

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. H. Abdul-Khaliq

**Nicht-invasive Beurteilung der Leberfibrose bei  
Patienten nach Fontan-Operation mithilfe transienter  
Elastographie und biochemischen Fibrosemarkern.  
Beziehung zur myokardialen Funktion.**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2018***

vorgelegt von: Constanze Bianca Schneider geb. Koch  
geb. am: 21.09.1982 in Karlsruhe





# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>Summary</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
2.1 Univentrikuläre Physiologie und das Fontan-Prinzip .....	4
2.2 Die Entwicklungsgeschichte der Fontan-Operation .....	6
2.3 Vorausgehende Palliativeingriffe.....	10
2.4 Stufen der Fontan-Operation .....	11
2.5 Leberfunktion bei Fontan-Patienten .....	13
2.6 Die kardiale Funktion bei Patienten mit univentrikulärem Herzen .....	15
2.7 Langzeitverlauf nach Fontan-Operation .....	16
2.8 Studiendesign .....	18
2.9 Fragestellungen .....	19
<b>3 Patienten und Methodik</b> .....	<b>20</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	20
3.1.1 Kardiale Diagnosen.....	21
3.1.2 Fontan-Operation .....	22
3.1.3 Medikation.....	23
3.2 Beurteilung der Leberfunktion und Fibrose .....	23
3.2.1 Konventionelle Leber-Ultraschalluntersuchung .....	23
3.2.2 Transiente Elastographie .....	24
3.2.3 Blutmarker.....	26
3.3 Beurteilung der kardialen Funktion .....	27
3.3.1 Konventionelle Echokardiographie.....	27
3.3.2 2D-Strain, Speckle Tracking .....	30
3.3.3 Handhabung der 2D-Strain-Auswertung .....	34
3.3.4 EKG .....	35
3.3.5 NT-proBNP .....	36
3.3.6 Herzkatheter .....	36

3.4	Statistik .....	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
4.1	Hepatische Parameter .....	38
4.1.1	Biochemische Parameter.....	38
4.1.2	Leberfibrosestadien mit FibroScan und FibroTest .....	39
4.1.3	Faktoren, welche die Leberdichte, die Fibrose und die nekrotisch-inflammatorische Aktivität bei Patienten nach Fontan-Operation beeinflussen.....	40
4.1.4	Konventionelle Ultraschalluntersuchung der Leber.....	43
4.2	Kardiale Parameter .....	44
4.2.1	Elektrokardiogramm.....	44
4.2.2	Konventionelle echokardiographische Parameter.....	45
4.2.3	Evaluation der myokardialen Funktion mittels Speckle Tracking (2D-Strain) .....	50
4.2.4	Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit.....	54
4.2.5	Morphologie des univentrikulären Systemventrikels .....	56
4.2.6	NT-proBNP .....	57
4.2.7	Invasive Druckparameter .....	59
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>65</b>
5.1	Leberfibrose .....	66
5.2	Kardiale Funktion bei Patienten mit univentrikulären Herzen.....	73
5.2.1	Elektrokardiogramm.....	73
5.2.2	Konventionelle echokardiographische Parameter.....	73
5.2.3	Evaluation der myokardialen Funktion mittels Speckle Tracking (2D-Strain) .....	76
5.2.4	Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit.....	77
5.2.5	Morphologie des univentrikulären Systemventrikels .....	77
5.2.6	NT-proBNP bei Fontan-Patienten .....	78
5.2.7	Invasive Druckparameter .....	80
5.2.8	Vorhoffunktion.....	81
5.3	Limitationen.....	82
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>Dank .....</b>	<b>94</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Double inlet left ventricle.....	5
Abbildung 2:	Hypoplastisches Linksherzsyndrom.....	6
Abbildung 3:	Originale Fontan-Operation .....	8
Abbildung 4:	Fontan-Operation mit intraatrialem lateralem Tunnel.....	9
Abbildung 5:	Die Glenn-Anastomose.....	12
Abbildung 6:	Fontan-Komplettierung .....	12
Abbildung 7:	Altersverteilung.....	21
Abbildung 8:	Myocardial Performance Index (MPI) modifiziert nach Tei.....	28
Abbildung 9:	Vorhoffunktion - Active emptying Area fraction.....	29
Abbildung 10:	Geschwindigkeitskurve / Velocity (2D-Strain).....	31
Abbildung 11:	Kalkulation der longitudinalen Deformation / Strain (2D-Strain).....	32
Abbildung 12:	longitudinale Myokarddeformation / Strain (2D-Strain).....	32
Abbildung 13:	Deformationsrate pro Zeiteinheit / Strainrate (2D-Strain).....	33
Abbildung 14:	Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm / Time to Peak (2D-Strain).....	34
Abbildung 15:	Beispielhafte 2D-Strain-Messung .....	35
Abbildung 16:	Zeitintervall seit Fontan-Operation für Fibroscadien nach FibroScan (Boxplot).....	40
Abbildung 17:	Zeitintervall seit Fontan-Operation für Fibroscadien nach FibroTest (Rangdiagramm).....	41
Abbildung 18:	Zeitintervall seit Fontan-Operation für nekrotisch- entzündliche Stadien nach ActiTest (Boxplot).....	42
Abbildung 19:	Lebersteifigkeit und QT-Zeit (Streudiagramm).....	45
Abbildung 20:	Lebersteifigkeit und Lungenveneneinstrom (Streudiagramm).....	48
Abbildung 21:	Lebersteifigkeit linker / rechter Systemventrikel (Boxplot).....	57
Abbildung 22:	NT-proBNP und A-Peak Strainrate rechtes Atrium (Streudiagramm).....	58

Abbildung 23: Lebersteifigkeit und Druck in V. cava inferior (Streudiagramm).....	60
Abbildung 24: Aspartat-Aminotransferase und Mitteldruck RPA, LPA, VCS, VCI (Streudiagramm).....	61
Abbildung 25: Druck V. cava inferior und A-Peak Strainrate linkes Atrium (Streudiagramm).....	62
Abbildung 26: Druck V. cava inferior und A-Peak basal Velocity linkes Atrium (Streudiagramm).....	63

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Basisdaten der Patienten .....	20
Tabelle 2:	Morphologische Diagnosen.....	22
Tabelle 3:	Medikation.....	23
Tabelle 4:	Biochemische Parameter .....	38
Tabelle 5:	Leberfibrosestadien mit FibroScan und FibroTest .....	39
Tabelle 6:	Herzfrequenz .....	44
Tabelle 7:	Atrioventrikularklappenflüsse .....	46
Tabelle 8:	Lungenvenenflüsse .....	47
Tabelle 9:	Fenestrationsparameter .....	49
Tabelle 10:	Vorhofplanimetrie.....	49
Tabelle 11:	Active emptying Area fraction (Vorhof).....	50
Tabelle 12:	Strain, Time to Peak des Strains (2D-Strain) .....	51
Tabelle 13:	Global Strain, Time to Peak des Global Strains (2D-Strain).....	51
Tabelle 14:	Strainrate (2D-Strain).....	52
Tabelle 15:	Velocity im Atrium , Time to Peak der Velocity (2D-Strain) .....	52
Tabelle 16:	Velocity im Ventrikel , Time to Peak der Velocity (2D-Strain).....	53
Tabelle 17:	Displacement , Time to Peak des Displacements (2D-Strain) .....	53
Tabelle 18:	Global Displacement, Time to Peak des Displacements (2D-Strain) .....	54
Tabelle 19:	Lebersteifigkeit linker vs. rechter Systemventrikel .....	56
Tabelle 20:	NT-proBNP .....	57
Tabelle 21:	Herzkatheterergebnisse .....	60

