

FRANK NOACK, ALEXANDER ZIPPRICH UND MATTHIAS DOLLINGER, HALLE

Zirrhatische Kardiomyopathie

Die zirrhatische Kardiomyopathie mit systolischer und diastolischer Funktionsstörung ist Teil eines Multiorgansyndroms bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Insbesondere bei hämodynamischen Belastungen kann es zur kardiovaskulären Dekompensation kommen. Die Therapie ist an die Herzinsuffizienz-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie angelehnt.

Funktionelle kardiovaskuläre Veränderungen mit einer hyperdynamen Zirkulation bei erniedrigtem peripheren Gefäßwiderstand und erhöhtem Herzzeitvolumen wurden bei Patienten mit Leberzirrhose bereits vor über 50 Jahren beschrieben. Lange galt die Annahme, dass das Herz hierbei lediglich auf die hämodynamischen Veränderungen als Folge der Zirrhose reagieren würde, ohne selbst Schaden dabei zu nehmen. Erst in den letzten Jahren löste die Entdeckung einer häufigen - unter Ruhebedingungen aber meist maskierten - systolischen und diastolischen Dysfunktion mit reduzierter kardialer Kontraktilität bei Patienten mit fortgeschrittenem chronischen Leberversagen eine Debatte über eine putative hepato-kardiale Achse aus. Das Syndrom, welches sich häufig erst unter kardiovaskulären Belastungssituationen klinisch demaskiert, wurde als zirrhatische Kardiomyopathie definiert und erlangt nun zunehmend klinisches und wissenschaftliches Interesse.

PATHOPHYSIOLOGIE

Bei Patienten mit Leberzirrhose führen eine zunehmende Verschlechterung der Leberfunktion sowie die Entwicklung einer portalen Hypertension zu einer hyperdynamen Zirkulation mit erniedrigten peripheren Gefäßwiderständen und erhöhtem Herzzeitvolumen. Dabei spielen verschiedene Pathomechanismen eine Rolle. Zum einen bedingt der er-

höhte sinusoidale Gefäßwiderstand mit reaktiver Freisetzung vasoaktiver Mediatoren (NO, Cannabinoide, CO) eine Gefäßdilatation im Splanchnikusstromgebiet, und damit eine Verminderung des zentralen (oder „effektiven“) Blutvolumens (trotz gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtvolumens). Als Folge werden Blutdruck-steigernde Systeme wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System oder das sympathische Nervensystem über Volumen- und Barorezeptoren aktiviert, die wiederum die Niere zur Na- und Volumenretention stimulieren. Eine initial bestehende Vasodilatation im arteriellen Stromgebiet verstärkt die zentrale Hypovolämie. Ursächlich hierfür sind eine mit Fortschreiten der Zirrhose progrediente Abnahme der arteriellen Gefäßwanddicke, ein durch NO-Überproduktion und endotheliale Dysfunktion (Hyporeagibilität auf Adrenalin und Angiotensin-II) verminderter arterieller Gefäßtonus und funktionelle Veränderungen in den Elektrolytkanälen der Gefäßwände, welche zu einer veränderten arteriellen Compliance führen.

Während die Entwicklung einer hyperdynamen Zirkulation unter Ruhebedingungen eine zunächst adäquate Reaktion auf die oben beschriebenen hämodynamischen Veränderungen darstellt, kann es im weiteren Verlauf zur Ausprägung einer verminderten myokardialen Kontraktilität mit diastolischer Relaxationsstörung und somit zum Krankheitsbild

einer zirrhatischen Kardiomyopathie kommen. Ebenso scheint eine autonome Dysfunktion mit Beteiligung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems und gestörten kardiovaskulären Reflexen eine Rolle in der Entwicklung einer zirrhatischen Kardiomyopathie zu spielen. In histologischen Untersuchungen zeigten sich eine diffuse ungleichmäßige Fibrose, eine Muskelhypertrophie sowie ein subendotheliales Ödem.

