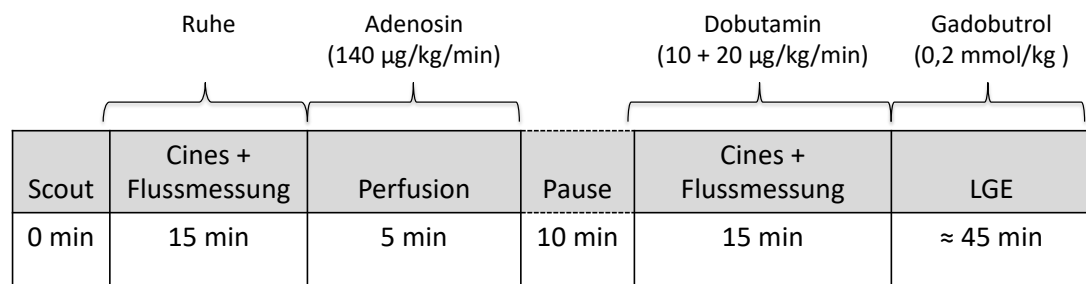
## **2.5 Studienprotokoll**

Die Durchführung der MRT-Untersuchung erfolgte bei allen Probanden nach Terminabsprache im Rahmen der Studie über einen Zeitraum von 18 Monaten in den Jahren 2012 und 2013. Zur Vorbereitung wurden die Probanden angewiesen, 24 Stunden vor der Untersuchung den Konsum von Nikotin, Kaffee, Tee oder Aminophyllin-haltigen Arzneimitteln zu unterlassen. 48 Stunden vor der Untersuchung wurde die Betablocker-Therapie pausiert. Zunächst sollten mittels nativer SSFP-Sequenzen in Ruhe die kardialen Volumina ermittelt und myokardiale Wandbewegung bestimmt werden. Anhand der Aortenflussmessung sollten in Ruhe und unter Belastung mit Dobutamin neben der Wandbewegungsanalyse die kardialen Volumina und Indices bestimmt werden. Mit der Perfusionssmessung sollten in Ruhe und unter Adenosin-Stress eine koronare Herzerkrankung sowie mittels Applikation des Kontrastmittels Gadolinium eine kardiale Fibrose untersucht werden.

## **2.6 Bildgebung mit kardialer Magnetresonanztomographie**

In der Abbildung 2 ist das Protokoll der Bildgebung schematisch dargestellt. Zunächst erfolgte eine MRT-Bildgebung in Ruhe in Rückenlage. Daraufhin erfolgte eine Infusion von Adenosin mit Bildgebung der Perfusion laut Protokoll der Arbeitsgruppe von Bettencourt et al. (2013). Anschließend erfolgte nach einer kurzen Pause eine Dauerinfusion mit Dobutamin mit steigender Dosierung in Abständen von je 3 Minuten und konsekutiver MRT-Bildgebung bei Konzentrationen von 10 und 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin (Kramer et al. 2008, 2013). Zur Vermeidung von Bildartefakten wurden alle Aufnahmen in Atempausen erstellt. Die Bildgebung dauerte durchschnittlich 45 Minuten pro Teilnehmer. Die MRT-Untersuchungen erfolgten unter Überwachung mittels Elektrokardiographie (EKG).

Die Bildgebung aller Patienten erfolgte mit einem 1,5 Tesla MRT-Scanner „Symphony“ der Firma *Siemens Medical Systems (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland)*. Die Bilderstellung erfolgte mit einer thorakalen 6-Element Oberflächenspule und einer weiteren im Untersuchungstisch fest integrierten dorsal gelegenen 6-Element Oberflächenspule. Bei jedem Probanden erfolgte zuerst ein sogenannter *Localizer*, eine Sequenz zur Lokalisation des Herzens mit Übersichtsaufnahmen der langen und der kurzen Achse. Nachfolgend wurden für die Bildgebung in Ruhe und unter DS in verschiedenen Dosierungsstufen (je 10 µg/kg/min und 20 µg/kg/min Dobutamin) jeweils SSFP-*Cine*-Sequenzen der Zwei-Kammerblick- (2CV), der Drei-Kammerblick- (3CV) und der Vier-Kammerblickorientierung (4CV) sowie des Kurzachsenstapels (SA) erstellt. Hierzu wurde eine retrospektiv EKG-getriggerte SSFP-Sequenz mit den folgenden Sequenzparametern verwendet: Repetitionszeit 3,0 ms, Echozeit 1,3 ms, Flip-Winkel < 90°, Schichtdicke 8 mm und Schichtabstand 2 mm (für die Funktionsaufnahmen des SA), 30 Phasen pro Herzzyklus. Die Aortenflussmessungen erfolgten zusätzlich in Ruhe und unter Stress bei 20 µg/kg/min Dobutamin. Die Perfusionsbildgebung mittels Adenosin erfolgte zwischen Ruhe und DS in basaler, midventrikulärer und apikaler Kurzachsenorientierung (Cerqueira et al. 2002). Abgeschlossen wurde die Untersuchung mit den kontrastmittelverstärkten Spätaufnahmen nach Applikation von Gadolinium (Gadobutrol 0,2 mm/kg Körpergewicht).



**Abbildung 2:** Protokoll der Bildgebung anhand der Magnetresonanztomographie

LGE = *Late-Gadolinium-Enhancement*

## 2.7 Messung der kardialen Funktionsparameter

Während der Dobutamin-Applikation wurden die Symptome der Studienteilnehmer, die HF, der RR und ein Ein-Kanal-Scanner-EKG registriert und überwacht. Für die weitere Bearbeitung wurden die SSFP-*Cine*-Sequenzen anonymisiert und von einem geblindeten Unter-

sucher ausgewertet. Mit der Volumetrie-Software CMR42 (*Circle Cardiovascular Imaging Inc.*, Calgary, Canada) wurden das links- und rechtsventrikuläre Volumen und die kardialen Funktionsparameter anhand der SSFP-*Cines* des SA berechnet. Die linksventrikuläre EF bei DS und in Ruhe wurde in zwei langen Achsen und in einer Kurzachsen-Aufnahme bestimmt. Mit Hilfe einer Phasenkontrast-Puls-Sequenz wurde das HZV in Ruhe und unter maximalem DS bestimmt.

## 2.8 Kardiales, magnetresonanztomographisches *Feature-Tracking*

Als quantitative Parameter der Wandbewegungsanalyse lassen sich die Geschwindigkeit der myokardialen Verschiebung in cm/s (*die Velocity*), die myokardiale Bewegung in der Ebene in cm (*das Displacement*), die Deformation des Myokards in % (der myokardiale *Strain*) sowie die Rate der Deformation pro Zeiteinheit (*die Strain Rate*) und die kardiale Torsion bestimmen (Schuster et al. 2015b). Jedem Parameter wird eine Zeitdauer bis zum Erreichen eines Maximalwertes zugeordnet, der sogenannte *Time to Peak*-Wert (TPK).

Der Begriff „*Strain*“ bedeutet wörtlich „Dehnung“ oder „Deformation“ und beschreibt die Verformung des Myokards. Der *Strain* ( $\varepsilon$ ) wird mathematisch definiert als Quotient aus Längenänderung bzw. Längendifferenz ( $\Delta l$ ) und Ausgangslänge ( $l$ ) mit folgender Formel:

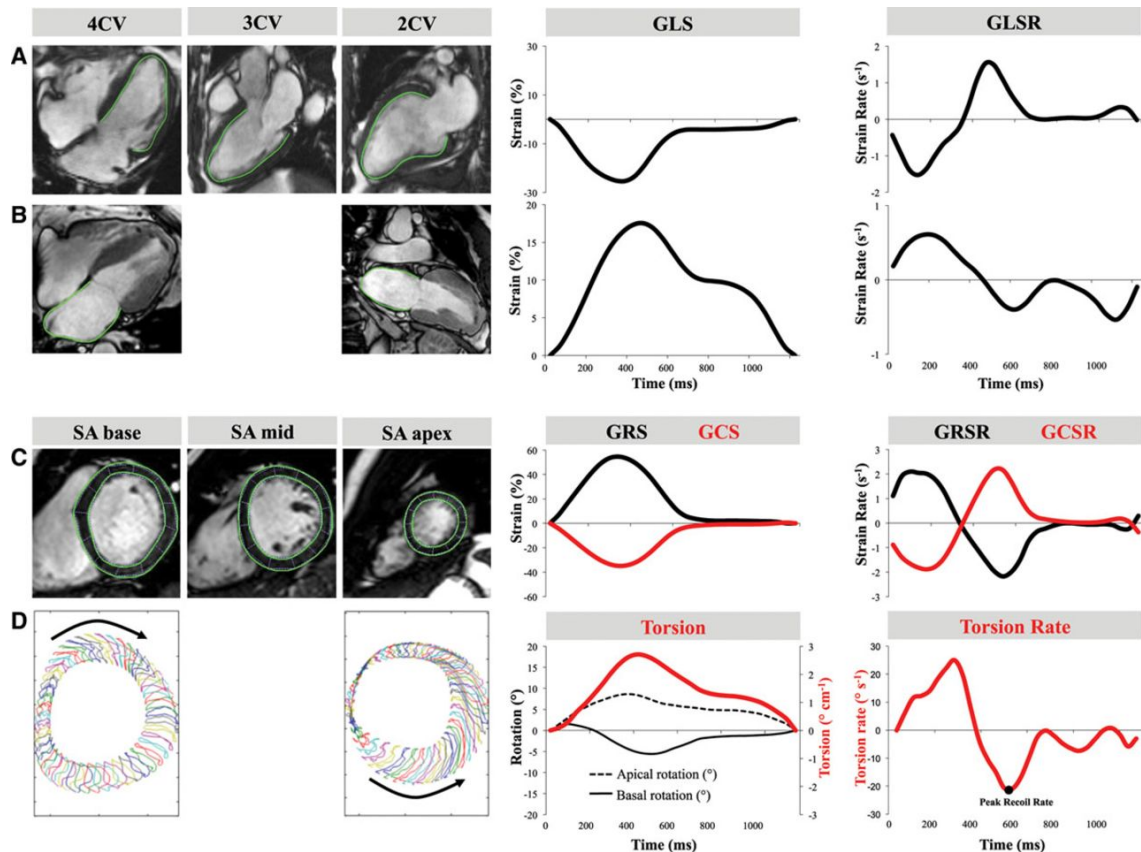
$$\varepsilon = \Delta l / l$$

Auf die Kontraktionsbewegung des Herzens während eines Herzzyklus übertragen, gibt der myokardiale *Strain* die Längenänderung eines definierten Myokardabschnitts zwischen Enddiastole und Endsystole im Vergleich zur Ausgangslänge in Prozent an. Positive *Strain*-Werte beschreiben eine Verlängerung. Negative *Strain*-Werte stellen eine Verkürzung des untersuchten Myokardsegmentes dar (Dandel et al. 2009). Bezogen auf den radialen *Strain* entspricht die Verlängerung der myokardialen Verdickung eines bestimmten Segments. Die Myokardbewegungen sind quantitativ in verschiedenen Ebenen longitudinal, circumferentiell und radial messbar (Schuster et al. 2015b).

In sind die bestimmbar Parameter aus dem MRT-FT dargestellt. Der globale longitudinale *Strain* (GLS) wird in SSFP-*Cines* der Längsachse des Herzens bestimmt, beispielsweise in der 4CV und der 2CV. Der GLS stellt ein Maß für die Längenveränderung des Myokards zwischen apikalem und basalem Myokard während eines Herzzyklus dar. Da sich das

Myokard in seiner Längsachse verkürzt, besitzen GLS-Werte ein negatives Vorzeichen. Der globale circumferentielle *Strain* (GCS) sowie der globale radiale *Strain* (GRS) werden in SSFP-Cines der SA bestimmt. Der GCS ist ein Maß für die Änderung des myokardialen Umfangs während eines Herzzyklus. Der Myokardumfang verkleinert sich während der Kontraktion, weshalb auch die Werte des GCS ein negatives Vorzeichen besitzen. Der GRS ist ein Maß für die Änderung der Myokarddicke während eines Herzzyklus. Die Myokarddicke vergrößert sich während des Herzzyklus, daher sind die Werte des GRS positiv. Die Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 veranschaulichen schematisch die Messung des GLS, GCS und GRS mittels MRT-FT.

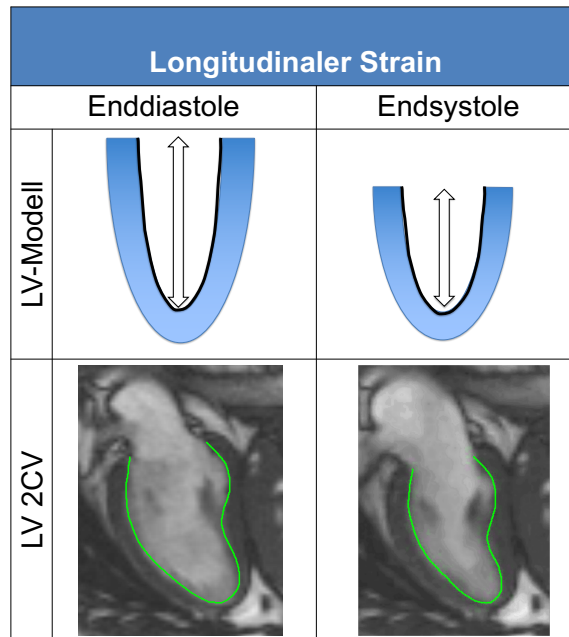




**Abbildung 3:** Magnetoresonanztomographische *Feature-Tracking*-Parameter

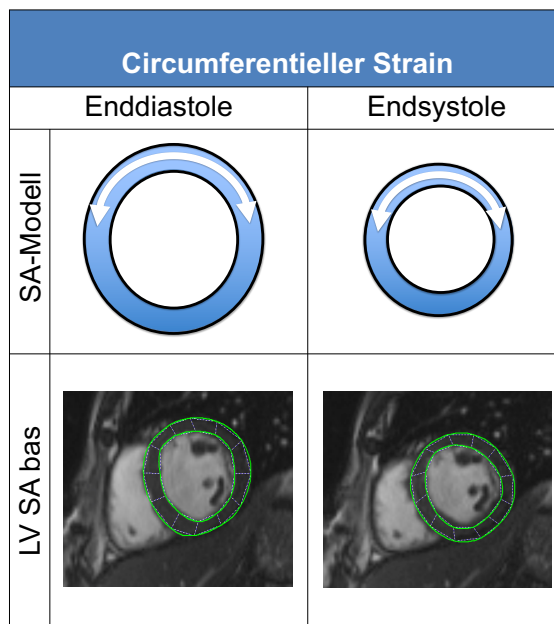
Abgebildet sind die linksventrikulären Konturen (A) in allen langen Achsen (4CV, 3CV, 2CV), anhand derer der globale longitudinale *Strain* (GLS) berechnet wird. Anhand linksatrialer Konturen (B) im 4CV und 2CV wird die longitudinale *Strain Rate* (GLSR) berechnet. In dem Kurzachsenstapel (C) wird anhand von basalen, midventrikulären und apikalen Konturen der globale circumferentielle *Strain* (GCS) und globale radiale *Strain* (GRS) kalkuliert sowie die longitudinale und circumferentielle *Strain Rate* (GLSR/GCSR). Die Torsion ergibt sich aus der Differenz zwischen basaler und apikaler Rotation (D) und wird in der kurzen Achse bestimmt.

apex = Herzapex, base = Herzbasis, 2CV = Zwei-Kammerblickorientierung, 3CV = Drei-Kammerblickorientierung, 4CV = Vier-Kammerblickorientierung, GCS = global circumferentieller *Strain*, GLS = global longitudinaler *Strain*, GRS = global radialer *Strain*, GLSR/GCSR = global longitudinale bzw. global circumferentielle *Strain Rate*, mid = midventrikuläre Ebene, SA = Kurzachsenstapel, SSFP-Cines = Cines der *Steady-State-Free-Precession*-Sequenz; die Verwendung der Abbildung erfolgt mit Genehmigung der AHA aus *Circulation Cardiovascular Imaging* von Schuster et al. (2016).