## Abkürzungsverzeichnis

AEAF	Active emptying Area fraction
ALAT	Alanin-Aminotransferase (= GPT)
ASAT	Aspartat-Aminotransferase (= GOT)
BMI	Body-Mass-Index
DILV	Double inlet left ventricle
DIRV	Double inlet right ventricle
DORV	Double outlet right ventricle
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Echokardiogramm
GS	Global Strain
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
INR	International Normalized Ratio
IVC	Vena cava inferior
KOF	Körperoberfläche
LPA	linke Arteria pulmonalis
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MPI	Myocardial Performance Index
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
QTc	korrigierte QT-Zeit
ROI	Region of Interest
RPA	rechte Arteria pulmonalis
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SV	Systemventrikel
SVC	Vena cava superior
TGA	Transposition der großen Arterien
TTP	Time to Peak
ULN	Upper limit of Normal
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Intervall

# 1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Frühere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit ungenügender Fontan-Zirkulation eine Leberfibrose und deren Spätfolgen entwickeln können. Daher ist die Früherkennung dieser Komplikationen bei Fontan-Patienten von prognostischer Bedeutung. Die transiente Elastographie ist eine nicht-invasive Methode zur Abschätzung der Lebersteifigkeit, die bei erwachsenen Patienten zwischenzeitlich Einzug in die klinische Routine genommen hat und auch bei Kindern in zahlreichen klinischen Studien evaluiert wurde.

**Studienaufbau:** 39 Patienten mit Fontan-Zirkulation nahmen an dieser Studie teil. Alle Patienten bekamen einen konventionellen Abdomenultraschall einschließlich transientser Elastographie und detaillierte Blutwertuntersuchungen. Es wurde zeitgleich eine konventionelle Echokardiographie sowie eine 2D-Strain-Echokardiographie durchgeführt. Die in den folgenden zwei Jahren durchgeführten Herzkatheteruntersuchungsergebnisse flossen in die Auswertung mit ein.

**Ergebnisse:** Bei 36 von 39 untersuchten Kindern zeigte die Elastographie signifikante Leberfibrosezeichen. Die Beurteilung der Leber anhand der Serummarkerauswertung zeigte bei 28 von 39 Patienten eine Fibrose. Die Lebersteifigkeit gemessen mit transientser Elastographie korrelierte hoch signifikant mit dem Zeitintervall seit Fontan-Operation ( $R = 0,514$ ;  $p = 0,001$ ). Von den gemessenen Echoparametern korrelierte der systolische Lungenveneneinstrom als Ausdruck veränderter diastolischer Funktion stark mit der Lebersteifigkeit und damit möglichen Leberfibrose ( $R = -0,571$ ,  $p < 0,002$ ). Die Morphologie des Systemventrikels scheint bei dieser Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf die Leberveränderungen zu haben.

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienten nach Fontan-Prozedur ein erhöhtes Risiko besitzen, Leberfibrose und Leberzirrhose zu entwickeln. Dieses Risiko steigt mit zunehmendem Alter des Patienten und dem Zeitintervall seit Fontan-Operation an. Die Lebersteifigkeit scheint auch mit zunehmender Verschlechterung der diastolischen Funktion des univentrikulären

Herzens mit zunehmendem Alter der Kinder zusammenzuhängen. Die nicht-invasive Leberfibrosemessung mittels transienter Elastographie und Fibroseserummarkern kann hilfreich sein, um Risikopatienten zu identifizieren, die möglicherweise im Verlauf eine Leberfibrose und Zirrhose entwickeln könnten.

## Summary

**Non-invasive assesement of liver fibrosis in patients undergoing the Fontan procedure using transient elastography and biochemical fibrosis makers. Relationship to myocardial function.**

**Objective:** Studies have shown that patients with failing Fontan circulation may develop liver fibrosis with its sequelae. Therefore, the early detection of fibrosis is essential to identify patients at risk. Transient elastography as a non-invasive staging of liver fibrosis has meanwhile become a routine procedure in adult patients and has been evaluated in children in a multitude of clinical studies.

**Methods:** 39 patients following the Fontan procedure were included in the study. All patients received an abdominal ultrasound, transient elastography, and detailed laboratory testing. Conventional echocardiography assessment as well as 2D-strain echocardiography were performed. Cardiac catheterization results performed during the following two years were included in the evaluation.

**Results:** Transient elastography results revealed significant signs of fibrosis in 36/39 children, the fibrosis marker score in 28/39 children, respectively. The Spearman correlation coefficient between the liver stiffness measured with transient elastography and the time interval since the Fontan operation was highly significant with 0.514 ( $p = 0.001$ ). There was a highly significant correlation between systolic pulmonary vein flow patterns and liver stiffness and possible fibrosis ( $R = -0.759$ ,  $p < 0.001$ ). The liver stiffness seems to be influenced by altered diastolic function of the univentricular heart. The morphology of the systemic ventricle does not appear to have a significant effect on liver changes in this cohort.

**Conclusion:** The present study shows that patients following the Fontan procedure are at increased risk to develop liver fibrosis and liver cirrhosis. The risk of liver fibrosis increases with the age of the patient and deterioration of the diastolic function of the univentricular heart. The non-invasive measurement of liver fibrosis using transient elastography and fibrosis marker scores can be a useful tool to identify patients at risk and for non-invasive surveillance.