DEFINITION

Definiert ist die zirrhatische Kardiomyopathie somit als eine chronische kardiale Dysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose, welche durch eine ungenügende myokardiale Kontraktilität bei Stress und/oder eine diastolische Funktionsstörung bei fehlender kardialer Vorerkrankung charakterisiert ist. Sie ist mittlerweile gut von der alkoholischen Kardiomyopathie (Einschränkung der Synthese kontraktiler Proteine und Bildung immunogener kardialer Protein-Acetaldehyd-Produkte) abzugrenzen und tritt unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie der Leberzirrhose auf.

KLINISCHE MANIFESTATIONEN

Die zirrhatische Kardiomyopathie bleibt meist über einen langen Zeitraum asymptomatisch oder zeigt nur geringe Symptome, welche in der Regel von den betroffenen Patienten gut toleriert werden. Dabei spielen die verringerte Vor- und Nachlast mit erniedrigtem peripheren Gefäßwiderstand und somit entsprechender Entlastung des Herzens unter Ruhebedingungen eine entscheidende Rolle in der „Maskierung“ der Symptomatik. Oft wird die Diagnose erst im Rahmen von hämodynamischen Stresssituationen mit entsprechender kardialer Dekompensation gestellt. So kann es nach Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen

Shunts (TIPS) - akute Vorlasterrhöhung durch „Verschiebung“ eines Teils des portalvenösen Blutes in den systemischen Kreislauf - zu einer Dekompensation der hyperdynamen Kreislauflage mit steigendem Herzminutenvolumen, erhöhten enddiastolischen Volumina und vermindertem peripheren Gefäßwiderstandes führen. Ebenso ist das post-interventionelle Auftreten einer akuten „high-output“-Herzinsuffizienz mit Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes und des pulmonal-kapillären-Verschlussdruckes beschrieben. Weitere mit hämodynamisch-kardialen Stress vergesellschaftete Situationen, bei welchen die myokardiale Reserve eines zirrhotischen Herzens nicht mehr ausreichen kann, sind Aszitespunktionen, Infektionen (z.B. spontan bakterielle Peritonitis), Dehydratationen (z.B. bei Diarrhoe), Operationen inklusive Lebertransplantation oder ein hepatorenales Syndrom. In der Pathogenese des letzteren scheint eine im Rahmen einer zirrhotischen Kardiomyopathie wahrscheinlich bestehende renale Minderperfusion eine Rolle zu spielen. Klinisch nachweisbar im Rahmen der Kardiomyopathie sind außerdem multi-

ple elektrophysiologische Veränderungen (QT-Intervall-Veränderungen, elektromechanische Dyssynchronie, chronotrope Inkompetenz) sowie eine kardiale autonome Dysfunktion (verminderte Baroreflex-Sensitivität). Von diagnostischer Bedeutung ist ein Anstieg der kardialen Serummarker (BNP, pro-BNP, Troponin I), welcher sich bei einem Teil der Patienten findet.

Die Prävalenz der zirrhotischen Kardiomyopathie ist nicht bekannt, tendenziell scheint sie aber mit zunehmender Progredienz der Grunderkrankung fortzuschreiten. Da die systolische und diastolische Dysfunktion mit verminderter ventrikulärer Kontraktilität sowie die autonome Dysfunktion mit verminderter Herzfrequenzvariabilität die Fähigkeit des „zirrhotischen Herzens“, adäquat auf Stresssituationen zu reagieren, einschränken, wird auch die Gesamtprognose der Grunderkrankung davon betroffen.