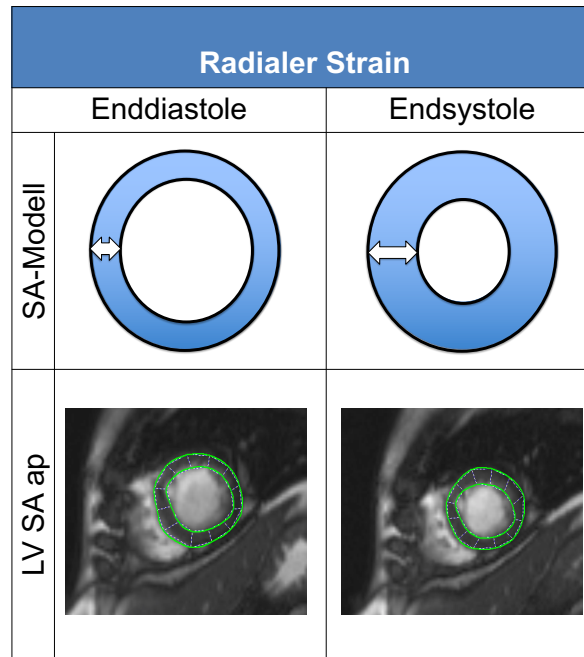
**Abbildung 4:** Messung des linksventrikulär longitudinalen *Strains* mit dem magnetresonanztomographischen *Feature-Tracking*

Oben ist ein Modell-Schema des longitudinalen *Strains* jeweils in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts) dargestellt mit schwarzer, endokardialer Kontur. Unten sind im Vergleich die entsprechenden SSFP-*Cines* der linksventrikulären Zwei-Kammerblickorientierung mit grün demarkierten, endokardialen Konturen dargestellt. Sichtbar ist eine deutliche Verkürzung des Myokards in Längsrichtung in den endsystolischen SSFP-*Cines*. LV = linksventrikulär, 2CV = Zwei-Kammerblickorientierung



**Abbildung 5:** Messung des linksventrikulären circumferentiellen *Strains* mit dem magnetresonanztomographischen *Feature-Tracking*

Oben ist ein Modell-Schema des circumferentiellen *Strains* jeweils in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts) dargestellt mit schwarzen, epi- und endokardialen Konturen. Unten sind im Vergleich die entsprechenden SSFP-*Cines* des linksventrikulären Kurzachsenstapels mit grün demarkierten, epi- und endokardialen Konturen dargestellt. Die Pfeile kennzeichnen die Verkleinerung des Myokardumfangs in den endsystolischen SSFP-*Cines*. LV = linksventrikulär, SA = Kurzachsenstapel, SA bas = basaler Kurzachsenstapel



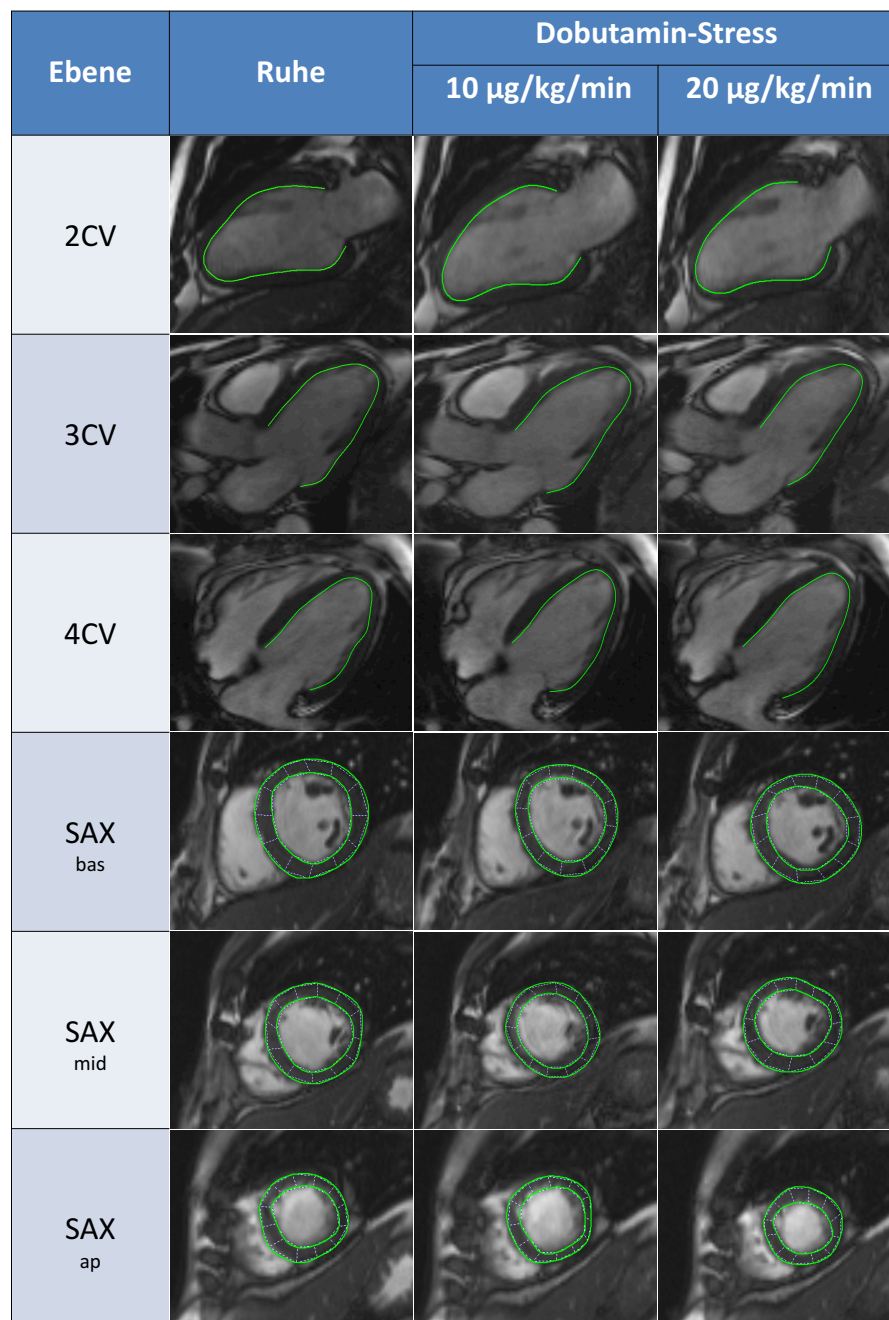
**Abbildung 6:** Messung des linksventrikulären radialen *Strains* mit dem magnetresonanztomographischen *Feature-Tracking*

Oben ist ein Modell-Schema des radialen *Strains* jeweils in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts) dargestellt mit schwarzen, epi- und endokardialen Konturen im linksventrikulären Kurzachsenstapel. Unten sind im Vergleich die entsprechenden SSFP-*Cines* des linken Ventrikels mit grün demarkierten, epi- und endokardialen Konturen dargestellt. Sichtbar ist eine deutliche Verdickung des Myokards in den endsystolischen SSFP-*Cines*. LV = linksventrikulär, SA = Kurzachsenstapel, SA ap = apikaler Kurzachsenstapel

## 2.9 Messungen mit kardialem, magnetresonanztomographischem *Feature-Tracking*

Alle SSFP-*Cine*-Sequenzen in Ruhe, bei 10 µg/kg/min und 20 µg/kg/min Dobutamin wurden anschließend nachträglich mit Hilfe der speziellen MRT-FT Software analysiert. Dieselbe Analyse der *Cine*-Sequenzen erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt durch einen erfahrenen Untersucher zur Evaluation der Ergebnisse hinsichtlich einer *Intra- oder Inter-observer*-Variabilität. Die Messungen mit Hilfe des MRT-FT wurden bei 10 randomisiert ausgewählten Teilnehmern (23 % der Untersuchungen) wiederholt zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Zur Messung der *Strain*-Werte des vorliegenden Studienkollektivs wurden die MRT-*Cines* der SSFP-Sequenz in die *Feature-Tracking*-Software der Firma *TomTec Imaging Systems* (2D CPA MR, *Cardiac Performance Analysis*, Version 1.1.2.36) geladen und ausgewertet. Der Software-Algorithmus von *TomTec Imaging Systems* definiert 48 Bildpunkte auf dieser Konturlinie, die in den 25 Bildschichten eines *Cines* während des Herzzyklus ihre Position verändern (Schuster et al. 2015a). Die manuelle Segmentierung ist in Abbildung 7 beispielhaft dargestellt und erfolgte in den enddiastolischen SSFP-*Cines* nach einem zuvor festgelegten Konsens: Zunächst wurde in den SSFP-*Cines* im 2CV, 3CV, 4CV und SA visuell die Enddiastole bestimmt, in der subjektiv das größte Ventrikelvolumen unter maximaler Relaxation des Ventrikels vorliegt. In dieser enddiastolischen Phase wurde manuell die kardiale Kontur eingezeichnet. In den langen Achsen erfolgte dies mit Beginn basal im Bereich der Klappenebene und in der kurzen Achse mit Beginn am oberen Insertionspunkt des rechten Ventrikels (anteriores, linksventrikuläres Ventrikelsegment). Im Anschluss wird der automatische FT-Algorithmus gestartet und die entsprechenden *Strain*-Werte berechnet. Im Falle unzureichender Endokardverfolgung über den Herzzyklus wurde die enddiastolische Kontur manuell angepasst und der Algorithmus erneut gestartet. Auf diese Weise wurden der GLS in den langen Achsen sowie der GCS und GRS in der Kurzachsenorientierung bestimmt anhand von drei Wiederholungsmessungen jeweils für die SSFP-*Cines* in Ruhe und unter DS.



**Abbildung 7:** Segmentierung mit Hilfe der Software *Image Arena* der Firma *TomTec Imaging Systems* am Beispiel eines Patienten

Jeweils in Ruhe, bei 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin sind enddiastolische *Cines* mit grünen Konturen abgebildet. Die oberen Reihen bilden *Cines* der Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblickorientierung mit endokardialen, linksventrikulären Konturen ab. Die unteren Reihen zeigen *Cines* der kurzen Achse im basalen, midventrikulären und apikalen Abschnitt mit linksventrikulären, endo- und epikardialen Konturen. 2CV = Zwei-Kammerblickorientierung, 3CV = Drei-Kammerblickorientierung, 4CV = Vier-Kammerblickorientierung, SA ap = apikaler Kurzachsenstapel, SA bas = basaler Kurzachsenstapel, SA mid = mid-ventrikulärer Kurzachsenstapel

## 2.10 Bildgebung der Aortenflussmessung

Die Flussmessung über der Aorta wurde mit einer Phasenkontrast-Gradientenecho-Pulssequenz mit folgenden Parametern durchgeführt: TR 5,9 ms, TE 3,0 ms, Flip-Winkel 22°, Bandbreite ca. 350 Hz/Pixel, „*field of view*“ 320 x 320 mm<sup>2</sup>, Auflösung „*in-plane*“ ≤ 1mm, Schichtdicke 5 mm. Mit Hilfe einer Bewegungskodierung wurde die Flussgeschwindigkeit im Zentrum der *Aorta ascendens* und in 2 Ebenen in Ausrichtung zur Hauptflussrichtung des Blutes auf Höhe der Bifurkation des *Truncus pulmonalis* bestimmt. Die Messung erfolgte „*through plane*“, also in senkrechter Schichtführung zum Gefäßverlauf. Die Sensitivität der Geschwindigkeitskodierung wurde an die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten von 150 cm/s in Ruhe und 300 cm/s unter Stress angepasst. Erstellt wurden 30 Bilder pro Herzzyklus ohne Instruktion von Atempausen mit 3 Erregungen pro K-Raum Linie (Sampaio et al. 2015).

## 2.11 Bildgebung der kardialen Perfusion

Zur Beurteilung der kardialen Durchblutung wurde eine T1-gewichtete Gradientenecho-Pulssequenz unter Adenosin-Stress mit Hilfe eines einfachen Sättigungs-Prä-Pulses EKG-getriggert per R-R Intervall über 3 Schichten (apikal, midventrikulär und basal) durchgeführt und mit folgenden Sequenzparametern aufgenommen: TR 192 ms, TE 1,18 ms, TI 110 ms, Flip-Winkel 12°, Schichtdicke 10 mm, „*field of view*“ 290-460 mm, Matrix 192 x 128 mm, räumliche Auflösung „*in-plane*“ 1,5 x 2,4 mm, Bandbreite 789 Hz/Pixel.

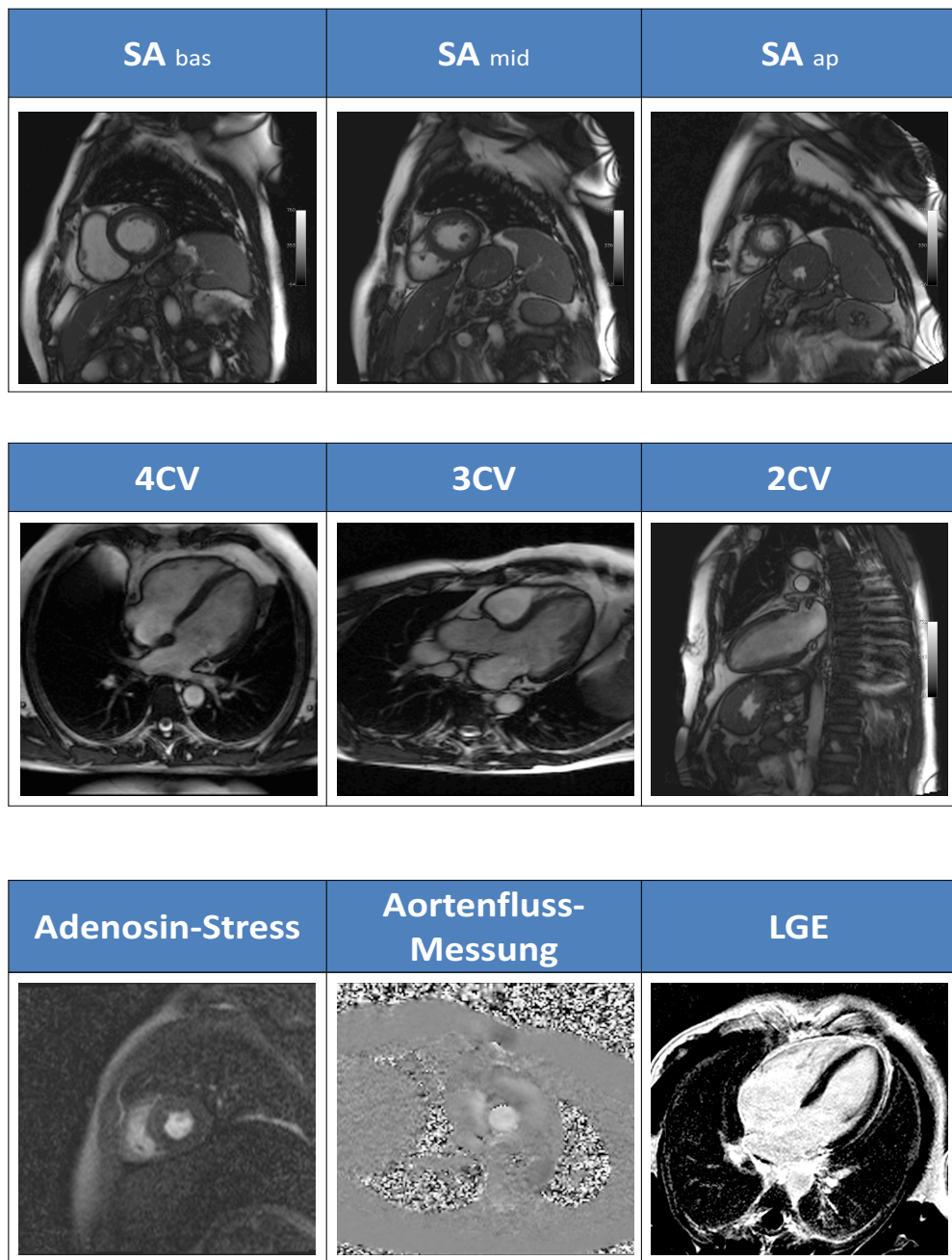
Entsprechend dem Protokoll von Bettencourt et al. wurde eine 5-minütige Infusion von 140 µg/kg/min Adenosin durchgeführt (Bettencourt et al. 2013). Unter maximaler Hyperämie wurde in den letzten 2 Minuten ein Kontrastmittelbolus 0,07 mmol/kg Gadobutrol (*Bayer HealthCare Pharmaceuticals*, Berlin, Deutschland) appliziert. Um das Einwaschen des Kontrastmittelbolus in das Myokard optimal darzustellen, erfolgte ein Atemkommando mit anschließender Atempause der Studienteilnehmer nach Expiration.