## 2 Einleitung

### 2.1 Univentrikuläre Physiologie und das Fontan-Prinzip

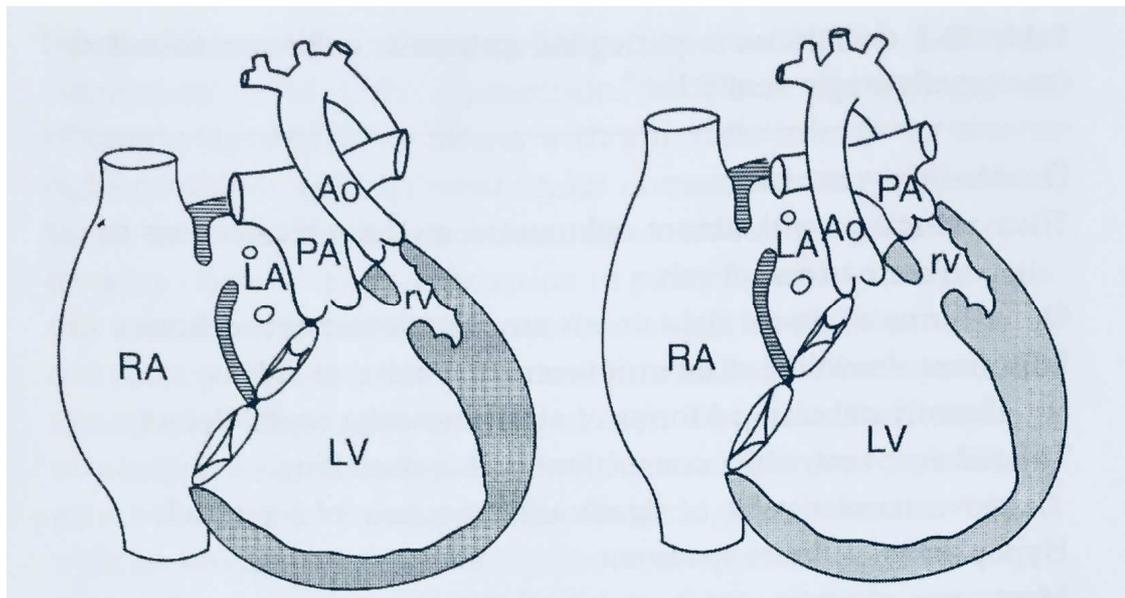
Das Spektrum der angeborenen Herzfehler reicht von sehr einfachen bis hin zu extrem komplexen Anomalien. Vor einigen Jahrzehnten noch wurde die Prognose für Kinder mit einem univentrikulären Herzfehler, wie z.B. Trikuspidalatresie, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum oder ‚double inlet left ventricle‘ als infaust bezeichnet. Eine solche Aussage ist nach heutigem Kenntnisstand nicht mehr gerechtfertigt[1]. Zwar erreichen ohne chirurgische Therapie auch heute noch ungefähr 50 % dieser Patienten nicht das vierte Lebensjahr[2]. Die Weiterentwicklung operativer Behandlungsmaßnahmen und die Möglichkeiten einer sehr frühzeitigen Diagnostik in den letzten 30 Jahren haben es ermöglicht, dass derzeit bis zu 90 % der betroffenen Kinder überleben können[1]. Ein ausgefeiltes chirurgisches Behandlungskonzept ist nötig, damit diese Kinder heutzutage eine akzeptable Belastbarkeitsstufe erlangen.

Der äußerst heterogenen Gruppe von Herzfehlern[3], die als funktionell oder morphologisch „univentrikuläres Herz“ bezeichnet werden, liegt eine komplexe Anatomie zugrunde. Allen Betroffenen gemeinsam ist ein dominanter Ventrikel, der sowohl System- als auch Lungenkreislauf allein aufrechterhalten muss. Meist ist zumindest pathologisch-anatomisch ein weiterer rudimentärer Ventrikel nachweisbar, welcher sich aufgrund einer embryonalen Anlagestörung des Einlassteils, also einer Klappenatresie, und manchmal auch des Auslasstraktes, nicht entsprechend entwickelte[4].

Die Hauptherzkammer kann vom Rechts- oder Linkstyp sein. Dies betrifft auch die rudimentäre Kammer, die aufgrund einer abnormen Anlage der Mitral- oder Trikuspidalklappe neben einem normalen Ventrikel besteht und sich nicht normal entwickelt hat, wie bei einer Mitral- oder Trikuspidalklappenatresie. Allen Formen einer univentrikulären Physiologie ist gemeinsam, dass eine Mischzyanose vorliegt. Diese entsteht durch Mischung des sauerstoffreichen und sauerstoffarmen Blutes in der gemeinsamen Kammer.

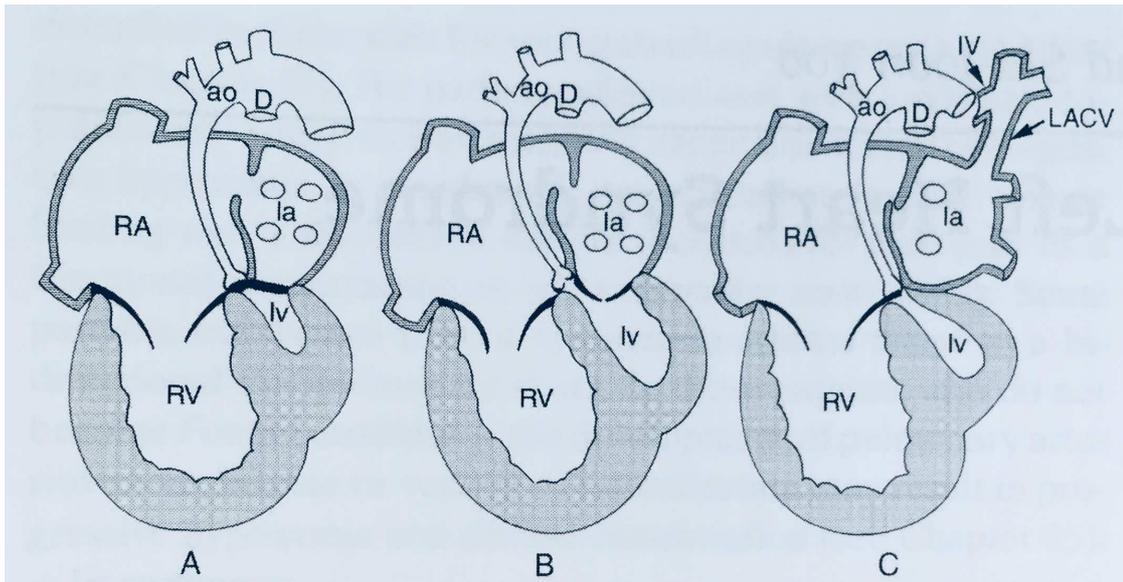
Als Behandlungsmethode der univentrikulären Herzfehler hat sich konzeptionell die funktionelle Korrektur in mehreren Stufen, die sogenannte Fontan-Operation, durchgesetzt[1].

Das Ziel der Fontan-Operation und ihrer Modifikationen ist die vollständige Trennung von system- und pulmonalvenösem Kreislauf, um den Systemventrikel zu entlasten, ein ausreichendes Herzzeitvolumen (cardiac output) zu sichern und die Mischzyanose zu beseitigen[5]. Dies wird in einem ersten Schritt durch eine partielle cavopulmonale Anastomose der oberen Hohlvene mit der rechten Pulmonalarterie und in einem zweiten Schritt durch den Anschluss der unteren Hohlvene an die Lungengefäße durch Anlage eines Goretextunnels innerhalb oder außerhalb des Vorhofs erreicht. Das Ergebnis ist palliativ, da eine anatomische Korrektur aufgrund der komplexen Anatomie nicht möglich ist[3]. Auch bestehen keine weiteren chirurgischen Therapieoptionen außer der Herztransplantation. Die Operationen nach dem Fontan-Prinzip werden deshalb auch als definitive Palliation bezeichnet[6].