DIAGNOSTIK

Aufgrund der geringen klinischen Symptomatik unter Ruhebedingungen und fehlender strikter diagnostischer Krite-

rien bleibt das Krankheitsbild oft unerkannt. Ein Vorschlag für „diagnostische und supportive Kriterien“ einer zirrhotischen Kardiomyopathie wurde auf dem Weltkongress für Gastroenterologie des Jahres 2005 in Montreal erarbeitet und ist in Tabelle 1 dargestellt. Aus klinischen Überlegungen sollten bei jedem Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (ab Child B) ein 12-Kanal-EKG (mit entsprechender frequenzkorrigierter Berechnung der QT-Zeit) sowie eine transthorakale Echokardiographie (mit Erfassung der in Tabelle 1 dargestellten Parameter – siehe auch Abbildungen 1 und 2) durchgeführt werden. Ebenso kann die Bestimmung kardialer Serummarker (z.B. Troponin I, BNP) hilfreich sein. Bei Progredienz der Grunderkrankung sind Verlaufskontrollen empfehlenswert. Vor geplanten hämodynamisch belastenden Eingriffen (z.B. TIPS-Implantation) ist eine weiterführende invasive hämodynamische Diagnostik mit entsprechender Bestimmung des Herzminutenvolumens, der zentralvenösen, pulmonalen und linksatrialen Drücke sowie des peripheren Gefäßwiderstandes in Ruhe und ggf. unter Volumen- und/



Abbildung 1: Echokardiographisch regelrechte E/A-Ratio (Verhältnis der passiven zu der aktiven linksventrikulären Füllung).

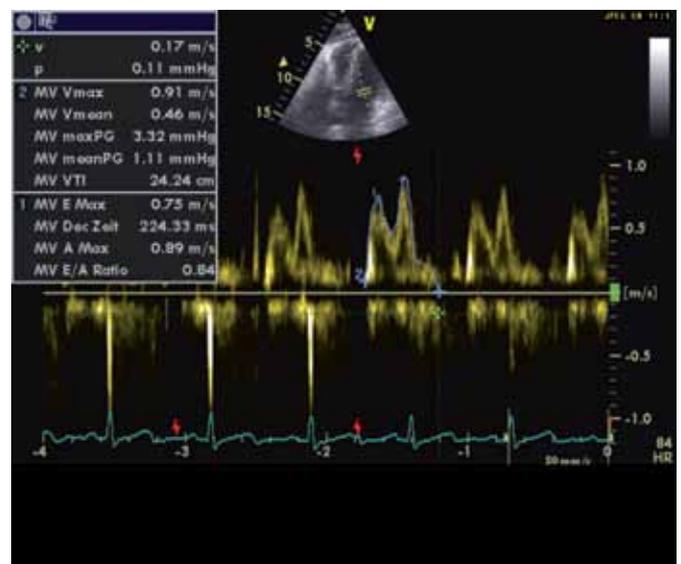


Abbildung 2: Inverse E/A-Ratio (<1) als Zeichen einer diastolischen Dysfunktion.

oder medikamentöser Belastung (z.B. Dobutamin) zu erwägen.

THERAPIEOPTIONEN

Eine spezifische pharmakologische Therapie der zirrhotischen Kardiomyopathie kann aktuell bei fehlender Evidenz nicht empfohlen werden. Daher ist die medikamentöse Therapie des insuffizienten Herzens an die Herzinsuffizienz-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie angelehnt und vom klinischen Gesamtkontext abhängig. Ein entsprechend vorsichtiges, engmaschiges, monitorgesteuertes Volumenmanagement ist bei hämodynamischen Stresssituationen mit Veränderungen von Vor- und Nachlast (wie z.B. Aszitespunktion, TIPS-Anlage, Infektionen, Dehydratation, Lebertransplantation, hepatorenales Syndrom) notwendig, um eine kardiovaskuläre Dekompensation frühzeitig zu erkennen und ggf. entsprechend intensivmedizinisch (z.B. unter Einsatz vasopressorischer Substanzen) zu behandeln.