## 2.12 Late-Gadolinium-Enhancement

Im Anschluss an die Perfusion erfolgte die zusätzliche Kontrastmittelgabe von 0,2 mmol/kg von Gadobutrol. 10 Minuten später wurde das LGE mit der sogenannten „*phase sensitive inversion recovery*“- Sequenz (PSIR), einer Gradientenecho-Sequenz, bestimmt mit folgen-

den Sequenzparametern: TR 46 ms, TE 3,4 ms, Flip-Winkel 15°, IRT 280-360 ms. Die verwendeten MRT-Sequenzen dieser Arbeit sind in Magnetresonanztomographie-Sequenzen der vorliegenden Arbeit anhand eines Patienten mit Leberzirrhose beispielhaft dargestellt.





**Abbildung 8:** Magnetresonanztomographie-Sequenzen der vorliegenden Arbeit anhand eines Patienten mit Leberzirrhose

Die Abbildung zeigt in der oberen Reihe von links nach rechts SSFP-Cines in der kurzen Achse im basalen, midventrikulären und apikalen Abschnitt. In der mittleren Reihe sind von links nach rechts SSFP-Cines der Vier-, Drei- und Zwei-Kammerblickorientierung abgebildet. In der unteren Reihe sind die Bildgebung der Perfusion mit Adenosin-Stress, die Aortenflussmessung und das *Late-Gadolinium-Enhancement* abgebildet. 2CV = Zwei-Kammerblickorientierung, 3CV = Drei-Kammerblickorientierung, 4CV = Vier-Kammerblickorientierung, SA ap = apikaler Kurzsachsenstapel, SA bas = basaler Kurzsachsenstapel, SA mid = midventrikulärer Kurzsachsenstapel, LGE = *Late-Gadolinium-Enhancement*

### **2.13 Statistische Auswertung**

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der Software *SPSS Statistics Version 20.0* (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Die Ergebnisse der numerischen oder quantitativen Variablen sind dargestellt als Median, ein Maß für die zentrale Tendenz der Werte, und als Quartilenabstand (25. bis 75. Perzentile), ein Maß für die Streubreite der Werte. Die Ergebnisse der kategorialen oder qualitativen Variablen sind in Prozent (%) dargestellt. Auf Grund der kleinen Studiengröße wurden nichtparametrische Testverfahren gewählt. Als statistische Testverfahren dienten der Mann-Whitney-U-Test, der Chi-Quadrat-Test und der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient. Als Signifikanzniveau wurde 5 % bzw. ein p-Wert kleiner als 0,05 festgelegt. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden die Unterschiede der kontinuierlichen Variablen zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe bestimmt. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden die Verhältnisse zwischen den kategorialen Variablen miteinander verglichen (Wilson und Hilferty 1931). Mit dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten wurden Korrelationen zwischen zwei Variablen bestimmt. Mit der Analyse nach Bland-Altman wurde die Reproduzierbarkeit der einzelnen Untersuchungen bestimmt (Bland und Altman 1986).

### **2.14 Datenschutz**

Während der klinischen Untersuchung erhobene, personenbezogene Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus Portugal und wurden dort vorschriftsgemäß unter Wahrung des Datenschutzes in den krankenhauseigenen Dokumentationssystemen gespeichert. Für diese Arbeit wurden alle Daten anonymisiert und pseudonymisiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische, laborchemische und klinische Parameter des Studienkollektivs

Im Untersuchungszeitraum dieser Studie wurden 44 Patienten mittels MRT in der radiologischen Abteilung des *Department of Cardiology im Centro Hospitalar de Gaia/Espinho der University of Porto Medical School* untersucht und eingeschlossen. Es wurden zwei Kohorten gebildet. In die Studiengruppe wurden 36 Patienten mit Leberzirrhose und in die Kontrollgruppe 8 Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und Leberzirrhose eingeschlossen.

In Tabelle 2 sind die demographischen, laborchemischen und klinischen Angaben der Patientengruppe (36 Patienten mit Leberzirrhose) und der Kontrollgruppe (8 Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und Leberzirrhose) dargestellt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters in der Patienten- und der Kontrollgruppe (54 Jahre (48-61) vs. 52 Jahre (45-54)  $p = 0,12$ ). Die Patientengruppe umfasste nicht signifikant mehr männliche Teilnehmer (83,3 %) als die Kontrollgruppe (62,5 %),  $p = 0,33$ . Ätiologisch war die Leberzirrhose bei 21 Patienten (58,3 %) äthyltoxischer Genese. Knapp ein Drittel (27,8 %) der Patienten litt an einer Leberzirrhose viralen Ursprungs. Bei 13,9 % der Patienten fand sich eine andere Ursache für die Entstehung der Leberzirrhose.

27 Patienten (75 %) waren nach den Child-Pugh-Kriterien dem Stadium A, 8 Patienten (22,2 %) gemäß dem Stadium B einzustufen. Nur ein Patient (2,7 %) war nach den Child-Pugh-Kriterien Stadium C zuzuordnen. Nach den Child-Pugh-Kriterien betrug die gemittelte Punktzahl 5 (5-7). Entsprechend den MELD-Scores errechnete sich ein gemittelter Punktwert von 9 (7-11) bei dem Patientenkollektiv. 7 von 36 Patienten (19,4 %) erhielten eine diuretische Therapie. Die HF und der mittlere arterielle RR waren bei Patienten- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Die Patienten tendierten dabei zu einer höheren HF und einem niedrigeren mittleren arteriellen RR. Auch das Hämoglobin und das Kreatinin zeigten sich normwertig bei Patienten- und Kontrollgruppe und ohne signifikanten Unterschied. Die Patientengruppe wies gegenüber der Kontrollgruppe einen signifikant unterschiedlichen, normwertigen Natriumspiegel, eine milde Thrombozytopenie, einen erhöhten Gesamt-Bilirubin-Gehalt, ein erniedrigtes Albumin, ein gering erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und einen erhöhten INR auf.

**Tabelle 2:** Demographische, laborchemische und klinische Parameter von Patienten- und Kontrollgruppe

	Patienten		Kontrolle		p-Wert
Anzahl (n)	36		8		
Alter (Jahre)	54 (48-61)		52 (45-54)		0,12
Geschlecht (n, %)	30 ♂	6 ♀	5 ♂	3 ♀	0,33
	83	17	63	37	
Ätiologie der Leberzirrhose					
alkoholisch (n, %)	21				
	58				
viral (n, %)	10				
	28				
andere (n, %)	5				
	14				
Child Pugh Score	5 (5-7)				
A (n, %)	27				
	75				
B (n, %)	8				
	22				
C (n, %)	1				
	3				
MELD-Score	9				
	(7-11)				
Diuretika-Therapie (n, %)	7				
	19				
Herfrequenz (Schläge/min)	72 (58-78)		69 (51-72)		0,20
mittlerer, arterieller Blutdruck (mmHg)	98 (88-106)		100 (99-104)		0,64
Hämoglobin (g/dl)	13,4		14,4		0,21
	(11,5-15,3)		(13,6-15,5)		
Thrombozyten ( $\times 10^9/l$ )	101 (76-142)		225 (182-256)		< 0,001*
Kreatinin (mg/dl)	0,63		0,74		0,66
	(0,52-0,79)		(0,49-0,95)		
Natrium (mEq/l)	139		142		0,035*
	(137-141)		(140-143)		
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,92		0,34		< 0,001*
	(0,61-1,3)		(0,22-0,48)		
Albumin (g/dl)	4,1		4,6		0,005*
	(3,6-4,5)		(4,5-4,9)		
NT-pro-BNP (pg/ml)	58		32		0,20
	(30-140)		(22-53)		
CRP (mg/dl)	0,25		0,16		0,042*
	(0,11-0,52)		(0,06-0,38)		
INR	1,2		1,0		0,001*
	(1,1-1,3)		(0,9-1,1)		

MELD = *model for end-stage liver disease*, NT-proBNP = N-terminales BNP-Propeptid, CRP = C-reaktives Protein, INR = *international normalized ratio*

Die Ergebnisse kontinuierlicher Variablen (linke Spalte) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test und die Ergebnisse kategorialer Variablen (Alter, Geschlecht, Ätiologie und Patienten unter Diuretikatherapie) mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Als Median und 25.-75. Perzentile sind Ergebnisse kontinuierlicher Variablen angegeben. Ein p-Wert kleiner 0,05 wird als signifikantes Ergebnis betrachtet (\*); Tabelle adaptiert nach Sampaio et al. (2015).

### **3.2 Kardiale Funktionsparameter der Magnetresonanztomographie in Ruhe**

In Tabelle 3 sind die magnetresonanztomographisch erhobenen morphologischen und funktionellen Parameter von Patienten- und Kontrollgruppe dargestellt.

In Ruhe ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe in den Messwerten von linksatrialem (LA) Volumen, rechtsatrialer (RA) Fläche, systolischen und diastolischen Volumen des RV und LV, linksventrikulärer EF und HZV darstellen. Die Patienten im Stadium A nach der Child-Pugh-Klassifikation wiesen eine Tendenz zu einem geringeren LA Volumen auf, verglichen mit den Patienten höherer Krankheitsstadien (Child-Pugh  $\geq$  B) im Child-Pugh-Stadium B oder Stadium C  $43,3 \text{ ml/m}^2$  (35,4-49,5) vs.  $47,6 \text{ ml/m}^2$  (44,1-56,7);  $p = 0,08$ . In Ruhe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der gemittelten *Strain*-Werte oder der TPK-Werte in der longitudinalen, circumferentiellen und radialen Orientierung (GLS, GCS, GRS) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

**Tabelle 3:** Kardiale magnetresonanztomographische Parameter von Patienten- und Kontrollgruppe in Ruhe

	Patienten	Kontrolle	p-Wert
<b>Anzahl (n)</b>	36	8	
<b>LA Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	44,9 (36,1-51,9)	44,2 (37,5-49,4)	0,92
<b>RA Fläche (cm<sup>2</sup>)</b>	21 (18-23)	22 (20-25)	0,35
<b>LV diastolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	75,1 (65,1-92,1)	87,7 (74,1-94,6)	0,27
<b>LV systolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	24,4 (19,1-28,9)	28 (23,2-33,3)	0,19
<b>LV EF (%)</b>	67 (64-72)	66 (64-70)	0,66
<b>LV Masse (g/m<sup>2</sup>)</b>	54,7 (46,7-62,0)	55,7 (54,7-63,5)	0,96
<b>RV diastolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	84,5 (67,9-92,2)	84,1 (70,5-97,7)	0,46
<b>RV EF (%)</b>	57 (52-62)	58 (56-61)	0,46
<b>HZV (l/min)</b>	6,5 (5,1-7,9)	6,1 (5,1-6,6)	0,74
<b>GLS (%)</b>	-18,9 (-16,0 bis -20,5)	-19,0 (-16,1 bis -20,6)	0,96
<b>TPK GLS (ms)</b>	263 (206-317)	253 (225-281)	0,96
<b>GCS (%)</b>	-27,5 (-24,1 bis -30,6)	-27,7 (-24,9 bis -30,1)	0,84
<b>TPK GCS (ms)</b>	264 (208-315)	223 (216-316)	0,71
<b>GRS (%)</b>	33,9 (25,4-39,1)	39,1 (34,8-41,8)	0,8
<b>TPK GRS (ms)</b>	275 (216-308)	223 (215-303)	0,36

EF = Ejektionsfraktion, GCS = global circumferentieller *Strain*, GLS = global longitudinaler *Strain*, GRS = global radialer *Strain*, HZV = Herzzeitvolumen, LA = linksatrial, LV = linksventrikulär, RA = rechtsatrial, RV = rechtsventrikulär, TPK = *Time to Peak*

Die Ergebnisse kontinuierlicher Variablen (linke Spalte) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Sie sind als Median und 25.-75. Perzentile jeweils für die Patienten- und die Kontrollgruppe angegeben. Ein p-Wert kleiner 0,05 wird als signifikantes Ergebnis (\*) betrachtet; Tabelle adaptiert nach Sampaio et al. (2015).

### 3.3 Kardiales, magnetresonanztomographisches *Feature-Tracking* unter Dobutamin-Stress

#### 3.3.1 Parameter der Hämodynamik

In Tabelle 4 sind die hämodynamischen Parameter HF, SV, EF und die globalen *Strain*-Werte GLS, GCS, GRS für Patienten- und Kontrollgruppe in Ruhe und unter DS (10 und 20 µg/kg/min) angegeben. Hinsichtlich des Anstiegs der HF zwischen Ruhe und unter Belastung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

Unter maximalem DS von 20 µg/kg/min zeigten die Patienten einen geringeren Anstieg des SV (von 92 auf 95 ml vs. 93 auf 117 ml,  $p = 0,037$ ) und des Herzzeitvolumens (von 6,5 auf 9,2 l/min vs. 6,1 auf 9,4 l/min,  $p = 0,015$ ), verglichen mit der Kontrollgruppe. Auch die Erhöhung der EF war signifikant geringer bei Patienten als bei der Kontrollgruppe unter der Dosis von 10 µg/kg/min Dobutamin (medianer prozentualer Anstieg 6,9 % (3,5-12,1) vs. 16,5 % (8,5-23,3),  $p = 0,007$ ). Unter 20 µg/kg/min Dobutamin war der Anstieg der EF vergleichbar zwischen den beiden Gruppen (medianer prozentualer Anstieg 12,1 % (6,8-17,9) vs. 17,6 % (10,4-28),  $p = 0,12$ ).

**Tabelle 4:** Hämodynamische Parameter und *Strain*-Werte für die Patienten- und Kontrollgruppe in Ruhe und unter Dobutamin-Stress mit 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin

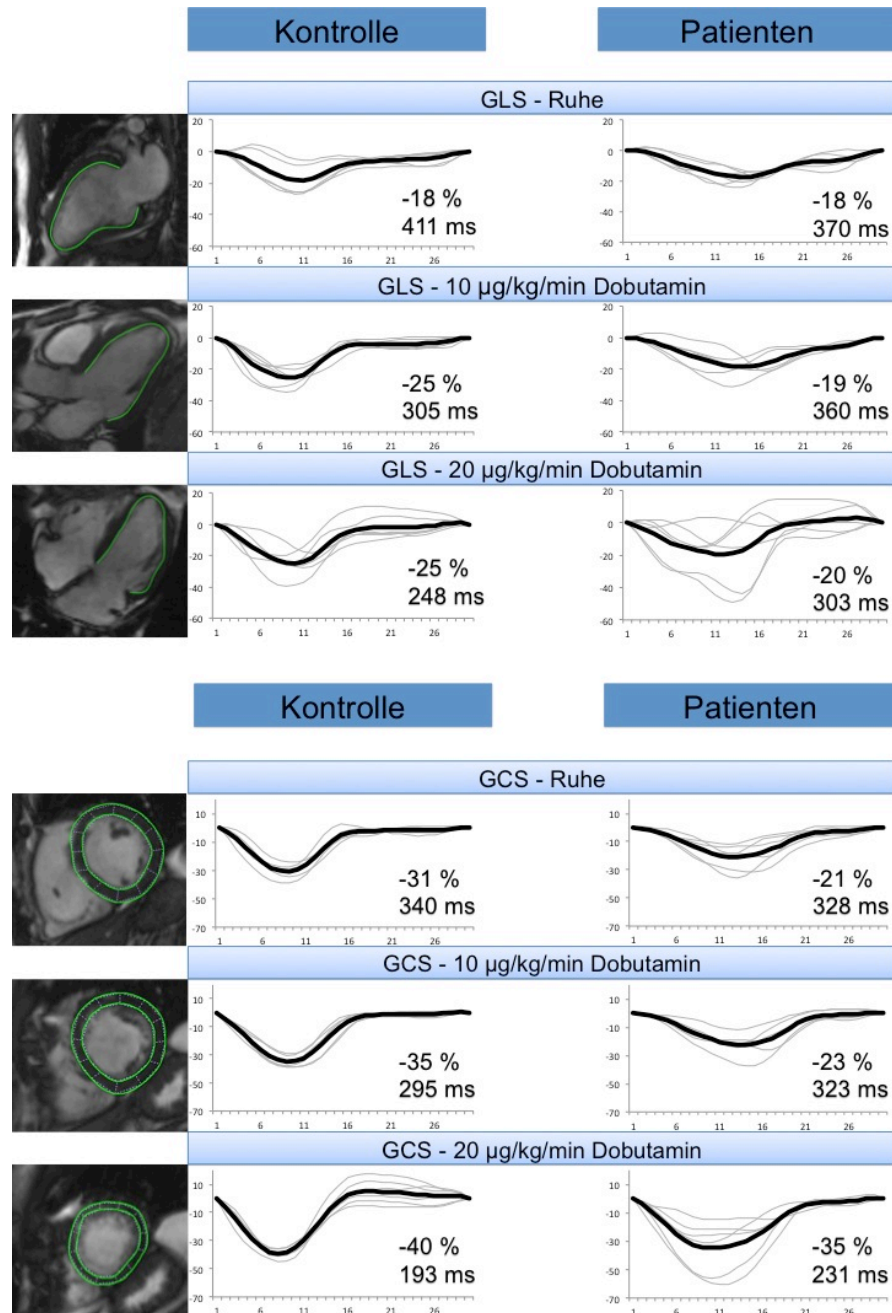
	Patienten			Kontrolle			p-Wert
	Ruhe	Dobutamin-Stress		Ruhe	Dobutamin-Stress		
		10 µg/kg/min	20 µg/kg/min		10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	
HF (Schläge/min)	72 (58-78)	75 (63-84)	94 (75-111)	69 (51-72)	65 (53-91)	90 (72-118)	
Δ HF (Schläge/min)		3 (-2-10)			3 (-5-14)		0,94
Δ HF (Schläge/min)			24 (5-34)			25 (18-42)	0,44
SV (ml)	92 (80-110)		95 (73-113)	93 (71-115)		117 (86-144)	
Δ SV (ml)			-1 (-15-18)			18 (4-29)	0,037*
HZV (l/min)	6,5 (5,1-7,9)		9,2 (7,0-10,4)	6,1 (5,1-6,6)		9,4 (8,6-11,5)	
Δ HZV (l/min)			2,2 (1,7-3,2)			3,8 (3,4-4,9)	0,015*
EF (%)	66 (60-69)	71 (65-74)	73 (70-76)	63 (61-67)	73 (72-76)	75 (73-79)	
Δ EF (%)		4 (2-8)			10 (6-14)		0,006*
Δ EF (%)			8 (5-11)			11 (7-17)	0,08
GLS (%)	-18,9 (-16 bis -20,5)	-19,7 (-15,9 bis -22,4)	-19,5 (-16,6 bis -21,6)	-19 (-16,1 bis -20,6)	-23,4 (-22,1 bis -26,7)	-21,8 (-19,9 bis -23,6)	
Δ GLS (%)		-1,4 (1,0 bis -3,1)			-5,9 (-3,6 bis -8,2)		< 0,001*
Δ GLS (%)			-0,6 (1,0 bis -3,0)			-2,5 (-2,3 bis -5,1)	0,018*
GCS (%)	-27,5 (-24,1 bis -30,6)	-31,2 (-25,6 bis -35,7)	-35,7 (-30,3 bis -39,3)	27,7 (-24,9 bis -30,1)	-34,7 (-32,2 bis -36,3)	-36,1 (-34,8 bis -37,3)	
Δ GCS (%)		-4 (-0,1 bis -5,8)			-8,3 (-2,6 bis -10,5)		0,04*
Δ GCS (%)			-7,6 (-3,7 bis -11,0)			-9,1 (-5,0 bis -13,2)	0,48
GRS (%)	33,9 (25,4-39,1)	35,6 (28,9-41,8)	38,1 (29,7-43,1)	31,8 (28,5-40,0)	39,1 (34,8-41,8)	36,3 (33,9-41,4)	
Δ GRS (%)		1,9 (-0,9-5,3)			4,2 (2,2-8,2)		0,1
Δ GRS (%)			4,2 (0,6-8,1)			3,1 (-0,2-9,3)	0,79

EF = Ejektionsfraktion, GCS = global circumferentieller *Strain*, GLS = global longitudinaler *Strain*, GRS = global radialer *Strain*, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen, SV = Schlagvolumen  
Die Ergebnisse kontinuierlicher Variablen (linke Spalte) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Als Median und 25.-75. Perzentile sind Ergebnisse kontinuierlicher Variablen jeweils für die Patienten- und die Kontrollgruppe in Ruhe unter 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin angegeben. Ein p-Wert kleiner 0,05 wird als signifikantes Ergebnis (\*) betrachtet; Tabelle adaptiert nach Sampaio et al. (2015).



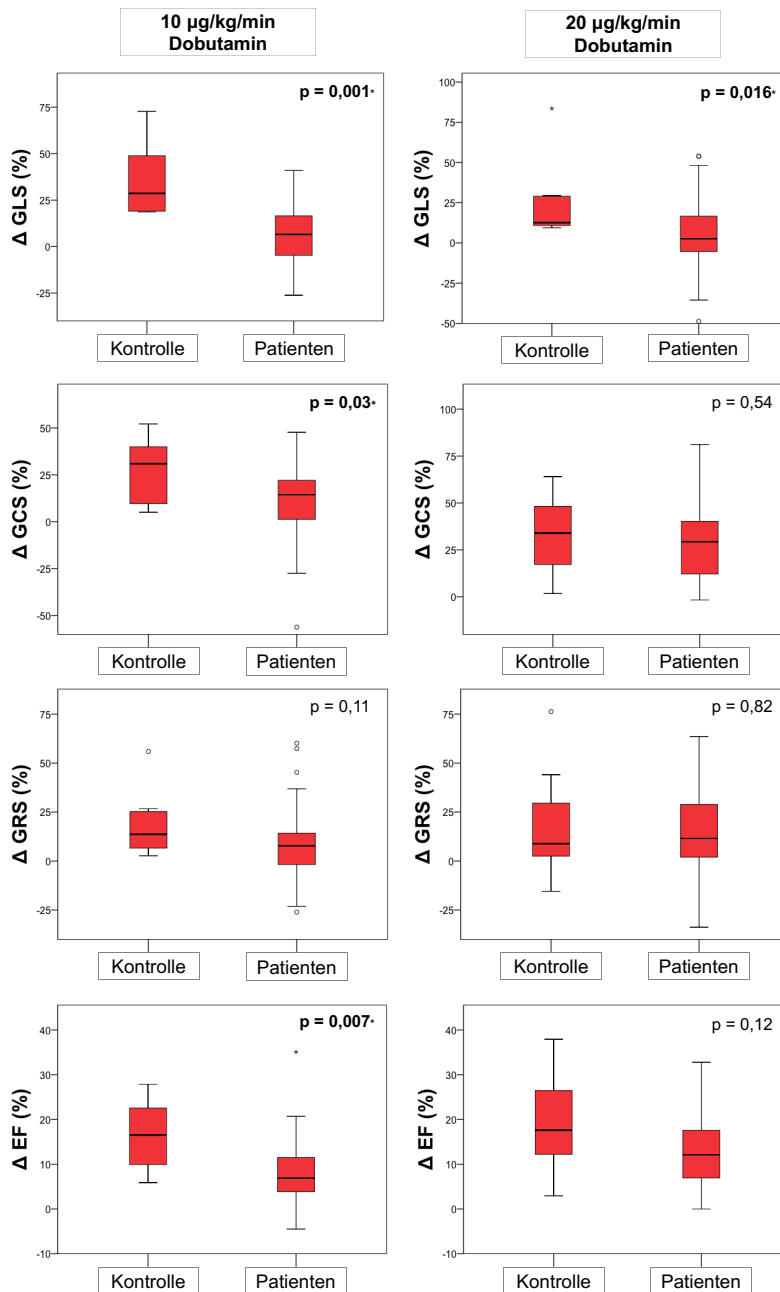
### 3.3.2 Parameter der myokardialen Wandbewegungsanalyse

In Abbildung 9 sind ausgewählte, repräsentative Beispiele der Messungen des longitudinalen und circumferentiellen *Strain* in Ruhe und unter DS in verschiedenen Ebenen, basierend auf den SSFP-*Cines* im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, exemplarisch dargestellt. Der longitudinale *Strain* beim Patienten zeigte geringere Werte im Vergleich zum Gesunden bei beiden Dobutamin-Dosen. Der circumferentielle *Strain* zeigte beim Patienten einen verzögerten und geringeren Anstieg bis zur Dosis von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin im Vergleich zum Gesunden. Bei 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin näherten sich die Werte des longitudinalen und circumferentiellen *Strain* des Patienten an die des Gesunden an, verglichen mit den Werten bei 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin. In Abbildung 10 sind die Veränderungen dieser Werte im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe anhand von Bland-Altman-Plots dargestellt.



**Abbildung 9:** Repräsentatives Beispiel des Verhaltens von longitudinalem und circumferentiell *Strain* in % und *Time to Peak* in ms unter Dobutamin-Stress im Vergleich zwischen einem Patienten mit Leberzirrhose und einem Patienten der Kontrollgruppe

Links sind die SSFP-Cines aus der Software *Image Arena* des 2CV, 3CV und 4CV (obere drei Zeilen) für die Messung des linksventrikulären, longitudinalen *Strains* und der basal, mitventrikulären und apikalen kurzen Achse (untere drei Zeilen) für die Messung des circumferentiellen *Strains* dargestellt. Rechts sind die entsprechenden *Strain*-Kurven (segmental und global) der Messungen in Ruhe, bei 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin jeweils für Gesunde und Patienten graphisch dargestellt. Rechts unten ist jeweils der globale *Strain*-Wert in % und *Time to Peak*-Wert in ms angegeben. GCS = global circumferentieller *Strain*, GLS = global longitudinaler *Strain*; die Abbildung wurde modifiziert nach Sampaio et al. (2015).



**Abbildung 10:** Veränderung des longitudinalen, circumferentiellen und radialen *Strain* sowie der EF unter verschiedenen Stufen von Dobutamin-Stress, verglichen mit dem Ausgangswert in Ruhe in %

Die Abbildung zeigt Bland-Altman-Plots mit der prozentuellen Veränderung des longitudinalen (oberste Reihe), circumferentiellen und radialen *Strain* (2. und 3. Reihe) sowie der EF-Werte (untere Reihe) im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe und jeweils für die Dosis von 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin im Vergleich zur Ruhe. GCS = global circumferentieller *Strain*, GLS = global longitudinaler *Strain*, GRS=global radialer *Strain*, EF = Ejektionsfraktion. Werte kontinuierlicher Variablen sind in Bland-Altman-Plots zwischen der 25.-75. Perzentile (rote Box) mit dem Median (schwarzer Querstrich) angegeben. Extremwerte sind mit \* und ° markiert. Ein p-Wert kleiner 0,05 wird als signifikantes Ergebnis (\*) betrachtet. Abbildung modifiziert nach Sampaio et al. (2015).

Der Anstieg des GLS verhielt sich bei den Patienten unter Dobutamingabe signifikant geringer, verglichen mit den Werten der Kontrollgruppe: Unter 10 µg/kg/min Dobutamin zeigte sich ein medianer prozentualer Anstieg des GLS von 6,6 % (-5,8-17,0) bei den Patienten versus 28,6 % (18,9-54,4) bei der Kontrollgruppe,  $p < 0,001$ . Unter 20 µg/kg/min Dobutamin zeigte sich ein medianer prozentualer Anstieg des GLS von 2,6 % (5,5-16,7) bei den Patienten versus 12,6 % (10,4-29,2) bei der Kontrollgruppe,  $p = 0,016$ .

Der GCS zeigte bei den Patienten unter 10 µg/kg/min Dobutamin einen signifikant geringeren Anstieg mit einem medianen prozentualen Anstieg von 14,4 % (0,6-22,9) vs. 30,9 % (8,6-41,5) bei der Kontrollgruppe,  $p = 0,033$ . Bei 20 µg/kg/min Dobutamin zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem medianen prozentualen Anstieg von 29,4 % (10,9-41,1) und der Kontrollgruppe mit 33,9 % (16,7-48,5),  $p = 0,54$ .

Das Verhalten des GRS auf medikamentösen Stress war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Bei niedriger Dobutamin-Dosis von 10 µg/kg/min zeigte sich bei den Patienten ein medianer prozentualer Anstieg von 7,7 % (-2,4-15,2) vs. 13,6 % (5,7-26) bei der Kontrollgruppe,  $p = 0,11$ . Auch bei mittlerer Dobutamin-Dosis von 20 µg/kg/min verzeichneten die Patienten einen medianen prozentualen Anstieg von 4,3 % (0,6-8,1) vs. 3,1 % (-0,2-9,3) bei der Kontrollgruppe,  $p = 0,82$ .

Kein signifikanter Unterschied fand sich im Verhalten der hämodynamischen Parameter und der *Strain*-Werte unter DS in Abhängigkeit von dem Leberzirrhose-Stadium nach der Child-Pugh-Klassifikation. Kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse bestand hinsichtlich einer vorangehenden oder unterlassenen diuretischen Therapie.

Zwischen der prozentualen Änderung des GLS und der prozentualen Änderung des SV konnte eine Korrelation unter Stress nachgewiesen werden (*Spearman's rho* = 0,42,  $p = 0,007$ ). Keine Korrelation bestand zwischen der prozentualen Änderung des SV unter DS und dem GCS unter 20 µg/kg/min Dobutamin (*Spearman's rho* = 0,11,  $p = 0,48$ ) und auch nicht zum GLS (*Spearman's rho* = 0,07,  $p = 0,69$ ).

### **3.4 Kardiale Stress Perfusion und *Late-Gadolinium-Enhancement***

In dem Adenosin-Stress-Test stellten sich visuell keine Perfusionsdefizite dar bei der Patienten- und der Kontrollgruppe. Auch zeigte sich keine myokardiale Anreicherung in den Kontrastmittel-verstärkten Spätaufnahmen in beiden Gruppen.

### 3.5 Reproduzierbarkeit

In Tabelle 5 und Tabelle 6 sind die mittleren Abweichungen und Konfidenzintervalle zwischen den wiederholten *Strain*-Messungen jeweils für die *Intra- und Interobserver*-Variabilität dargestellt. Die Wiederholbarkeit der Messergebnisse für einen Untersucher war vergleichbar in Ruhe und unter DS mit 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin für alle drei *Strain*-Parameter. Unter Stressbelastung mit 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin zeigte sich eine signifikant höhere Variabilität der Werte für den GRS. Zwischen den verschiedenen Untersuchern zeigte sich in Ruhe und unter Stress eine höhere Variabilität der Werte für den GRS.

**Tabelle 5:** *Intraobserver*-Variabilität der longitudinalen, circumferentiellen und radialen *Strain*-Parameter basierend auf Messungen in Ruhe und unter Dobutamin-Stress in Abhängigkeit von den Belastungsstufen

<b><i>Intraobserver</i>-Variabilität</b>			
	<b>Mittlerer Unterschied/ Mittelwertdifferenz (%)</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Ruhe</b>			
<b>GLS</b>	0,17	-0,83-0,87	0,96
<b>GCS</b>	0,47	-0,21-1,15	0,24
<b>GRS</b>	0,92	-3,11-3,29	0,96
<b>10 µg/kg/min Dobutamin</b>			
<b>GLS</b>	0,49	-1,01-2,0	0,29
<b>GCS</b>	0,45	-0,51-1,41	0,31
<b>GRS</b>	0,64	3,01-4,29	0,68
<b>20 µg/kg/min Dobutamin</b>			
<b>GLS</b>	0,56	-0,53-1,66	0,17
<b>GCS</b>	0,39	-0,39-1,18	0,17
<b>GRS</b>	2,02	0,09-3,94	<b>0,04*</b>

GCS = global circumferentieller *Strain*, GLS = global longitudinaler *Strain*, GRS = global radialer *Strain*

Die Werte kontinuierlicher Variablen (GLS, GCS und GRS) sind jeweils in Ruhe, unter 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin angegeben als Mittelwertdifferenz und als 95% Konfidenzintervall. Ein p-Wert kleiner 0,05 wird als signifikantes Ergebnis betrachtet (\*); Tabelle adaptiert nach Sampaio et al. (2015).

**Tabelle 6:** *Interobserver*-Variabilität der longitudinalen, circumferentiellen und radialen *Strain*-Parameter für die Messungen in Ruhe und unter Dobutamin-Stress mit je 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin

<b>Interobserver-Variabilität</b>			
	<b>Mittlerer Unterschied/ Mittelwertdifferenz (%)</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Ruhe</b>			
<b>GLS</b>	0,78	-0,57-2,13	0,23
<b>GCS</b>	0,39	-0,35-1,13	0,26
<b>GRS</b>	3,64	0,96-6,32	<b>0,01*</b>
<b>10 µg/kg/min Dobutamin</b>			
<b>GLS</b>	1,12	0-2,24	<b>0,05*</b>
<b>GCS</b>	0,39	-0,49-1,27	0,34
<b>GRS</b>	3,77	0,20-7,35	<b>0,04*</b>
<b>20 µg/kg/min Dobutamin</b>			
<b>GLS</b>	0,77	-0,36-1,91	0,16
<b>GCS</b>	0,94	-0,34-2,22	0,13
<b>GRS</b>	2,96	-0,70-6,63	0,1

GCS = global circumferentieller *Strain*, GLS = global longitudinaler *Strain*, GRS = global radialer *Strain*

Die Werte kontinuierlicher Variablen (GLS, GCS und GRS) sind jeweils in Ruhe, unter 10 und 20 µg/kg/min Dobutamin angegeben als Mittelwertdifferenz und als 95% Konfidenzintervall. Ein p-Wert kleiner 0,05 wird als signifikantes Ergebnis betrachtet (\*); Tabelle adaptiert nach Sampaio et al. (2015).