**Abbildung 1:** Verschiedene Formen eines Double inlet left ventricle (DILV): Atrialer Septumdefekt, rechtes (RA) und linkes Atrium (LA) entleeren sich in den dominanten linken Ventrikel (LV); der rechte Ventrikel (rv) ist rudimentär mit Ventrikelseptumdefekt. Im linken Bildbeispiel entspringt die Aorta ascendens (Ao) aus dem rudimentären rechten Ventrikel, während der Truncus pulmonalis (PA) aus dem linken Ventrikel entspringt. Im rechten Bildbeispiel geht aus dem rudimentären rechten Ventrikel der Truncus pulmonalis ab, während die Aorta ascendens aus dem linken Ventrikel entspringt. (Robert M. Freedom, MD, FRCPC, O ONT; Shi-Joon Yoo, MD, FRCPC; Haverj Mikailian, MRT(R); William G. Williams, MD, FRCSC; The natural and modified history of congenital heart disease)[7].

Für eine Fontan-Operation infrage kommen Patienten mit funktionell uni-ventrikulärem Herzen wie Double inlet left oder right ventricle (DILV, DIRV) (siehe Abbildung 1), Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) (siehe Abbildung 2), Trikuspidal- oder Mitralatresie, Aorten- oder Pulmonalatresie,, bei angeboren korrigierter Transposition der großen Arterien (L-TGA) oder bei Double outlet left oder right ventricle.



**Abbildung 2:** Verschiedene Formen des Hypoplastischen Linksherzsyndroms. Die Verbindung zwischen dem linken Atrium (la) und dem linken Ventrikel (lv) kann aus einer atretischen (Bild A) oder stenotischen (Bild B) Mitralklappe bestehen oder fehlen (Bild C). Die Aortenklappe ist atretisch oder stark stenotisch. Die Aorta ascendens (ao) zeigt variable Grade der Hypoplasie und wird zumeist retrograd gefüllt. Ein funktionierender Ductus arteriosus (D) ist überlebensnotwendig. Eine interatriale Verbindung ist ebenso wesentlich, aber oft eingeschränkt oder selten nicht vorhanden. Das hypoplastische linke Atrium (la) kann über eine linksatriale Vene (LACV) entleert werden (Bild C). IV = Vena brachiocephalica, RA = Rechtes Atrium, RV = Rechter Ventrikel. (Robert M. Freedom, MD, FRCPC, O ONT; Shi-Joon Yoo, MD, FRCPC; Haverj Mikailian, MRT(R); William G. Williams, MD, FRCSC; The natural and modified history of congenital heart disease)[7].

## 2.2 Die Entwicklungsgeschichte der Fontan-Operation

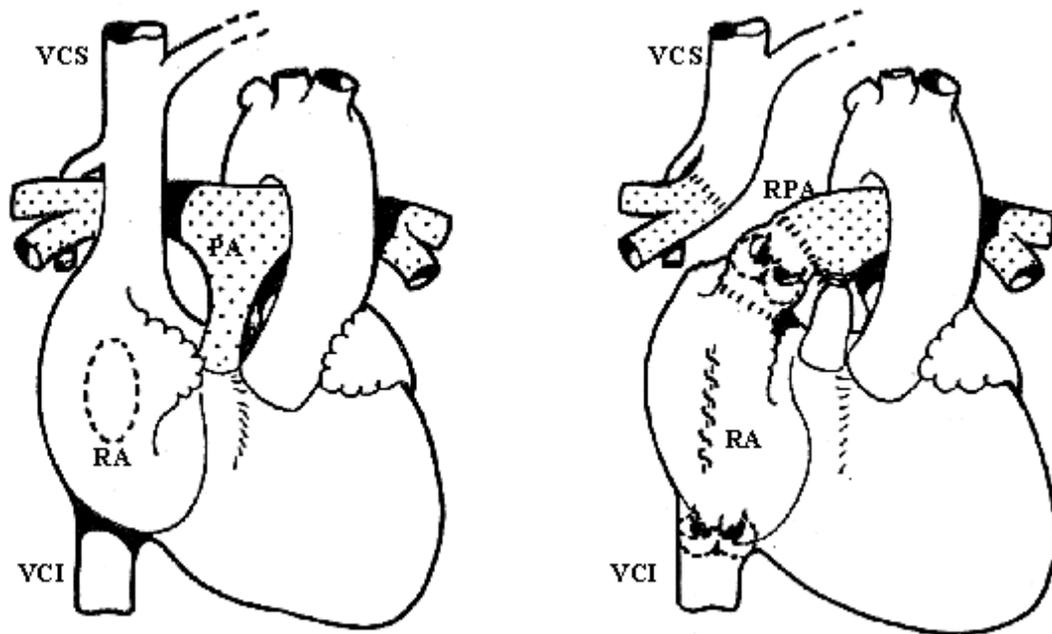
William Harvey[8] beschrieb bereits im Jahre 1628 in seinem Werk „De Motu Cordis“ die Pumpfunktion des rechten Ventrikels und die zusätzliche Saug- und Pumpfunktion der Lunge, woraus die Vorstellung der Lungendurchblutung ohne entscheidende Bedeutung des rechten Ventrikels entstand. Magendie[9] entwickelte das duale Prinzip der pulmonalen Zirkulation weiter. Er war der Ansicht, dass die Ausdehnung der Lunge den gleichzeitigen Zufluss des Blutes

und des Sauerstoffes in die Lunge erlaubt (1842). Experimente von Lichtheim (1876) und d'Arsonval (1877) im neunzehnten Jahrhundert zeigten die Korrektheit dieser Ideen[10, 11]. In der modernen Chirurgie bestätigten experimentelle chirurgische Beweise die Möglichkeit der suffizienten Pulmonalzirkulation ohne Pumpfunktion des rechten Ventrikels[12, 13]. Daraus entstand das Grundprinzip für die kreislaufftrennende Operation bei Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen unter Umgehung des rechten Herzens durch direkte cavopulmonale Anastomose der oberen und unteren Hohlvene an die Lungengefäße.

Rodbard und Wagner gelang es 1948 in Tierexperimenten, den rechten Ventrikel zu umgehen, indem sie das rechte Herzohr mit dem Pulmonalarterienstamm anastomosierten[14]. 1950 wurde von Carlon et al. über eine Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie berichtet[15]. Diese und folgende Experimente schafften die Voraussetzungen für die 1958 von Glenn klinisch erfolgreich angelegte unidirektionale Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie[16, 17], mit der das Blut des Lungenkreislaufs am rechten Ventrikel vorbeigeleitet werden konnte[6]. Die Einführung des bidirektionalen cavopulmonalen Shunts zunächst als endgültige Behandlung und später als Vorbereitung für die Fontan-Operation[18-20] ermöglichten die Experimente von Haller et. al (1966)[21] mit End-zur-Seite-Anastomosierung der V. cava superior mit der rechten Pulmonalarterie.