Einen kausalen Therapieansatz stellt bei fortgeschrittener Leberzirrhose die Lebertransplantation dar, wobei die hämodynamischen Veränderungen nach Transplantation und ihre Auswirkungen auf das Krankheitsbild der zirrhotischen Kardiomyopathie in der perioperativen und der postoperativen Phase getrennt betrachtet werden sollten. Perioperativ steht aufgrund der akut reduzierten Vorlast mit ggf. entsprechend notwendigem exzessivem Volumenmanagement das Risiko einer akuten kardialen Dekompensation im Vordergrund. Ebenso besteht in diesen Phasen die Gefahr eines Post-Reperfusionssyndroms mit der möglichen Folge einer kardiovaskulären Instabilität. In der Spätphase nach Transplantation ließ sich in den meisten Untersuchungen eine teilweise oder vollständige klinische Regredienz der mit einer hyperdynamen Zirkulation und

zirrhotischer Kardiomyopathie vergesellschafteten hämodynamischen und kardialen Veränderungen nachweisen. So zeigten sich unter Ruhebedingungen ein Abfall des Herzminutenvolumens, der Herzfrequenz und des pulmonalarteriellen Druckes sowie ein Anstieg des systemischen Blutdruckes und des systemischen Gefäßwiderstandes. Ebenso waren eine Reduktion der myokardialen Masse und eine Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion nachweisbar. Die verlängerte QT-Zeit verringerte sich bei der Hälfte, die autonome Dysfunktion besserte sich bei zwei Dritteln der Patienten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die zirrhotische Kardiomyopathie mit systolischer und diastolischer Funktionsstörung ist Teil eines Multiorgansyndroms bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und hyperdynamer Kreislaufdysfunktion, das pathophysiologische Veränderungen im Bereich der Nieren, der Lunge, des Gehirns, der Haut, des Herzens und der Muskeln miteinschließt. Während unter Ruhebedingungen meist keine (oder nur eine gering ausgeprägte) klinische Symptomatik besteht, können hämodynamische Stresssituationen (z.B. Aszitespunktion, TIPS-Anlage, Infektionen, Dehydratation, Lebertransplantation oder hepatorenales Syndrom) zu einer kardiovaskulären Dekompensation mit entsprechender Erhöhung der Morbidität und Mortalität des Patienten führen. Daher sollte im Rahmen entsprechender klinischer Konstellationen bei fortgeschrittener Leberzirrhose ein engmaschiges Monitoring erfolgen. Die Therapie ist an die Herzinsuffizienz-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie angelehnt und ist vom klinischen Gesamtkontext abhängig. Spezifische, medikamentöse Therapieoptionen können derzeit

Diagnostische Kriterien

Systolische Dysfunktion

- Unzureichender Anstieg des Herzminutenvolumens bei körperlicher Belastung, Volumenbelastung oder medikamentöser Stimulation
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe <55%

Diastolische Dysfunktion

- E/A – Ratio <1.0 (alterskorrigiert)
- Verlängerte Dezelerationszeit (>200 ms)
- Verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (>80 ms)

Supportive Kriterien

- Elektrophysiologische Veränderungen
- Chronotrope Inkompetenz
- Elektromechanische Dissoziation/-Dyssynchronie
- Verlängerte QTc-Zeit
- Vergrößerter linker Vorhof
- Erhöhte myokardiale Masse
- Erhöhtes BNP und pro-BNP
- Erhöhtes Troponin I

Tabelle 1: Vorschläge für diagnostische und supportive Kriterien der zirrhotischen Kardiomyopathie.

bei fehlender Evidenz nicht empfohlen werden. Eine Lebertransplantation verbessert meistens im Langzeitverlauf die kardiale Dysfunktion, kann jedoch perioperativ zur Dekompensation des „zirrhotischen Herzens“ führen. Die zirrhotische Kardiomyopathie ist von der alkoholischen Kardiomyopathie gut abzugrenzen und tritt unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie der Leberzirrhose auf.

Literatur beim Verfasser

Frank Noack, Dr. Alexander Zipprich und PD Dr. Matthias Dollinger PhD
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle
Email: matthias.dollinger@medizin.uni-halle.de