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit milden Stadien der Leberzirrhose unter pharmakologischem Stress mit Dobutamin in verschiedenen Dosierungsstufen untersucht und mit MRT-FT ausgewertet. Mit dieser Methodik wurde erstmals eine quantitative Beurteilung der Myokardbewegung bei Patienten mit Leberzirrhose unter DS durchgeführt. Die Methode des MRT-FT kann nützlich sein für die präzise Diagnostik der CCM, da sie eine myokardiale Funktionseinschränkung unter Stressbelastung bestätigt.

Die Hauptaussagen dieser Arbeit werden in diesem Abschnitt diskutiert. In den nachfolgenden Abschnitten werden deren Bedeutung in Bezug auf die Pathophysiologie der CCM, methodische Aspekte sowie die Reproduzierbarkeit des MRT-FT und der klinische Stellenwert des MRT-FT in Bezug auf die Diagnostik der CCM beleuchtet. In der vorliegenden Arbeit konnten wir in Ruhe keine signifikanten Unterschiede in den funktionellen bzw. morphologischen magnetresonanztomographischen Parametern und auch den globalen *Strain*-Werten und TPK-Werten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe feststellen. Ursächlich hierfür könnte das frühe Krankheitsstadium der Leberzirrhose unseres Patientenkollektivs sein. Es befanden sich 75 % der Patienten im Stadium A und 22 % der Patienten im Stadium B gemäß den Child-Pugh-Kriterien und nur 3 % im Stadium C.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen nur teilweise mit zwei vorangehenden Studien überein, welche TDI und STE als Endpunkte verwendeten und in denen die linksventrikuläre EF und das HZV in Ruhe vergleichbar waren zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (Kazankov et al. 2011; Sampaio et al. 2013). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen maßen die Arbeitsgruppen von Kazankov et al. und Sampaio et al. eine frühzeitige Einschränkung der longitudinalen Kontraktionsfunktion bei Leberzirrhose-Patienten bereits unter Ruhebedingungen anhand des systolischen *Strains* mit der TDI und dem STE. Die Arbeitsgruppe von Kazankov et al. (2011) demonstrierte bei Leberzirrhose-Patienten mit erniedrigter linksventrikulärer EF mittels TDI erniedrigte systolische Parameter („*mean peak systolic tissue velocity*“ und „*mean systolic strain rate*“) in Ruhe. Bei (niedrig-)normaler linksventrikulärer EF wurde ein erniedrigter „*peak systolic longitudinal strain*“ bei Patienten mit CCM in Ruhe mit Hilfe des STE-basierten *Strain* nachgewiesen (Sampaio et al. 2013). In beiden Studien waren im Vergleich zu unserem Studienkollektiv (Child-Pugh-Stadien A und B) verhältnismäßig kränkere Patienten eingeschlossen, die zu insgesamt 46 % bzw. 66 % den Child-Pugh-Stadien B und C zuzuordnen waren. Diese Ergebnisse legen in Zusammenschau mit der vorliegenden Arbeit daher nahe, dass der Schweregrad der CCM mit



dem Schweregrad der Leberzirrhose korreliert, und dass im Anfangsstadium ein Stresstest zur Feststellung einer kardialen Funktionseinschränkung notwendig ist. Diese Funktionseinschränkung kann anhand von GCS, GLS und der EF unter Stressbelastung mit verschiedenen Dosierungen von Dobutamin quantifiziert werden (Kazankov et al. 2011; Sampaio et al. 2013).

Bislang liegen wenige und auf Grund abweichender Methodik hinsichtlich der Quantifizierung der Funktionseinschränkung erschwert vergleichbare Studien mit Stressbelastungstests mittels Echokardiographie und TDI bei diesem Patientenkollektiv vor (Barbosa et al. 2016; Dahl et al. 2014; Kim MY et al. 2010). Die Arbeitsgruppe von Dahl et al. (2014) stellte fest, dass bei Patienten mit Leberzirrhose in den Child-Pugh-Stadien A und B sowohl die inotrope als auch die chronotrope Reaktion unter Stress normal waren. Die Arbeitsgruppe von Kim et al. (2010) untersuchte Patienten mit Leberzirrhose in den Stadien A (30 %), B (50 %) und C (20 %) mittels 2D Echokardiographie in Ruhe und unter Stress mit 40 µg/kg/min Dobutamin und konnte eine verminderte Stressreaktion anhand einer um 10 % verminderten, linksventrikulären EF nachweisen. Zusätzlich wiesen diese Patienten eine erhöhte Ruhe-EF auf. Barbosa et al. (2016) schlossen Leberzirrhosepatienten in den Child-Pugh-Stadien A (65 %), B (31 %) und C (4 %) ein. Bei 61,5 % dieser Patienten wurde eine CCM diagnostiziert anhand einer verminderten Ruhe-EF unter 50 %, eines reduzierten EF-Anstiegs kleiner 10 % unter Stress und einer diastolischen Dysfunktion. Einen möglichen Erklärungsansatz stellen die Beta-Adrenorezeptoren und ihre Regulation der HF und Kontraktilität dar. Experimentelle Studien bestätigten eine Verminderung der kardialen Katecholaminrezeptoren (Gerbes et al. 1986; Lee et al. 1990) und eine Alteration daran beteiligter Signalkaskaden (Ceolotto et al. 2008). Normalerweise reagieren *Strain*-Werte auf DS mit einem initialen Anstieg und einem darauffolgenden Plateau bzw. einem Abfall bei Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (Bijnens et al. 2009; Mor-Avi et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit lässt sich dieses Verhalten des *Strain* anhand der Kontrollgruppe unter DS nachvollziehen; auch in Ruhe, mutmaßlich bedingt durch die Abwesenheit kardial kompromittierender Faktoren und der Leberzirrhose. Demgegenüber zeigte die Patientengruppe unter Stressbelastung mit Dobutamin einen verzögerten Anstieg des GCS und GLS. Die meisten progressiven Myokarderkrankungen verursachen eine longitudinale Kontraktionseinschränkung (Vinereanu et al. 2005). Auch bei systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, hypertropher Kardiomyopathie und Hypertonie ist eine longitudinale Dysfunktion als kardiale Frühmanifestation vorbeschrieben. Für diesen

Funktionsverlust wird die besondere Vulnerabilität längs gerichteter, subendokardial lokalisierter Myokardfasern verantwortlich gemacht (Poulsen 2005, Cardim 2003, Andersen 2003). Diese longitudinale Funktionseinschränkung besteht auch bei der CCM und ist quantitativ messbar (Kazankov et al. 2011; Sampaio et al. 2013). Möglicherweise benötigen kardial betroffene Leberzirrhose-Patienten im Vergleich zu Herzgesunden auch eine höhere Dosis an Dobutamin, um einen vergleichbaren inotropen Effekt zu erzielen. Um diese Hypothese zu testen, und eine Differenzierung zwischen Dobutamin-Respondern und latenter Dobutamin-Insensitivität zu testen, sollte eine Ausdosierung bis 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  angestrebt werden, wie in der Arbeit von Kim et al. (2010), um ggf. eine weitere Zunahme des *Strain* unter Hochdosis-DS abzuwarten. Dies wurde in Anbetracht der möglichen Komplikationen wie Arrhythmien unter Hochdosis-DS nicht in das Studienprotokoll der vorliegenden Studie aufgenommen (Wahl et al. 2004).

#### **4.1 Zirrhatische Kardiomyopathie und myokardialer *Strain***

Die Betrachtung der unterschiedlichen *Strain*-Werte in Ruhe und unter DS liefert Einblicke in die Pathophysiologie der CCM. Interessanterweise ist die circumferentielle Kontraktionsfunktion mit der Patientengruppe unter Stress mit 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Offensichtlich wurde in der Patientengruppe in der circumferentiellen Orientierung ein ausreichender Effekt von Dobutamin bei CCM bei 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  erzielt, oder die circumferentielle Kontraktionskomponente ist weniger stark eingeschränkt als die longitudinale. Passend zu diesem Aspekt ist das Beispiel der kardialen Ischämie, bei der subendokardiale Myokardfaserschäden kompensatorisch zu einer subepikardialen Hypertrophie führen. Konsekutiv sind der circumferentielle *Strain* und die Rotationsmechanik erhöht zur Erhaltung der EF (Claus et al. 2015). Übertragen auf die CCM könnte dies bedeuten, dass die circumferentielle Kontraktionsfunktion unter Stress mit 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dobutamin die insuffiziente longitudinale Kontraktion kompensiert. Es bestanden zudem keine signifikanten Unterschiede der Werte von GRS unter DS zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Arbeitsgruppe von Reant et al. (2008) befasste sich mit der Diagnostik der ischämischen Kardiomyopathie mittels STE im Tiermodell. Der radiale *Strain* zeigte sich dabei unter DS signifikant reduziert, während der GLS und der GCS bereits in Ruhe eingeschränkt waren bei signifikanten Fluss-einschränkenden Koronarstenosen. Dies lässt den Schluss zu, dass die radiale Kontraktionsfunktion bei dem milde an Leberzirrhose

erkrankten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit noch nicht gravierend eingeschränkt ist im Gegensatz zu den Versuchstieren von Reant et al. (2008) mit ischämischer Kardiomyopathie. Bei letzterer beeinträchtigen insbesondere transmurale Myokardschäden die Myokardmechanik in allen Ebenen (Claus et al. 2015). Es gilt festzuhalten, dass die Bestimmung von myokardialem *Strain* in unterschiedlicher Orientierung einen eindeutigen Mehrwert zu klassischen Markern der myokardialen Funktion bietet. Eine kardiale Funktionseinschränkung wird im Regelfall anhand des etablierten Funktionsparameters EF gemessen (McMurray et al. 2012). Da die EF allerdings keine regionalen Unterschiede im Kontraktionsverhalten erfasst, sondern lediglich ein volumenbasierter globaler Funktionsparameter ist, ermöglicht eine quantitative Analyse, z. B. der longitudinalen Myokardfunktion mit Hilfe des STE oder des FT, eine bessere Abschätzung der Mortalität als die routinemäßig bestimmte linksventrikuläre EF (Eitel et al. 2018; Stanton et al. 2009).

## 4.2 Methodische Aspekte und Reproduzierbarkeit

Das MRT-*Tagging* wird derzeit noch als Referenzstandardmethode für die Wandbewegungsanalyse angesehen (Attili et al. 2010; Ibrahim et al. 2011; Shehata et al. 2009). Insgesamt besteht eine gute Übereinstimmung der GCS-Werte in einem methodischen Vergleich zwischen dem MRT-FT und der *Tagging*-Referenzstandardmethode des *Harmonic Phase Imaging* bei Patienten mit Duchenne'scher Muskeldystrophie (Hor et al. 2010). Die MRT-FT erfordert keine zusätzlichen Sequenzen oder zeitintensive Bildnachverarbeitung, verglichen mit Referenzmethoden wie dem MRT-*Tagging*. Darüber hinaus besteht eine gute Übereinstimmung mit STE (Padiyath et al. 2013).

Im grundsätzlichen Vergleich zwischen echokardiographischen und MRT-gestützten seriellen Messungen, insbesondere linksventrikulärer, kardialer Funktionsparameter, wie z. B. der EF, der Masse, des EDV und ESV, zeigte sich hinsichtlich der Reproduzierbarkeit, dass unter Einsatz der MRT eine Reduktion der Studiengröße von 55 % bis zu 93 % vorgenommen werden kann, um relevante Veränderungen aufzudecken (Bellenger et al. 2000a; Grothues et al. 2002). Zudem weisen auch rechtsventrikuläre Serienmessungen anhand von MRT-Aufnahmen eine gute Reproduzierbarkeit und eine geringere Untersuchervarianz auf verglichen mit der Bestimmung linksventrikulärer Volumina und Funktion (Grothues et al. 2004).

Eine gewisse Variabilität des MRT-FT-basierten *Strains*, insbesondere die der segmentalen *Strain*-Werte, ist bekannt bei Wiederholungsmessungen (Hor et al. 2011; Maret et al. 2009; Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2013a). Segmentale Werte sind in Ruhe variabler, was sich unter Dobutamin-Einfluss nicht verschlechtert (Schneeweis et al. 2014). Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der *Strain*-Werte waren die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Ruhe und unter DS beider Belastungsstufen vergleichbar, wobei eine höhere *Intraobserver*- und *Interobserver*-Variabilität für den GRS bestand. In der vorliegenden Arbeit wurden die Konturen für das MRT-FT von methodisch erfahrenen Untersuchern nach einem Konsens erstellt, um eine Variabilität der *Strain*-Werte zu verringern. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind vergleichbar mit der aktuellen Studienlage (Bansal et al. 2010; Gertz et al. 2018; Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2015b).

Der MRT-FT-basierte *Strain* ist, verglichen mit dem STE-basierten *Strain*, gut reproduzierbar. Die Reproduzierbarkeit der *Strain*-Werte mit dem MRT-FT ist unabhängig von der gewählten Feldstärke (Schuster et al. 2013a). Generell sind MRT-FT-basierte globale *Strain*-Werte wiederholbarer als segmentale *Strain*-Werte (Morton et al. 2012a; Onishi et al. 2015; Padiyath et al. 2013). Hinsichtlich der *Intraobserver*-Variabilität bzw. Untersuchervariabilität sind die Werte des globalen und segmentalen circumferentiellen *Strains* im linken Ventrikel am besten reproduzierbar (Schuster et al. 2013a), da im Kurzachsenstapel optimale Bedingungen für das FT vorliegen (Schuster et al. 2011), gefolgt von dem GLS (Schuster et al. 2013a). Dagegen sind der GLS und segmentale longitudinale *Strain* des RV am schlechtesten reproduzierbar, auf Grund des dünnwandigen Atriums, der schwer nachvollziehbaren Bewegung des Trikuspidalklappen-*Annulus* und der Trabekulierung (Beerbaum et al. 2009; Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2013b). Dagegen zeigt sich eine relativ hohe *Intraobserver*-Variabilität bzw. geringe Reproduzierbarkeit des GRS gegenüber den anderen globalen *Strain*-Parametern auch beim STE (Abraham und Pinheiro 2008; Langeland et al. 2005; Reant et al. 2008).

Im Herstellervergleich zwischen den MRT-FT Softwares zeigte sich auch, dass die Software *Circle* (cvi42, Calgary, Canada) eine bessere Reproduzierbarkeit der radialen *Strain*-Werte als die Software *TomTec Imaging Systems* (2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2.36) erzielen kann (Schuster et al. 2015b). Offensichtlich ist der Software-Algorithmus hierfür verantwortlich, der bei beiden Herstellern auf einer optischen Flussmessung im 2D Raum beruht. Im Vergleich zwischen den Herstellern der MRT-FT Software ergaben sich für den circumferentiellen *Strain* und die Torsionsmechanik in Ruhe und unter

DS niedrigere Werte und eine bessere Reproduzierbarkeit dieser Werte für *TomTec* gegenüber *Circle*. Der robusteste Parameter ist der circumferentielle *Strain* mit der geringsten Untersuchervariabilität (Schuster et al. 2015b), was sich auch in der vorliegenden Arbeit widerspiegelt. Grund hierfür ist, dass der Software-Algorithmus hierbei überwiegend die subendokardiale Myokardbewegung verfolgt. Während eines Herzzyklus kontrahiert sich das Myokard neben radialer und circumferentieller Richtung auch longitudinal, dadurch verlassen in den 2D SSFP-*Cines* einzelne *Features* im Kurzachsenstapel die Bildebene. Dies erklärt die relativ hohe Variabilität der radialen *Strain*-Werte, die Myokardbewegungen von subepikardial nach subendokardial repräsentieren (Gertz et al. 2018). Ein anderer Software-Algorithmus von *Segment* (Medviso, Lund, Schweden) arbeitet mit einer elastischen Bildregistrierung im 3D Raum, was die Untersucherabhängigkeit des MRT-FT weiter verbessern kann (Heyde et al. 2013; Morais et al. 2017). Die aktuell verfügbaren Softwares *TomTec Imaging Systems* (2D CPA MR, *Cardiac Performance Analysis*, Version 4.6.3.9), *Medis Medical Imaging Systems* (*QStrain*, Version 2.1.12.2, Niederlande) sowie *Segment* (Medviso, Lund, Schweden) zeigen keine wesentliche Beeinflussung der *Strain*-Werte durch eine kardiale Funktionseinschränkung (Gertz et al. 2018; Morais et al. 2017).