Auf diese Erkenntnisse griffen Fontan und Baudet zurück, als sie im Jahre 1968 die erste erfolgreiche vollständige Kreislaufftrennung bei einem Patienten mit Trikuspidalatresie durchführten (Abbildung 3)[22].

Diese Methode der Kreislaufftrennung wurde im weiteren Verlauf für die chirurgische Behandlung von verschiedenen komplexen Herzfehlern bis hin zum hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) angewendet. Die Entwicklung der chirurgischen Behandlung von diesen früher nicht korrigierbaren Herzfehlern wurde von mehreren Autoren verfolgt und beschrieben[23-26].



**Abbildung 3:** Originale Fontan-Operation für die Palliation der Trikuspidalatresie: Anastomose zwischen dem rechten Atrium (RA) und dem proximalen Ende der rechten Pulmonalarterie (RPA) sowie zwischen der oberen Hohlvene (VCS) und dem distalen Ende der RPA. VCI = untere Hohlvene. (Fontan F., Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971;26: 240-8[22])

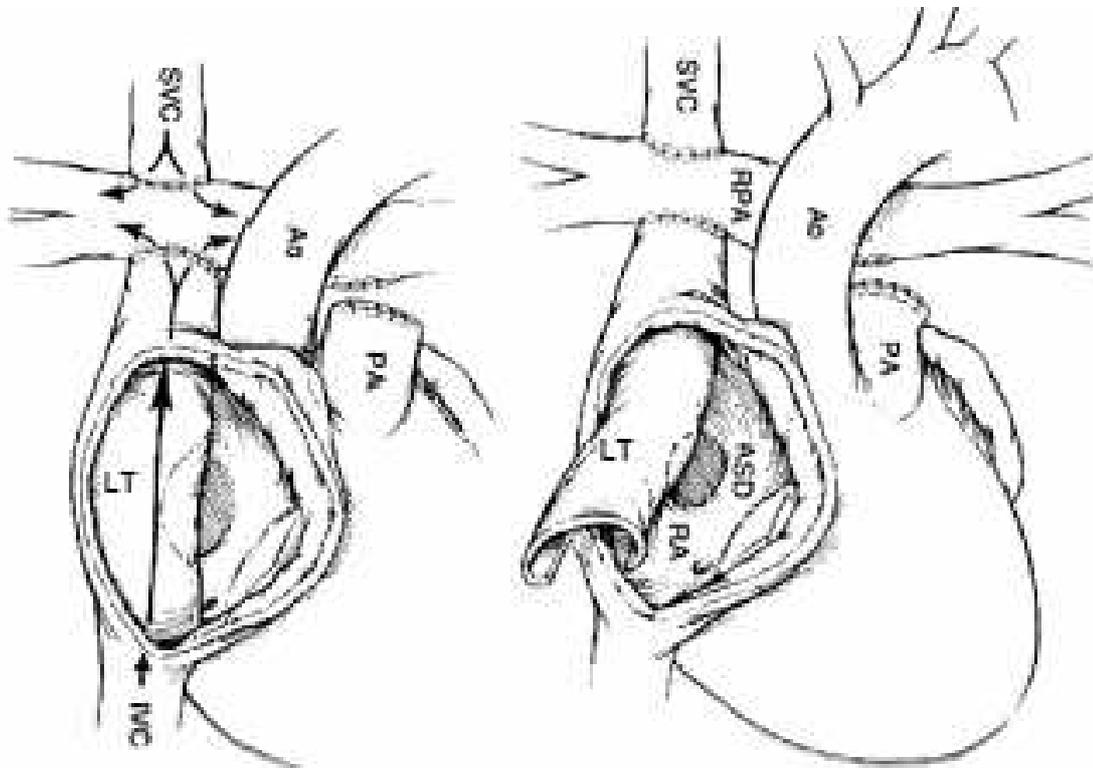
Die erste Modifikation der Fontan-Operation selbst, wurde von Kreuzer et al. 1977 vorgenommen, der den rechten Vorhof direkt, ohne Homograft und Glenn-Anastomose mit dem Pulmonalarterienstamm anastomosierte (RA-PA-Anastomose)[27].

Björk und Mitarbeiter bezogen 1979 den rechten Ventrikel, sofern dieser nicht zu hypoplastisch war, in den Lungenkreislauf mit ein[28]. Bei der Fontan-Modifikation nach Lins et al. verbindet ein Tunnel im rechten Vorhof die beiden Hohlvenen miteinander, wobei das Blut nicht wie beim Glenn-Shunt in die rechte Lunge fließt, sondern in die linke (RA-PA-Anastomose).

Alle drei Methoden haben den Vorteil, dass sie ohne Fremdmaterial auskommen und einfacher durchzuführen sind, als die ursprüngliche Fontan-Operation.

Im Jahre 1987 beschrieben Puga und Mitarbeiter[29] die totale cavopulmonale klappenlose Anastomose unter Verwendung eines lateralen intraatrialen Baffle für die Verbindung zwischen der unteren und oberen Hohlvene. Eine ähnliche modifizierte Fontan-Operation wurde nach experimentellen Versuchen von de

Leval und Mitarbeitern[30] als totale cavopulmonale Connection mit intraatrialem Tunnel aus dem Patch und lateraler Vorhofwand eingeführt (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Fontan-Operation mit intraatrialem lateralem Tunnel (LT): Intraatriale Anastomose zwischen der unteren (IVC) und oberen (SVC) Hohlvene. ASD = Vorhofseptumdefekt; Ao = Aorta; RA = rechtes Atrium; PA = abgesetzter Stumpf der Pulmonalarterie; RPA = rechte Pulmonalarterie. (de Leval, M.R., et al., Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. 96(5): p. 682-95[30].)

Seit 1988 etablierte sich zunehmend die von de Leval beschriebene Technik der totalen cavopulmonalen Anastomose[30]. Hierbei wird zunächst ein bidirektionaler Glenn-Shunt angelegt. Ein Tunnel in der lateralen rechten Vorhofwand verbindet außerdem obere und untere Hohlvene miteinander[30].

Durch diese technisch leichter durchführbaren Modifikationen sollten die postoperativen Arrhythmien reduziert, die intraatrialen Turbulenzen und das Thrombosepotential vermindert und die hämodynamischen Verhältnisse verbessert werden[30]. Trotzdem wurden immer wieder Fälle mit unbefriedigendem Verlauf beobachtet.

### 2.3 Vorausgehende Palliativeingriffe

Die Therapie beginnt bei funktionell univentrikulären Kreislaufsystemen, die nur eine funktionsfähige Hauptkammer haben und aufgrund ihrer komplexen kardialen Anatomie keine Zweikammerkorrektur zulassen, bereits im Neugeborenenalter mit palliativen Eingriffen. Je nach Anlage der Ausflusstrakte und dem duktusabhängigem System oder der Pulmonalperfusion sind eine oder zwei palliative Operationen vor einer Komplettierung der Fontan-Operation erforderlich. Eine Verbesserung in der Lungenperfusion, die einen Gefäßwachstum nach sich zieht, schafft verbesserte Voraussetzungen für eine spätere Fontan-Operation[6].

Bei ductusabhängiger Lungenperfusion ist in den ersten Lebensstunden bzw. -tagen das Offenhalten des Ductus arteriosus durch Infusion von Prostaglandin E<sub>1</sub> (Alprostadil) lebensnotwendig.

Da die endgültige Fontan-Operation den pulsatilen Fluss des venösen Blutes in die Lungenarterien unterbindet, welcher für die Reifung der pulmonalen Gefäße von Bedeutung ist, führt man zunächst meist bereits in den ersten Lebenstagen eine erste palliative Operation zur Sicherstellung der Lungendurchblutung bei zyanotischen Kreislaufverhältnissen durch (z.B. bei Hypoplastischem Linksherzsyndrom, Trikuspidalatresie mit Pulmonalstenose oder -atresie).

Gemeint ist die Anlage einer Blalock-Taussig-Anastomose, wobei ein künstlicher Ductus arteriosus persistens zwischen einem arteriellen Gefäß und einer der Arteriae pulmonales geschaffen wird. Die erste Operation dieser Art wurde 1944 von A. Blalock durchgeführt, wobei damals ein Ast der Arteria subclavia oder der Arteria carotis communis abgetrennt und mit der Arteria pulmonalis verbunden wurde[31]. Heutzutage führt man meist die modifizierte Form der Blalock-Taussig-Anastomose durch, wobei ein Goretex-Gefäßinterponat mit einem Durchmesser von 4 - 5 mm zwischen der dem Aortenbogen entgegengesetzten Arteria subclavia und der gleichseitigen Arteria pulmonalis implantiert wird. Hierdurch wird eine Beeinträchtigung der Armdurchblutung vermieden[4].

Beim Hypoplastischen Linksherzsyndrom wird auch ein aortopulmonaler Shunt im Rahmen der Norwood I-Operation angelegt. Dieser besteht in einer Anastomose zwischen dem Hauptstamm der Pulmonalarterie nach dessen

Absetzen von der Konfluenz der Pulmonalarterien und der ascendierenden Aorta sowie in einer Erweiterung der ascendierenden Aorta, des Aortenbogens und der proximalen descendierenden Aorta durch Prothesengewebe.

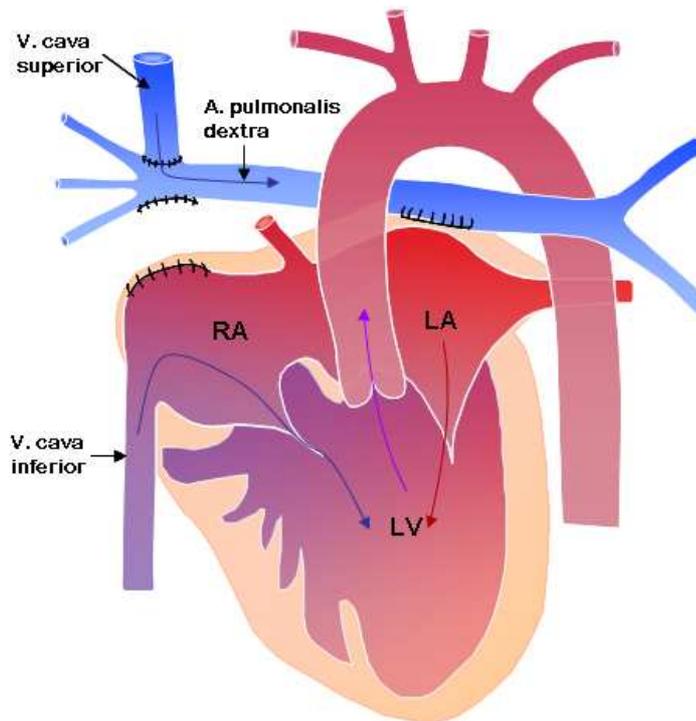
Bei vermehrter Lungendurchblutung (z.B. bei Trikuspidalatresie mit großem Ventrikelseptumdefekt ohne Pulmonalstenose) wird zur Vermeidung einer fixierten pulmonalen Hypertonie möglichst früh in den ersten drei Lebensmonaten zunächst ein Banding der Arteria pulmonalis durchgeführt, um irreversiblen Lungengefäßveränderungen vorzubeugen.

Bei vorliegender Subaortenstenose wird die Damus-Kaye-Stansel-Anastomose vorgenommen, bei der die ascendierende Aorta mit dem Pulmonalarterienstamm End-zu-Seit anastomosiert und zusätzlich ein aortopulmonaler Shunt angelegt wird[32].

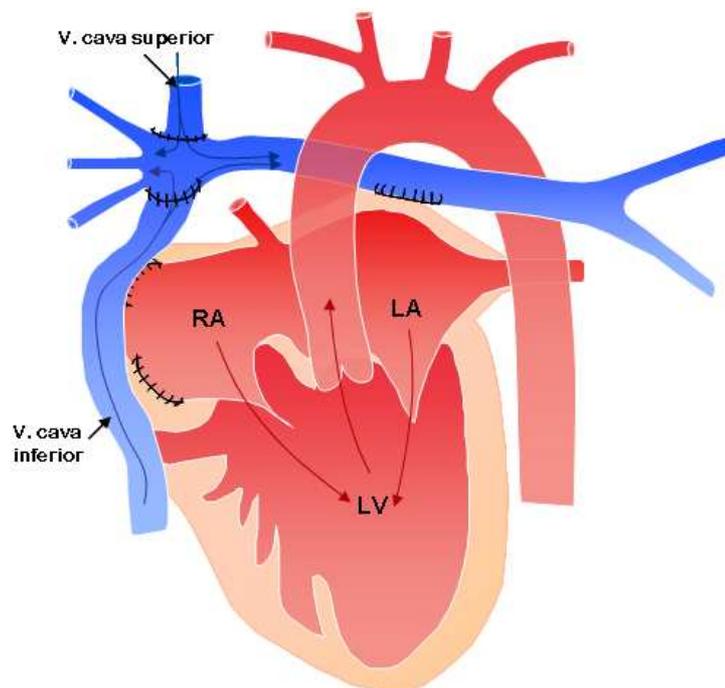
## **2.4 Stufen der Fontan-Operation**

Im Alter von 3 - 6 Monaten wird die aortopulmonale Anastomose durch eine bidirektionale cavopulmonale Anastomose (End-zu-Seit-Anastomose der oberen Hohlvene zur ungeteilten rechten Arteria pulmonalis, Hemi-Fontan, Glenn-Operation) ersetzt[4] (siehe Abbildung 5).