Zudem besteht eine relativ hohe *Interstudy*-Variabilität des MRT-FT-basierten global, radialen *Strains* gegenüber den übrigen globalen *Strain*-Werten (Morton et al. 2012a). Eine Methode mit einer guten *Interstudy*-Reproduzierbarkeit eignet sich gut für Serienmessungen. Idealerweise sind bei einer hohen Reproduzierbarkeit der Werte kleine Veränderungen mit größerer Zuverlässigkeit bestimmbar (Bellenger et al. 2000a; Morton et al. 2012a).

In der Praxis stellt die transthorakale Echokardiographie eine rasch verfügbare, klinische Standardmethode zur Bestimmung der kardialen Funktion dar (McMurray et al. 2012). Die Bildakquisition mit der MRT erfordert im Vergleich zur Echokardiographie deutlich mehr Vorbereitung und einen größeren Zeitaufwand. Beide Methoden verfügen über eine fehlende Strahlenbelastung und Möglichkeit zur Wandbewegungsanalyse mit einer semiautomatischen Software (Maret et al. 2009; Mondillo et al. 2011). Die klinische Aussagekraft der Echokardiographie-basierten Messungen ist beschränkt auf wenige intermodal reproduzierbare Parameter, wie die EF-Bestimmung nach der Simpson-Methode (Bellenger et al. 2000b; Riffel et al. 2015). Für das STE besteht eine Vielfalt von Anbietern und Softwares, was die Vergleichbarkeit der Werte und die Bemühung um Referenzwerte einschränkt (Nelson et al. 2012).

Bei Leberzirrhose-Patienten mit Aszites und Tachykardien ist die Anwendbarkeit der Echokardiographie erschwert, da durch EKG-Synchronisierung, eingeschränkte Schallfenster und die konstitutionell eingeschränkte Fähigkeit den Atem anzuhalten störende Artefakte und reduzierte Bildqualität resultieren (Sampaio und Pimenta 2016). Die Bildakquisition der MRT ist im Gegensatz zur Echokardiographie weitgehend unabhängig von der Konstitution des Patienten. Sie zeichnet sich durch ein gutes, sogenanntes „Signal-zu-Rausch-Verhältnis“, also eine gute Bildqualität und eine gute Weichteildarstellung mit einem intrinsisch ausgezeichneten Blut-Gewebe-Kontrast in der routinemäßig verwendeten SSFP-Sequenz aus (Riffel et al. 2015). Diese Sequenz eignet sich daher gut für die Methode des FT, die auf der Nachverfolgung von Signalunterschieden, myokardialen Gewebeeigenschaften oder anatomischen Strukturen beruht.

Die zeitliche Auflösung der MRT-*Cines* ist limitierend für das FT, da sie schnelle Myokardbewegungen während eines Herzzyklus nicht miterfassen kann. Ein MRT-*Cine* wird aus den EKG-getriggerten Bilddaten während der Atempause rekonstruiert und repräsentiert einen gemittelten Herzzyklus. Die Bildrate hängt dabei von der HF des Patienten und den Akquisitionsparametern ab. Geringe Bild-zu-Bild-Veränderungen werden geglättet, was zu einer Verzerrung von *Strain*-Werten führen kann. Die Voxelgröße, die vergleichbaren Gewebeeigenschaften und der homogene Wassergehalt des Myokards führen zu einem entsprechend geringen Signal-Kontrast (Pedrizzetti et al. 2016). Die Bildrate bei der Echokardiographie ist höher, was zu einer günstigen zeitlichen und räumlichen Auflösung führt. Limitierend für das STE ist die Signalqualität der Echokardiographie, die schallkopfnah optimal ist. Die beste Qualität des *Trackings* ergibt sich in Richtung der Ultraschallwellen (Pedrizzetti et al. 2016). Das STE kann auch intramyokardiale *Speckles* erfassen, was im MRT-FT nicht möglich ist, da es auf ausreichende Signalunterschiede zwischen Ventrikellumen und Endokardgrenze angewiesen ist. Inwieweit diese methodischen Unterschiede Auswirkungen auf die *Strain*-Parameter haben speziell bei der CCM, bleibt Gegenstand weiterer Arbeiten.

### **4.3 Klinische und pathophysiologische Relevanz der Ergebnisse**

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Arbeit von Lossnitzer et al. (2010) an für Lebertransplantation gelisteten Patienten lag bei unserem Studienkollektiv kein LGE als Hinweis auf eine kardiale Fibrose vor. Gegenüber einem gemittelten CTP-*Score* von 9 waren

unsere Patienten vergleichsweise milde erkrankt an Leberzirrhose bei einem CTP-Score von 5. Die visuelle Analyse unter Adenosin-Stress konnte darüber hinaus Durchblutungsstörungen bzw. eine koronare Herzerkrankung bei diesen Patienten ausschließen. Auch scheint das Ansprechverhalten auf Dobutamin typisch für die CCM zu sein und nicht durch eine Ischämie beeinflusst (Bettencourt et al. 2013). Die Unterschiede in der Krankheitsschwere zwischen unseren Patienten und den Patienten der Studie von Lossnitzer et al. (2010) lassen vermuten, dass sich eine myokardiale Fibrose möglicherweise erst in fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose als Folge des chronisch-aktiven Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nachweisen lässt. Interessant ist hierbei auch, dass vor allem Patienten mit alkoholtoxisch bedingter Leberzirrhose eine kardiale Fibrose aufwiesen.

Die eindeutige Diagnostik der CCM über die Kriterien der systolischen Dysfunktion ist schwierig, da die systolische Herzfunktion der betroffenen Patienten latent eingeschränkt, bzw. in Ruhe oft nahezu normal ist (Bernardi et al. 1991; Kelbaek et al. 1987; Laffi et al. 1997; Moreau et al. 1990). Dies könnte an der basalen Kreislauflage der Patienten liegen. Die Maskierung klinischer Symptome in Ruhe ist bedingt durch eine geringe Vorlast, infolge des verminderten, zentralen Blutvolumens und eine geringe Nachlast, infolge des reduzierten, peripheren Gefäßwiderstands, die gemeinsam den linken Ventrikel entlasten (Barbosa et al. 2016; Zardi et al. 2010). Weiterhin ist nicht geklärt, in welcher Reihenfolge die systolische und die diastolische Dysfunktion bei CCM entstehen (Zardi et al. 2010). Es bestehen Hinweise, dass die diastolische Dysfunktion vor der systolischen Dysfunktion auftritt (Karagiannakis et al. 2015; Moller und Bernardi 2013).

In der vorliegenden Studie stiegen unter DS die Parameter der kardialen Auswurfleistung, also das HZV und das SV, bei der Patientengruppe in Übereinstimmung mit publizierten Studien signifikant geringer an als bei der Kontrollgruppe (Grose et al. 1995; Kelbaek et al. 1987; Kim MY et al. 2010; Torregrosa et al. 2005; Wong et al. 2001). Die Variabilität der HF zeigte sich unter Belastung vergleichbar zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Als mögliche Ursache für die bei der CCM charakteristische latente Herzinsuffizienz kann vor dem Hintergrund der vorliegenden Arbeit und der in der Literatur publizierten Daten eine inotrope und chronotrope Inkompetenz bei Einschränkung der longitudinalen Kontraktion mit im Verlauf reduzierter kardialer Auswurfleistung diskutiert werden.

Unterschiedliche hämodynamische Ruhebedingungen könnten die inotrope Reaktion auf pharmakologischen Stress beeinflussen, also das signifikant höhere initiale SV bzw. den größeren SV-Anstieg unter Belastung bei der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der vorliegen-

den Studie könnten demnach zurückzuführen sein auf Volumenunterschiede, beispielsweise durch die Gabe von Diuretika, Aszites oder neurohumorale Stimulation. Bei den 7 Patienten, die eine Therapie mit Diuretika erhielten, ließen sich keine signifikanten Unterschiede zu den übrigen Patienten feststellen in Bezug auf die inotrope Reaktion. Auch die Größe von Atrien und Ventrikel, die Ruhe-HF, der RR und der kardiale Auswurf waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Dies spricht gegen eine Beeinflussung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch die basale Kreislaufsituation der Patienten.

Die ventrikulären Füllungsbedingungen beeinflussen neben der EF und dem SV auch den *Strain* und die *Strain Rate*, insbesondere den circumferentiellen, den longitudinalen *Peak Strain* und die *Systolic Strain Rate*. Dies muss bei der Beurteilung der Strain-Werte von Patienten mit Leberzirrhose bedacht werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose werden nahezu normwertige *Strain*-Werte gemessen, möglicherweise in Assoziation zu dem niedrigen RR infolge der peripheren Vasodilatation (Bijnens et al. 2009; Burns et al. 2010b; Burns et al. 2010a). Dies könnte auch die Messung normaler *Strain*-Werte bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und Aszites erklären, ebenso die vergleichbaren *Strain*-Werte zwischen hospitalisierten und ambulanten Patienten (Kazankov et al. 2011; Sampaio et al. 2013).

Unsere Ergebnisse sind klinisch relevant für Patienten mit CCM unter Stressbedingungen, wie Infektionen, Blutungen, körperliche Belastung und Operationen, denn die Unfähigkeit ausreichend den kardialen Auswurf zu erhöhen, spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von häufigen Komplikationen, wie dem hepatorenalen Syndrom und ventrikulären Tachykardien, die die Mortalität steigern (Krag et al. 2010a; Ruiz-del-Arbol et al. 2005; Sola und Gines 2010). Bislang wurde noch kein Zusammenhang zwischen der kardialen Dysfunktion und der Prognose ermittelt (Alexopoulou et al. 2012; Nazar et al. 2013; Sampaio et al. 2013). Dies könnte in zukünftigen Arbeiten untersucht werden.

Auf die diastolische Dysfunktion wird in dem Abschnitt „Studienlimitationen“ verwiesen. Hinsichtlich der supportiven Kriterien der CCM sind folgende Anmerkungen zu machen: Neben strukturellen, ventrikulären Veränderungen, wie einer erhöhten Ventrikelmasse, sind auch erhöhte linksventrikuläre enddiastolische und linksatriale Volumina mit der CCM assoziiert. Die Patienten von Sampaio et al. (2013) zeigten eine signifikante linksatriale Dilatation, die das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit nur tendenziell in höheren Krankheitsstadien (Child-Pugh  $\geq$  B) ohne Signifikanz aufwies. Bekannt ist eine Assoziation der verminderten linksventrikulären Relaxation mit einem verminderten *peak longitudinal*



*atrial strain* (PALS) in der Enddiastole, die auf eine verminderte atriale Reservoirfunktion bei abnormer Compliance und erhaltener Kontraktionsfunktion des Atriums in Ruhe hinweist (Kowallick et al. 2014b; Sampaio et al. 2014). Mit Hilfe des MRT-FT konnten Steinmetz et al. bei komplexen Herzfehlbildungen wie z. B. der Ebstein-Anomalie eine selektive Einschränkung der atrialen Kontraktionsfunktion nachweisen (Steinmetz et al. 2018). Zusätzlich zum systolischen und diastolischen *Strain*, könnten künftig auch die *Systolic* und die *Diastolic Strain Rate*, die atriale Wandbewegung und das Twistverhalten bestimmt werden, um weitere, interessante Informationen über das Zusammenwirken von systolischer und diastolischer Kontraktionsfunktion bei Patienten mit CCM zu liefern (Kowallick et al. 2014b; Kowallick et al. 2014a; Kowallick et al. 2015; Moody et al. 2015).

#### **4.4 Stellenwert des magnetresonanztomographischen *Feature-Trackings* unter Dobutamin-Stress für die Diagnostik der zirrhotischen Kardiomyopathie**

Aktuell gibt es keine präzise und verlässliche diagnostische Methode, mit der Patienten mit CCM identifiziert werden können. Zudem besteht kein klinisch anwendbarer Konsens darüber, welche Kriterien – gemäß der Empfehlung von 2005 – ausschlaggebend für die Diagnose der CCM sind (Moller und Henriksen 2008). Wie bereits erwähnt, bestehen signifikante Limitationen in Bezug auf die Bestimmung der linksventrikulären EF, welche als Diagnoseparameter für die CCM nur eingeschränkt empfohlen werden kann. Aktuelle Empfehlungen der *American Society of Echocardiography (ASE)* und der *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)* definieren die systolische Dysfunktion für die Bildgebung mit 2D Echokardiographie mit reduzierten linksventrikulären EF-Werten unter 54 % für Frauen und 52 % für Männer (Lang et al. 2015). Eine in Ruhe gemessene linksventrikuläre EF kleiner als 55 % wurde 2005 als Diagnoseparameter der systolischen Herzinsuffizienz bei CCM empfohlen (Moller und Henriksen 2008). Dieses Kriterium trifft jedoch unter Ruhebedingungen nur für einen geringen Anteil von CCM-Patienten mit Aszites zu (Moller und Henriksen 2001; Pozzi et al. 2005; Wong et al. 2001). Selbst die Senkung des Grenzwertes für die systolische Dysfunktion zu Ruhe-EF-Werten unter 50 % identifiziert Patienten mit CCM nicht sicher (Barbosa et al. 2016). Auch in der Literatur und der vorliegenden Arbeit scheint dies kein ausreichender *Screening*-Parameter zu sein (Barbosa et al. 2016; Gassanov et al. 2014; Sampaio et al. 2013). Die EF ist ein globaler Index, der in einem

Wertebereich zwischen 35-50 % einen Graubereich repräsentiert von Patienten mit Herzinsuffizienz, die vorwiegend unter mittelgradiger bzw. leichter systolischer Funktionseinschränkung leiden. Diese Konstellation wird als Herzinsuffizienz mit erhaltender (*preserved*) oder mittelgradig reduzierter (*mid-range*) EF bezeichnet (HFpEF bzw. HFmrEF) (McMurray et al. 2012). Möglicherweise ist die EF als globaler Funktionsparameter in diesem Bereich limitiert die minimalen kardialen Veränderungen zu erfassen bei CCM, die sich mit der *Strain*-Bildgebung z. B. bei Patienten mit HFpEF detektieren lassen (Kempny et al. 2012; Kraigher-Krainer et al. 2014). Ein möglicher Erklärungsansatz für die unzureichende Aussagekraft der EF zur Diagnostik der CCM ist, dass die EF zwar ein etablierter klinischer Parameter der systolischen Ventrikelfunktion ist, jedoch kein kardialer Kontraktilitätsindex, wie der myokardiale *Strain*, der die lokale Verformung des Myokardgewebes abbildet (Attili et al. 2010; Sampaio und Pimenta 2016). Zur objektiveren Beurteilung der myokardialen Kontraktilität sind daher quantitative Wandbewegungsanalysemethoden, wie das MRT-FT, besser geeignet, insbesondere bei Kardiomyopathien (Karamitsos et al. 2009; Schuster et al. 2016). Parameter des MRT-FT sind prognostisch relevant, da sie z. B. bei Patienten nach Myokardinfarkt und interventioneller Revaskularisation gegenüber der EF und der Infarktgröße oder bei Stress-Kardiomyopathie besser die linksventrikuläre Funktion abbilden können (Eitel et al. 2018; Stiermaier et al. 2018). Da Veränderungen der myokardialen *Strain*-Parameter ohne begleitende veränderte kardiale Funktion oder Volumina auftreten können, sind mit der MRT-FT-gestützten Wandbewegungsanalyse potenziell frühe und kleine Alterationen der kardialen Kontraktionsmechanik erfassbar bei Patienten mit CCM (Herbots et al. 2009; Hopp et al. 2011). Das DSMRT-FT könnte daher als *Screening*-Verfahren zur Beurteilung der systolischen Funktion und frühzeitigen Diagnostik der CCM verwendet werden, um Patienten mit einem hohen Komplikationsrisiko zu identifizieren und effektiver zu behandeln.