Dadurch wird die Volumenbelastung des Systemventrikels vermindert[4] und gleichzeitig der pulmonalarterielle Widerstand konstant gehalten. Die vollständige Kreislaufftrennung mittels Fontan-Operation erfolgt heutzutage meist ab dem dritten Lebensjahr mit Anschluss der unteren Hohlvene an die rechte Pulmonalarterie mittels eines intraatrialen oder extrakardialen Tunnels (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 5:** Die Glenn-Anastomose ist der erste Schritt bei der Fontan-Operation. Dabei werden alle Zuflüsse zur Pulmonalarterie unterbrochen, der Truncus Pulmonalis wird durchtrennt. Dann wird die V. cava superior an die Pulmonalarterie angeschlossen. (Abb. Klinik für Pädiatrische Kardiologie UKS Homburg Saar)



**Abbildung 6:** Fontan-Komplettierung: Nun wird auch die V. cava inferior mit an die Pulmonalarterie anastomosiert, sodass eine totale cavopulmonale Anastomose entsteht. (Abb. Klinik für Pädiatrische Kardiologie UKS Homburg Saar)

Die modifizierten Choussat-Kriterien beschreiben die Voraussetzungen zur Durchführung einer Fontan-Operation, zum einen das Bestehen normaler Druck- und Widerstandsverhältnisse im Lungenkreislauf, außerdem darf keine ausgeprägte dilatative Hypertrophie (Herz-Thorax-Quotient  $< 0,59$ ) vorhanden sein. Günstig ist ein Alter unter 4 Jahren. Der Nakata-Index, der Querschnitt der rechten Pulmonalarterie, addiert zu dem Durchmesser der linken Pulmonalarterie als ein Parameter zur Beurteilung des Entwicklungsgrades des pulmonalarteriellen Gefäßbettes, sollte über einem gewissen Wert liegen ( $> 160 - 220 \text{ mm}^2 / \text{m}^2$  Körperoberfläche). Der Mc Goon-Index, ein Quotient aus der Größe der Pulmonalarterie zur Größe der Aorta, sollte über 1,8 liegen. Es sollte ein Sinusrhythmus ohne supraventrikuläre Arrhythmien bestehen. Dann sollte eine gute Funktion des linken Ventrikels bestehen. Zu guter Letzt darf keine Atrioventrikularklappeninsuffizienz bestehen bzw. muss diese gegebenenfalls intraoperativ rekonstruiert werden[33, 34].

Einige Autoren beschreiben die Fenestrierung des Tunnels zum linken Vorhof hin als sogenanntes Überlaufventil, um die postoperative Kreislaufumstellung zu erleichtern, indem durch diesen Rechts-Links-Shunt zum einen das systemvenöse Druckniveau verringert wird und somit der Abstrom des Blutes zur Pulmonalarterie erleichtert wird und andererseits dem systemischen Ventrikel ein größeres Blutvolumen zugeführt wird. Bei intraatrialem Tunnel führt eine Fenestration zur deutlichen Outcome-Verbesserung, bei extrakardialen Tunnel ist die Notwendigkeit zur Fensterung nur gegeben bei gewissen Risikofaktoren (nach kardiopulmonalem Bypass bei Hoch-Risiko-Patienten und einem systemvenösen Druck über 18mmHg)[35, 36]. Die Fenestrierung kann später durch interventionelle Katheterisierungstechniken oder operativ verschlossen werden, wenn sie sich nicht von selbst verschließt, was ebenfalls häufig vorkommt.

## **2.5 Leberfunktion bei Fontan-Patienten**

Die Fontan-Operation stellte sich als effektive palliative Operation für das Überleben der Kinder mit morphologischem und funktionellem univentrikulärem Herzen heraus. Hierbei wird die Volumenbelastung des univentrikulären Herzens verringert und die Zyanose durch die Trennung des venösen vom

arteriellen Blutstrom auf kardiovaskulärer Ebene verbessert. Durch die technisch leichter durchführbaren Modifikationen reduzierten sich die postoperativen Arrhythmien, die intraatrialen Turbulenzen, das Thrombopotentiale wurde vermindert und die hämodynamischen Verhältnisse verbessert[37]. Allerdings gewinnen nun die Spätkomplikationen dieser Patienten an Bedeutung. Denn in Langzeit-Folgestudien zeigte sich, dass die veränderte univentrikuläre diastolische Herzfunktion[38, 39] und das Fehlen von Pulsationen in der Lungenzirkulation[38] zu erhöhtem pulmonalem Widerstand führen können, welcher mit hämodynamischen Veränderungen wie zentralvenöser Stauung und Leberstauung einhergeht[40-43]. Längerfristig bestehende Leberstauung und veränderter venöser Fluss können zu strukturellen und funktionalen Veränderungen der Leber führen[44]. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist noch nicht klar. Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem erhöhten zentralvenösen Druck und der Zeitspanne seit Bestehen der Fontan-Zirkulation mit Leberfibrose sowie Leberzirrhose gezeigt[41, 43, 45]. Daher ist die Frühdiagnose solcher Veränderungen in der Leber bei Patienten nach Fontan-Operation wichtig, um gefährdete Patienten im Langzeitverlauf zu erkennen[46]. Heutzutage ist die Leberbiopsie immer noch der Goldstandard für die Beurteilung der Leberfibrose. Dies ist jedoch eine invasive Methode, die mit Unannehmlichkeiten des Patienten und in einzelnen Fällen mit schweren Komplikationen einhergehen kann[47]. Außerdem ist die Genauigkeit von Leberbiopsien aufgrund von signifikanter Intra- und Interobserver Variabilität sowie Entnahmefehlern limitiert[48]. Daher wurde die Forschung auf die Evaluation von nicht-invasiven Methoden zur Beurteilung von fibrotischen Veränderungen der Leber gerichtet. Die verschiedenen Methoden zur Beurteilung von Leberveränderungen beinhalten konventionelle hämatologische und bio-chemische Tests, außerdem stellvertretende Fibrosemarker im Blut und entsprechende Algorithmen. Zudem seit einigen Jahren die transiente Elastographie (FibroScan<sup>®</sup>, Echosens, Paris, Frankreich). Der wichtigste unter den serologischen Fibrosetests zur Einschätzung des fibrotischen Umbaus der Leber ist der FibroTest[49], welcher verschiedene Serumproteine wie  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Haptoglobin, Gesamtbilirubin, Apoprotein A1, die Gamma-GT sowie das Alter und Geschlecht des Patienten berücksichtigt. Weiterhin gibt es

den ActiTest, bei dem außerdem der inflammatorische Marker Alanin-Aminotransferase in die Berechnung miteingeht. Eine Kombination von verschiedenen Blutmarkern und der Bestimmung der Gewebeelastizität basierend auf transientser Elastographie haben in der präzisen Bestimmung des Leberfibrosegrades bei Erwachsenen mit verschiedenen Lebererkrankungen die besten Ergebnisse hinsichtlich der Beurteilung der Leberfibrose gezeigt[50]. In Studien war zu sehen, dass transiente Elastographie und Serumfibrosemarker bei Kindern genauso aussagekräftig sind wie bei Erwachsenen[51-53].