In weitergehenden Studien sollten für die Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der MRT-FT bei CCM größere Studienkollektive auch mit Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien untersucht werden, um Referenzwerte zu erstellen und deren Messwerte mit Normwerten zu vergleichen. Um die MRT-FT klinisch für eine effektive Diagnostik der CCM nutzbar zu machen, ist die Etablierung multizentrisch erhobener Normwerte des MRT-FT *Strains* von Gesunden und CCM Patienten in Ruhe und unter Stress notwendig. Aktuelle Studien befassen sich derzeit mit einer Erstellung der biventrikulären und atrialen Norm-

werte sowie der Abhängigkeit der Werte von Alter und Geschlecht (Andre et al. 2015; Liu et al. 2018a; Liu et al. 2018b; Shang et al. 2018; Taylor et al. 2015). Da durch die verschiedenen Analysesoftware und unterschiedliche Hersteller eine große Bandbreite an Cutoff-Werten vorliegt, beispielsweise für den GLS aus dem STE zwischen -17,3 % und -21,5 %, empfehlen Guidelines bislang keine Normwerte für die *Strain*-Analyse. Maßgabe für das STE ist z. B. ein maximaler systolischer linksventrikulärer GLS von -20 % für Herzgesunde (Lang et al. 2015b).

## 4.5 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte ein vielversprechender Nutzen des MRT-FT für die Diagnostik der CCM bei Patienten mit Leberzirrhose anhand von *Strain*-Werten aufgezeigt werden. Die Implementierung der myokardialen Wandbewegungsanalyse mit Hilfe des MRT-FT unter DS in der klinischen Routine könnte zur Früherkennung der CCM beitragen und somit ein verbessertes Patientenmanagement ermöglichen. Bei Kardiomyopathien bieten *Strain*-Werte einen zusätzlichen Informationsgewinn neben etablierten Parametern wie dem LGE und der LVEF (Buss et al. 2015a; Romano et al. 2018a; Romano et al. 2018b). Die vorliegenden Ergebnisse bedürfen im Interesse der Patienten weiterer multizentrisch ausgelegter Studien zur Diskrimination der Sensitivität und Spezifität als Diagnostikparameter im Hinblick auf den GLS und GCS.

Neben dem Nutzen der MRT zur Prognoseabschätzung bei Herzinsuffizienz z. B. bei ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie (Romano et al. 2018a; Romano et al. 2018b), besteht wissenschaftliche Evidenz, dass der MRT-FT-basierte GLS als unabhängiger Prognoseparameter der Mortalität bei verschiedenen Formen von Kardiomyopathie dienen kann (Buss et al. 2015b; Hinojar et al. 2017; Romano et al. 2018b). Auch die Gesamtmortalität ist über den GLS besser bestimmbar, verglichen mit der EF (Eitel et al. 2018; Stanton et al. 2009), was künftig auch bei der CCM geprüft werden sollte.

Inwieweit die einzelnen *Strain*-Werte mit weiteren etablierten klinischen Parametern und der Schwere der Leberzirrhose korrelieren bleibt Gegenstand weiterführender, wissenschaftlicher Arbeiten. Für Patienten mit latenter, systolischer Dysfunktion bei Leberzirrhose könnte eine Korrelation der *Strain*-Werte mit dem BNP-Spiegel und klinischen Parametern sinnvoll sein, da bei Patienten ohne Leberzirrhose mit symptomatischer Herzinsuffizienz und erhaltener EF eine Korrelation der longitudinalen Mechanik mit erhöhten BNP-Spiegeln nachgewiesen werden konnte (Kraigher-Krainer et al. 2014; Vinereanu et al. 2005).

Bislang steht im Therapiemanagement überwiegend die symptomatische Therapie im Fokus (Carvalho et al. 2016; Silvestre et al. 2018; Sonny et al. 2016). Im Rahmen der Langzeitbehandlung könnte anhand der *Strain*-Parameter untersucht werden inwieweit verschiedene Therapieansätze, wie medikamentöse und operative Verfahren, sich auf die systolische Myokardfunktion auswirken, um eine gezielte Etablierung einer spezifischen Therapie zu ermöglichen.

## 4.6 Studienlimitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, die im Folgenden benannt werden:

Eine Generalisierung dieser Ergebnisse ist nicht uneingeschränkt möglich. Vorangestellt sei, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine monozentrische Studie mit einer relativ kleinen Studiengröße handelt. Zum einen kann durch die geringe Anzahl von Patienten, bzw. durch die vergleichsweise kleine Kontrollgruppe, ein falsch-negatives Ergebnis, ein Fehler 2. Ordnung, begünstigt werden. Zum anderen wurden jene Patienten ausgeschlossen, die aufgrund klinisch schwerer Erkrankung an Leberzirrhose keine Compliance zeigen und beispielsweise infolge großer Mengen von Aszites die Atemanweisungen nicht adäquat befolgen konnten. Entsprechend waren vorwiegend milde betroffene Patienten mit Leberzirrhose in den Child-Pugh Stadien A und B vertreten. Ob es sich bei dem vorliegenden Studienkollektiv um eine repräsentative Stichprobe für die Darstellung der CCM handelt, ist schwer zu beurteilen, da bislang keine genauen epidemiologischen Daten über diese Entität vorliegen.

Hinsichtlich der Einschlusskriterien ist zu beachten, dass die Mehrheit der Patienten (58,3 %) der vorliegenden Arbeit an einer Leberzirrhose alkoholischer Genese litt. Zu 28 % war die Leberzirrhose durch eine Infektion mit HBV bzw. HCV bedingt. Daher ist bei den Ergebnissen dieser Arbeit schwer zu differenzieren, in wieweit sie beeinflusst wurden durch die Ätiologie der Leberzirrhose. Zur genaueren Differenzierung zwischen einer CCM und der ACM wäre eine präzise Analyse des Musters der myokardialen Fibrose neben dem LGE sowie ein T1-*Mapping* sinnvoll gewesen. Eine ACM auszuschließen ist insofern von Relevanz für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur CCM, da die ACM durch einen anderen Pathomechanismus zu Veränderungen der kardialen Kontraktionsfunktion in der Hämodynamik beiträgt (Teragaki et al. 1993). Patienten in frühen Stadien der ACM weisen im STE verminderte radiale, circumferentielle und longitudinale *Strain*-Werte auf, verglichen mit Gesunden (Wang et al. 2016).

Zur vollständigen Diagnostik der CCM gehört laut Diagnosekriterien von 2005 die diastolische Dysfunktion, die unter Stress mit MRT-FT in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde.

Aus Zeitgründen wurden in der vorliegenden Studie keine vollständigen Kurzachsenstapel akquiriert für die volumetrische Analyse unter Stress. Die Wahl der apikalen, midventrikulären und basalen Ebene im MRT-FT ist untersucherabhängig. Eine vollständige Vermessung von Apex bis zur Basis des LV könnte präzisere Werte ermöglichen.

Speziell zu den MRT-FT-basierten Ergebnissen ist grundsätzlich anzumerken, dass für den DSMRT *Strain* bei diesem Patientenkollektiv auf Grund der unklaren Epidemiologie und diagnostischen Erfassbarkeit keine Referenzwerte vorliegen. Für die klinische Etablierung der MRT-FT zur Diagnostik der CCM sind Normwerte für den *Strain* in Ruhe und unter Stressbelastung erforderlich. Da diese erst in nachfolgenden Studien erstellt wurden, ist eine objektive Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der MRT-FT in Bezug auf die CCM erst retrospektiv möglich.

## 5. Zusammenfassung

Die Diagnostik der zirrhotischen Kardiomyopathie, einer kardialen Funktionseinschränkung bei Patienten mit verschiedenen Formen der Leberzirrhose ist noch nicht standardisiert. Da eine Einschränkung der systolischen Herzfunktion oft nur unter Belastung auftritt, aber mit mortalitätssteigernden Komplikationen assoziiert ist, war das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Nutzen des kardialen, magnetresonanztomographischen *Feature-Trackings* unter Dobutamin-Stress zur Bestimmung einer systolischen Dysfunktion bei zirrhotischer Kardiomyopathie zu bestimmen.

Insgesamt wurden 44 Patienten, davon 36 mit Leberzirrhose und 8 Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, einer kardialen, magnetresonanztomographischen Untersuchung unterzogen. Die Volumetrie und *Feature-Tracking*-Analyse erfolgte anhand von magnetresonanztomographischen *Cines* in Ruhe und unter verschiedenen Dosierungsstufen von Dobutamin.

Die Ergebnisse unter Stressbelastung mit Dobutamin zeigten insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose veränderte hämodynamische, kardiale Funktionsparameter, wie ein reduziertes Schlagvolumen und eine verminderte Ejektionsfraktion. Bei Patienten mit Leberzirrhose zeigten sich, verglichen mit der Kontrollgruppe, insbesondere der globale longitudinale *Strain* und der globale circumferentielle *Strain* unter Belastung vermindert. Eine Korrelation bestand zwischen der Stress-induzierten prozentualen Änderung des globalen circumferentiellen *Strains* und des Schlagvolumens bei den Patienten mit Leberzirrhose.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass die systolische Dysfunktion bei zirrhotischer Kardiomyopathie mit kardialem, magnetresonanztomographischen *Feature-Tracking* unter Dobutamin-Stress quantifiziert werden kann. Hierbei handelt es sich um einen vielversprechenden Ansatz, der eine frühzeitige Erkennung einer zirrhotischen Kardiomyopathie erlauben könnte. Ob eine auf dieser Grundlage frühzeitig eingeleitete Therapie die Prognose dieser Patientengruppe verbessern kann, sollte in zukünftigen prospektiven klinischen Studien untersucht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

Abraham TP, Pinheiro AC (2008): Speckle-derived strain a better tool for quantification of stress echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 51, 158-160

Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, Pectasides D (2012): Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int* 25, 1174-1181

Andersen NH, Poulsen SH, Eiskjaer H, Poulsen PL, Mogensen CE (2003): Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. *Clin Sci (Lond)* 105, 59-66

Andersson C, Kihlberg J, Ebbers T, Lindstrom L, Carlhall CJ, Engvall JE (2016): Phase-contrast MRI volume flow--a comparison of breath held and navigator based acquisitions. *BMC Med Imaging* 16, 26-33

Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G et al. (2015): Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 25-38

Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber JH, van der Geest RJ (2010): Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. *Int J Cardiovasc Imaging* 26, 27-40

Baik SK, Fouad TR, Lee SS (2007): Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2, 15-22

Bansal M, Jeffriess L, Leano R, Mundy J, Marwick TH (2010): Assessment of myocardial viability at dobutamine echocardiography by deformation analysis using tissue velocity and speckle-tracking. *JACC Cardiovasc Imaging* 3, 121-131

Barbosa M, Guardado J, Marinho C, Rosa B, Quelhas I, Lourenco A, Cotter J (2016): Cirrhotic cardiomyopathy: Isn't stress evaluation always required for the diagnosis? *World J Hepatol* 8, 200-206

Beerbaum P, Barth P, Kropf S, Sarikouch S, Kelter-Kloeping A, Franke D, Gutberlet M, Kuehne T (2009): Cardiac function by MRI in congenital heart disease: impact of consensus training on interinstitutional variance. *J Magn Reson Imaging* 30, 956-966

Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ (2000a): Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2, 271-278

Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ (2000b): Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by



echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 21, 1387-1396

Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, Gasbarrini G (1991): Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 12, 207-216

Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Ferreira N, Sampaio F, Duarte R, Santos L, Melica B, Rodrigues A, Braga P et al. (2013): Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion imaging for detection of functionally significant obstructive coronary artery disease: a prospective study. *Int J Cardiol* 168, 765-773

Bijmens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR (2009): Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 10, 216-226

Bjork Ingul C, Rozis E, Slordahl SA, Marwick TH (2007): Incremental value of strain rate imaging to wall motion analysis for prediction of outcome in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 115, 1252-1259

Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310

Braggion-Santos MF, Andre F, Lossnitzer D, Hofmann E, Simpfendorfer J, Dosch A, Katus HA, Steen H (2014): Prevalence of different forms of infarct-atypical late gadolinium enhancement in patients early and late after heart transplantation. *Clin Res Cardiol* 103, 57-63

Bundesärztekammer (2019): Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG - Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Deutsches Ärzteblatt* 1-19

Burns AT, La Gerche A, Prior DL, Macisaac AI (2010a): Left ventricular torsion parameters are affected by acute changes in load. *Echocardiography* 27, 407-414

Burns AT, La Gerche A, D'Hooge J, MacIsaac AI, Prior DL (2010b): Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr* 11, 283-289

Buss SJ, Krautz B, Hofmann N, Sander Y, Rust L, Giusca S, Galuschky C, Seitz S, Giannitsis E, Pleger S et al. (2015a): Prediction of functional recovery by cardiac magnetic resonance feature tracking imaging in first time ST-elevation myocardial infarction. Comparison to infarct size and transmural extent by late gadolinium enhancement. *Int J Cardiol* 183, 162-170

Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, Andre F, Ehlermann P, Franke J, Taeger T et al. (2015b): Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 307-315

- Caramelo C, Fernandez-Munoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, Lopez-Novoa JM, Hernando L (1986): Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology* 6, 129-134
- Cardim N, Oliveira AG, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Reis RP, Correia JM (2003): Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr* 16, 223-232
- Carvalho F, Rodrigues C, Adrego T, Viana J, Vieira H, Seco C, Pereira L, Pinto F, Eufrazio A, Bento C et al. (2016): Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhosis: Prognostic Predictor in Liver Transplantation? *Transplant Proc* 48, 128-131
- Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Merzaglia D, Nicolini A (2007): Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 56, 869-875
- Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, Bova S, Cavalli M, Cargnelli G, Semplicini A, Gatta A, Angeli P (2008): An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 48, 1913-1923
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002): Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105, 539-542
- Child CG, Turcotte JG (1964): Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1, 1-85
- Claus P, Omar AM, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E (2015): Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 8, 1444-1460
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005): The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352, 1539-1549
- Cranney GB, Lotan CS, Dean L, Baxley W, Bouchard A, Pohost GM (1990): Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging. Validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation* 82, 154-163
- Dahl EK, Møller S, Kjaer A, Petersen CL, Bendtsen F, Krag A (2014): Diastolic and autonomic dysfunction in early cirrhosis: a dobutamine stress study. *Scand J Gastroenterol* 49, 362-372
- Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramashvili N, Hetzer R (2009): Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 5, 133-148

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW et al. (2008): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29, 2388-2442

Doltra A, Amundsen BH, Gebker R, Fleck E, Kelle S (2013): Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI. *Curr Cardiol Rev* 9, 185-190

Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Kutty S, Gutberlet M, Hasenfuss G et al. (2018): Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1433-1444

Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ et al. (2008): Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 29, 270-276

Faber L, Prinz C, Welge D, Hering D, Butz T, Oldenburg O, Bogunovic N, Horstkotte D (2011): Peak systolic longitudinal strain of the lateral left ventricular wall improves after septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a follow-up study using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 27, 325-333

Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS (2004): Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg* 188, 580-583

Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F (2015): Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 28, 31-40

Florian A, Schaufele T, Ludwig A, Rosch S, Wenzelburger I, Yildiz H, Sechtem U, Yilmaz A (2015): Diagnostic value of CMR in young patients with clinically suspected acute myocarditis is determined by cardiac enzymes. *Clin Res Cardiol* 104, 154-163

Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS (2009): Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation* 87, 763-770

Fuchs J, Busch M, Lange C, Scheidt-Nave C (2012): Prevalence and patterns of morbidity among adults in Germany. Results of the German telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 576-586

Gaskari SA, Honar H, Lee SS (2006): Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3, 329-337

Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F (2014): Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 20, 15492-15498

Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Remien J, Jungst D, Sauerbruch T, Paumgartner G (1986): Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1, 1409-1411

Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M (2011): S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Z Gastroenterol* 49, 749-779

Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, Backhaus SJ, Steinmetz M, Staab W, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Schuster A (2018): Inter-vendor reproducibility of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. *PLoS One* 13, e0193746

Gould L, Shariff M, Zahir M, Di Lieto M (1969): Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest* 48, 860-868

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

Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ (2004): Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 147, 218-223

Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ (2002): Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 90, 29-34

Hammami R, Boudabbous M, Jdidi J, Trabelsi F, Mroua F, Kallel R, Amouri A, Abid D, Tahri N, Abid L et al. (2017): Cirrhotic cardiomyopathy: is there any correlation between the stage of cardiac impairment and the severity of liver disease? *Libyan J Med* 12, 1283162

Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S (2003): 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* 52, 1511-1517

Herbots L, D'Hooge J, Eroglu E, Thijs D, Ganame J, Claus P, Dubois C, Theunissen K, Bogaert J, Dens J et al. (2009): Improved regional function after autologous bone marrow-derived stem cell transfer in patients with acute myocardial infarction: a randomized, double-blind strain rate imaging study. *Eur Heart J* 30, 662-670

Herzog B, Greenwood J, S P, (2015): Pocket Guide der AG21: Kardiale Magnetresonanztomographie Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Heyde B, Bouchez S, Thieren S, Vandenheuvel M, Jasaityte R, Barbosa D, Claus P, Maes F, Wouters P, D'Hooge J (2013): Elastic image registration to quantify 3-D regional myocardial deformation from volumetric ultrasound: experimental validation in an animal model. *Ultrasound Med Biol* 39, 1688-1697

Hinojar R, Fernandez-Golfín C, Gonzalez-Gomez A, Rincon LM, Plaza-Martin M, Casas E, Garcia-Martin A, Fernandez-Mendez MA, Esteban A, Nacher JJJ et al. (2017): Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis. *Int J Cardiol* 249, 467-472

Hombach V, Grebe O, Botnar R: *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie-Grundlagen -Technik - klinische Anwendung*. Schattauer Verlag, Stuttgart 2004

Hopp E, Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Forfang K, Edvardsen T, Smith HJ (2011): Regional myocardial function after intracoronary bone marrow cell injection in reperfused anterior wall infarction - a cardiovascular magnetic resonance tagging study. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 22-31

Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, Benson DW, Mazur W (2011): Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*, e2356

Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES et al. (2010): Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 3, 144-151

Horvatits T, Drolz A, Rutter K, Roedl K, Kluge S, Fuhrmann V, Buerke MH (2016): Hepatocardiac disorders - interactions between two organ systems. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 111, 447-452

Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, Little WC, Link KM (1999): Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 100, 1697-1702

Ibrahim el SH (2011): Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques - pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 36-75

Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ (2008): Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 52, 1574-1580

Ingles AC, Hernandez I, Garcia-Estan J, Quesada T, Carbonell LF (1991): Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am J Physiol* 260, 1912-1917

Iwakiri Y (2007): The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 41, 288-294

Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, Nelemans PJ, Schalla S (2012): Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 59, 1719-1728

Jasaityte R, Dandel M, Lehmkuhl H, Hetzer R (2009): Prediction of short-term outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for transplantation using standard echocardiography and strain imaging. *Transplant Proc* 41, 277-280

Jeltsch M, Ranft S, Klass O, Aschoff AJ, Hoffmann MH (2008): Evaluation of accordance of magnetic resonance volumetric and flow measurements in determining ventricular stroke volume in cardiac patients. *Acta Radiol* 49, 530-539

Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J (2015): Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 60, 1141-1151

Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S (2009): The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 54, 1407-1424

Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, Vilstrup H (2011): Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 31, 534-540

Kelbaek H, Rabol A, Brynjolf I, Eriksen J, Bonnevie O, Godtfredsen J, Munck O, Lund JO (1987): Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 7, 35-41

Kempny A, Diller GP, Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Bunck A, Maintz D, Baumgartner H (2012): Right ventricular-left ventricular interaction in adults with Tetralogy of Fallot: a combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol* 154, 259-264

Kim DH, Choi SI, Chang HJ, Choi DJ, Lim C, Park JH (2006): Delayed hyperenhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Clinical application for various cardiac diseases. *J Comput Assist Tomogr* 30, 226-232

Kim MY, Baik SK, Won CS, Park HJ, Jeon HK, Hong HI, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim JY et al. (2010): Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 16, 376-382

Korosoglou G, Lehrke S, Wochele A, Hoerig B, Lossnitzer D, Steen H, Giannitsis E, Osman NF, Katus HA (2010): Strain-encoded CMR for the detection of inducible ischemia during intermediate stress. *JACC Cardiovasc Imaging* 3, 361-371

Korosoglou G, Gitsioudis G, Voss A, Lehrke S, Riedle N, Buss SJ, Zugck C, Giannitsis E, Osman NF, Katus HA (2011): Strain-encoded cardiac magnetic resonance during high-dose

dobutamine stress testing for the estimation of cardiac outcomes: comparison to clinical parameters and conventional wall motion readings. *J Am Coll Cardiol* 58, 1140-1149

Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuss G, Schuster A (2015): Left atrial physiology and pathophysiology: Role of deformation imaging. *World J Cardiol* 7, 299-305

Kowallick JT, Silva Vieira M, Kutty S, Lotz J, Hasenfu G, Chiribiri A, Schuster A (2017a): Left Atrial Performance in the Course of Hypertrophic Cardiomyopathy: Relation to Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis. *Invest Radiol* 52, 177-185

Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Chiribiri A, Nagel E, Schuster A (2017b): Quantitative assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony using cine cardiovascular magnetic resonance imaging: Inter-study reproducibility. *JRSM Cardiovasc Dis* 6, 1-8

Kowallick JT, Lamata P, Hussain ST, Kutty S, Steinmetz M, Sohns JM, Fasshauer M, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Bigalke B et al. (2014a): Quantification of left ventricular torsion and diastolic recoil using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *PLoS One* 9, e109164

Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C et al. (2014b): Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 60-69

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

Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S (2010a): Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 59, 105-110

Krag A, Bendtsen F, Mortensen C, Henriksen JH, Møller S (2010b): Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22, 1085-1092

Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M et al. (2014): Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 63, 447-456

Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized P (2008): Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 10, 35

Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized P (2013): Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 91

Laffi G, Barletta G, La Villa G, Del Bene R, Riccardi D, Ticali P, Melani L, Fantini F, Gentilini P (1997): Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 113, 891-898

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1-39

Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, Sutherland GR (2005): Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 112, 2157-2162

Lee SS (1989): Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 151, 530-535

Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D (1990): Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 12, 481-485

Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN (1974): Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 49, 754-760

Liu B, Dardeer AM, Moody WE, Edwards NC, Hudsmith LE, Steeds RP (2018a): Normal values for myocardial deformation within the right heart measured by feature-tracking cardiovascular magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 252, 220-223

Liu B, Dardeer AM, Moody WE, Hayer MK, Baig S, Price AM, Leyva F, Edwards NC, Steeds RP (2018b): Reference ranges for three-dimensional feature tracking cardiac magnetic resonance: comparison with two-dimensional methodology and relevance of age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging* 34, 761-775

Lossnitzer D, Steen H, Zahn A, Lehrke S, Weiss C, Weiss KH, Giannitsis E, Stremmel W, Sauer P, Katus HA et al. (2010): Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 12, 47-56

Lotz J (2007): Flussmessungen in der kardialen MRT. *Der Radiologe* 47, 333-341

Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, Engvall JE (2009): Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound* 7, 53-65

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB (2006): Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113, 1807-1816



McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33, 1787-1847

Moller S, Henriksen JH (2001): Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 36, 785-794

Moller S, Henriksen JH (2008): Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 57, 268-278

Moller S, Henriksen JH (2006): Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 12, 526-538

Moller S, Bernardi M (2013): Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* 34, 2804-2811

Moller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F (2013): New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 167, 1101-1108

Moller S, Iversen JS, Henriksen JH, Bendtsen F (2007): Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292, 2966-2972

Møller S, Henriksen J: *The Systemic Circulation in Cirrhosis, in Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment, Second Edition.* Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK 2005

Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M et al. (2011): Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 30, 71-83

Moody WE, Taylor RJ, Edwards NC, Chue CD, Umar F, Taylor TJ, Ferro CJ, Young AA, Townend JN, Leyva F et al. (2015): Comparison of magnetic resonance feature tracking for systolic and diastolic strain and strain rate calculation with spatial modulation of magnetization imaging analysis. *J Magn Reson Imaging* 41, 1000-1012

Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP et al. (2011): Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 24, 277-313

Morais P, Marchi A, Bogaert JA, Dresselaers T, Heyde B, D'Hooge J, Bogaert J (2017): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking using a non-rigid, elastic image registration algorithm: assessment of variability in a real-life clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 24-37

Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Mechin G, Assous M, Roche-Sicot J, Sicot C (1990): Abnormal pressor response to vasopressin in patients with cirrhosis: evidence for impaired buffering mechanisms. *Hepatology* 12, 7-12

Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E (2012a): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 43-51

Morton G, Ishida M, Schuster A, Hussain S, Schaeffter T, Chiribiri A, Nagel E (2012b): Perfusion cardiovascular magnetic resonance: Comparison of an advanced, high-resolution and a standard sequence. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 34-44

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002): Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346, 877-883

Myers RP, Lee SS (2000): Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 6, 44-52

Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreysse S, Fleck E (1999): Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 99, 763-770

Nagel E, Lorenz C, Baer F, Hundley WG, Wilke N, Neubauer S, Sechtem U, van der Wall E, Pettigrew R, de Roos A et al. (2001): Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 3, 267-281

Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, Arroyo V, Gines P (2013): LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 58, 51-57

Nelson MR, Hurst RT, Raslan SF, Cha S, Wilansky S, Lester SJ (2012): Echocardiographic measures of myocardial deformation by speckle-tracking technologies: the need for standardization? *J Am Soc Echocardiogr* 25, 1189-1194

Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J, 3rd (2015): Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 587-596

Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, Danford DA, Pedrizzetti G, Kutty S (2013): Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography* 30, 203-210

Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, Nagel E (2004): Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation* 110, 835-842

Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E (2016): Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 51-63

Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK (2004): Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 25, 1940-1965

Petrov G, Kelle S, Fleck E, Wellnhofer E (2015): Incremental cost-effectiveness of dobutamine stress cardiac magnetic resonance imaging in patients at intermediate risk for coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 104, 401-409

Piano MR (2002): Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 121, 1638-1650

Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB (2006): Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27, 65-75

Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, Poli G, Guidi C, Milanese M, Calchera I, Mancina G (2005): Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 51, 179-186

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973): Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60, 646-649

Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, Bonoron-Adele S, Padois P, Deville C, Roudaut R et al. (2008): Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol* 51, 149-157

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

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyrfas I et al. (1996): Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93, 841-842

Riffel JH, Keller MG, Aurich M, Sander Y, Andre F, Giusca S, Aus dem Siepen F, Seitz S, Galuschky C, Korosoglou G et al. (2015): Assessment of global longitudinal strain using standardized myocardial deformation imaging: a modality independent software approach. *Clin Res Cardiol* 104, 591-602

Rizzi PB, Nacif M, Volpe GJ, Turkbey EB, Venkatesh BA, van der Geest RJ, Bluemke DA, Lima JA (2013): Quantification of myocardial scar assessed by late gadolinium enhancement CMR in the multi-ethnics study of atherosclerosis: comparisons of 7 different methods. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15, 49-52

Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Jue J, Farzaneh-Far A (2018a): Left Ventricular Long-Axis Function Assessed with Cardiac Cine MR Imaging Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients with Reduced Ejection Fraction: A Multicenter Study. *Radiology* 286, 452-460

Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Jue J, White BE, Indorkar R et al. (2018b): Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1419-1429

Ruiz-del-Arbol L, Serradilla R (2015): Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 21, 11502-11521

Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, Milicua JM, Jimenez W, Arroyo V (2005): Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42, 439-447

Salerno M, Beller GA (2009): Noninvasive assessment of myocardial perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, 412-424

Sampaio F (2014): Análise da função miocárdica sistólica e diastólica na cirrose hepática. Faculdade de Medicina, Universidade de Porto *Med. Habil.-Schr.*, 1-124

Sampaio F, Pimenta J (2016): Left ventricular function assessment in cirrhosis: Current methods and future directions. *World J Gastroenterol* 22, 112-125

Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V (2014): Left atrial function is impaired in cirrhosis: a speckle tracking echocardiographic study. *Hepatol Int* 8, 146-153

Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V (2013): Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 33, 1158-1165

Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, Alt SC, Ferreira N, Kowallick JT, Pimenta J, Kutty S, Fraga J, Steinmetz M et al. (2015): Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 61-71

Schneeweis C, Qiu J, Schnackenburg B, Berger A, Kelle S, Fleck E, Gebker R (2014): Value of additional strain analysis with feature tracking in dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance for detecting coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 72-79

Schrier RW (2006): Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 119, 47-53

Schrier RW (2007): Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 18, 2028-2031

Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J (1988): Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8, 1151-1157

Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ et al. (2013): Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 35-53

Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016): Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e004077

Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde JL, Nagel E (2012): Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 59, 359-370

Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, Makowski MR, Bigalke B, Beerbaum P, Nagel E (2011): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 58-65

Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E et al. (2015a): Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 10, e0122858

Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, Makowski MR, Bigalke B, Perera D, Beerbaum P et al. (2013a): The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol* 82, 296-301

Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain S, Jogiya R, Kutty S, Bigalke B et al. (2013b): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 166, 413-420

Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM et al. (2015b): Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 70, 989-998

Shang Q, Patel S, Steinmetz M, Schuster A, Danford DA, Beerbaum P, Sarikouch S, Kutty S (2018): Myocardial deformation assessed by longitudinal strain: Chamber specific normative data for CMR-feature tracking from the German competence network for congenital heart defects. *Eur Radiol* 28, 1257-1266

Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima JA (2009): Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 11, 55-66

Silvestre OM, Farias AQ, Ramos DS, Furtado MS, Rodrigues AC, Ximenes RO, de Campos Mazo DF, Yoshimura Zitelli PM, Diniz MA, Andrade JL et al. (2018): beta-Blocker therapy for cirrhotic cardiomyopathy: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 30, 930-937

Sola E, Gines P (2010): Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 53, 1135-1145

Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, Jaber WA, Cywinski JB (2016): Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. *Clin Transplant* 30, 986-993

Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009): Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, 356-364

Steinmetz M, Broder M, Hosch O, Lamata P, Kutty S, Kowallick JT, Staab W, Ritter CO, Hasenfuss G, Paul T et al. (2018): Atrio-ventricular deformation and heart failure in Ebstein's Anomaly - A cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 257, 54-61

Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Moller C, Graf T, Villnow C, Raaz U, Villa A, Kowallick JT, Lotz J et al. (2018): Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *Eur Radiol*, 5160–5170

Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, Schmidt F, Galuschky C, Schummers G, Lang RM et al. (2006): Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 114, 654-661

Suinesiaputra A, Bluemke DA, Cowan BR, Friedrich MG, Kramer CM, Kwong R, Plein S, Schulz-Menger J, Westenberg JJ, Young AA et al. (2015): Quantification of LV function and mass by cardiovascular magnetic resonance: multi-center variability and consensus contours. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 63-71

Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W et al. (2015): Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 871-881

Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T (1993): Clinical and histologic features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J* 125, 808-817

Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, Sasaki K, Katsuyama H, Amino M, Abe Y, Yamashina A (2004): Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging* 22, 155-161

Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC (2004): Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 10, 1441-1453

Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Grebe O, Wellnhofer E, Schuler G, Fleck E, Nagel E (2002): Improved accuracy of quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction by geometric models with steady-state free precession. *J Cardiovasc Magn Reson* 4, 327-339

Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J et al. (2005): Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 42, 68-74

Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP, Fraser AG (2005): Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure—a comparison with brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 7, 512-519

Vogel-Claussen J, Rochitte CE, Wu KC, Kamel IR, Foo TK, Lima JA, Bluemke DA (2006): Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment. *Radiographics* 26, 795-810

von Roeder M, Rommel KP, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fengler K, Lotz J, Hasenfuss G, Lucke C, Gutberlet M et al. (2017): Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 10, 1-9

Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, Langreck H, Klein C, Fleck E, Nagel E (2004): Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J* 25, 1230-1236

Wang Y, Li G, Sun Y, Shan G, Xu R, Guo L (2016): Left Ventricular Strain and Rotation by 2-D Speckle Tracking Echocardiography Identify Early Alcoholic Cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 42, 1741-1749

Weidemann F, Jung P, Hoyer C, Broscheit J, Voelker W, Ertl G, Stork S, Angermann CE, Strotmann JM (2007): Assessment of the contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: a strain rate imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J* 28, 1425-1432

Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S (2014): Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11, 177-186

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM et al. (2003): Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124, 91-96

Wilson EB, Hilferty MM (1931): The Distribution of Chi-Square. *Proc Natl Acad Sci U S A* 17, 684-688

Wong F (2009): Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int* 3, 294-304

Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L (2001): The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 49, 268-275

Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ (2010): Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56, 539-549



## **Danksagung**

Mein großer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Schuster für die Überlassung dieses Themas als Promotionsarbeit und für die kompetente Betreuung. Besonders hervorzuheben sind die fachlichen und didaktischen Anregungen, wie auch die zielführende, konstruktive Kritik und Hinweise zu neuen Denkansätzen. Auch für die gute Zusammenarbeit und interessanten, wissenschaftlichen Einblicke möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz als Mentor für seine motivierende und fachliche Unterstützung zu akademischer Tätigkeit im Rahmen der interdisziplinären Forschungsgruppe für kardiovaskuläre Bildgebung der UMG.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen an diesem Projekt involvierten Personen. Dankbar bin ich auch allen Ärztinnen, Ärzten, Promovenden und Mitarbeitenden der interdisziplinären Forschungsgruppe für kardiovaskuläre Bildgebung der UMG für die angenehme, kollegiale Zusammenarbeit.

Dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) danke ich für die Unterstützung meiner Promotion durch ein Promotionsstipendium.