## **2.6 Die kardiale Funktion bei Patienten mit univentrikulärem Herzen**

Bei Vergleichsstudien zwischen Fontan-Patienten und gesunden Probanden fand sich im konventionellen Herzultraschall eine deutlich erniedrigte Ejektionsfraktion (EF) (46,3 % vs. 62,7 %)[6], wobei Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel eine noch geringere Ejektionsfraktion aufwiesen als die mit einem morphologisch linken Systemventrikel (34,25 % zu 48,56 %). Die EF war bei Harrison et al. sowohl in Ruhe als auch unter Belastung bei Fontan-Patienten erniedrigt[54]. Dies zeigt, dass es nach Fontan-Operation im Langzeitverlauf zu einer Funktionsverschlechterung kommt. Welche Faktoren dafür verantwortlich sind, bleibt ungeklärt[6].

Die deutliche Erhöhung der Myokardmasse innerhalb der ersten Jahre nach Fontan-Operation (in mehreren Arbeiten beschrieben) ist im Mittel 10 Jahre nach Operation, also im Langzeitverlauf, nicht mehr nachzuweisen, was bedeutet, dass sich die Ventrikelhypertrophie wieder zurückbildet[6].

Abdul-Khaliq et al. fanden in ihrer Studie, dass die Myokardwandbewegungen in Höhe des AV-Klappenringes mit der Gewebedopplerechokardiographie auch bei Patienten mit univentrikulärem Herzen zuverlässig ermittelt werden können und sich signifikant von Werten bei gesunden Personen unterscheiden. Im Vergleich zur hinteren freien Wand waren die systolischen Myokardgeschwindigkeiten an der vorderen Wand, der Wand der rudimentären Kammer, signifikant reduziert. Daraus kann gefolgert werden, dass die systolischen und diastolischen Myokardwandbewegungen auf der Seite des rudimentären Ventrikels signifikant verlangsamt sind[55].

## 2.7 Langzeitverlauf nach Fontan-Operation

Bei Patienten mit Fontan-Zirkulation ist eine beeinträchtigte systolische ventrikuläre Funktion festzustellen, die mit der maximalen sportlichen Leistung und der Sauerstoffaufnahme korreliert, wobei hervorzuheben ist, dass bei Patienten, die die Fontankomplettierung vor dem achtzehnten Lebensjahr erhielten, die Ventrikelfunktion sowie die sportliche Leistung signifikant besser waren als bei älteren Patienten. Daraus schließen Klimes et al., dass eine frühe Herstellung der Fontan-Zirkulation die kardiale Funktion und sportliche Kapazität erhalten kann[56].

In den letzten Jahrzehnten verbesserten sich zum einen die frühe postoperative Überlebensrate und außerdem mittelfristige und auch langfristige Gesamtergebnisse durch chirurgische Innovationen wie dem lateralen Tunnel, extrakardialen Modifikationen und der Fenestration sowie technologischen Fortschritten vor allem in der Intensivmedizin und der Pädiatrischen Kardiologie. Trotz all dieser Fortschritte bleibt eine signifikante Morbidität bestehen. Eine Rolle spielt zum einen die myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion. Außerdem die systemischen arteriellen und venösen hämodynamischen Abnormalitäten, die verminderte Belastbarkeit, die Arrhythmien, die Eiweißverlust-Enteropathien, auch die Wachstumsretardierung, die Dilatationen der Basis der Neo-Aorta und die daraus folgernde Insuffizienz. Auch thromboembolische Komplikationen und kognitive Entwicklungsretardierung stellen Probleme im Langzeitverlauf bei Fontan-Patienten dar[37].

Eine 2015 veröffentlichte Studie, die 1052 Patienten nach Fontan-Operation einschloss, besagt, dass das Überleben nach Fontan-Operation zugenommen hat, während die chirurgischen Techniken sich verändert haben im Laufe der letzten 40 Jahre. Dennoch stellen die Eiweißverlust-Enteropathien, die Arrhythmien und die Reoperationen im Langzeitverlauf Probleme dar[57].

Eine 200 Patienten mit extrakardialen Conduiten einschließende Studie zum 10-Jahres-Verlauf zeigt, dass es in 17,6 % der Fälle zu Reoperationen kam. In 14,9 % der Fälle traten Arrhythmien auf, wobei Risikofaktoren hierfür das Heterotaxie-Syndrom, die Zeitdauer des Follow-up und das Alter bei Fontan-Operation waren. Thromboembolische Komplikationen traten in 7,1 % der Fälle

auf. 95,2 % der Patienten wurden als NYHA I eingestuft. Dies zeigt, dass insgesamt die Überlebensrate und der funktionelle Status zehn Jahre nach Fontan-Operation befriedigend sind, wobei es bei den Ergebnissen dieser Studie scheinbar keine Rolle spielte, ob eine Fenestration vorgelegen hatte oder nicht[58].

Eine 121 Patienten einschließende Studie zum 20-Jahres-Verlauf zeigt, dass es in 24 % der Fälle zu Reoperationen und in 66 % der Fälle zumindest zu Reinterventionen kam. Tachyarrhythmien tauchten bei 77 % auf, wobei Schrittmacherimplantationen bei 23 % der Fälle notwendig waren. Das Heterotaxiesyndrom und atrioventrikuläre Klappenanomalien stellten sich als Risikofaktoren für Tachyarrhythmien heraus. Die körperliche Entwicklung wurde nach vollendeter Fontan-Operation allmählich nachgeholt und das Gewicht normalisierte sich etwa 15 Jahre nach der Operation[59].

Eine 2009 publizierte Studie, die 256 Patienten nach Fontan-Operation einschloss, sagt, dass die Überlebensrate im Zehnjahresverlauf lediglich von 97 % auf 94 % absinkt, wobei die erste Zahl ein Jahr nach Operation erhoben wurde, die letztere Zahl 10 Jahre danach. Dies zeigt, dass die Überlebensrate sehr gut ist. Die Morbidität jedoch nimmt im Verlauf der postoperativen Jahre zu. Hier kam es nach einem Jahr lediglich in 4 % der Fälle zu einem oder mehreren der folgenden Probleme: Transplantation, Fontan-Revision, NYHA III-IV, Schrittmacher, Notwendigkeit antiarrhythmischer Medikation, Eiweißverlustsyndrom, Schlaganfall oder Thrombus. Nach 5 Jahren waren bereits 13 % der Patienten von einem oder mehreren der voran genannten Probleme betroffen. Diese Rate steigerte sich auf 36 % nach 10 Jahren. Morbiditätsprotektive Faktoren waren eine längere Aortenabklemmzeit, das Vorhandensein einer Fenestration sowie ein längerer Krankenhausaufenthalt. Während des zehnjährigen Follow-ups konnte kein Unterschied im Langzeitergebnis gefunden werden bezogen auf Vorhandensein von funktionell rechtem oder linkem Systemventrikel[60].

Driscoll fand, dass die frühe bis späte Überlebensrate bis zu 95 - 97 % betragen kann, wobei die Mortalität bei Patienten, die bereits vor der Operation Risikofaktoren aufzeigten, höher ist. Bei dieser Patientengruppe kann aber, laut Driscoll's Studie, eine Fenestration die Morbidität und Mortalität reduzieren[61].

Bei der schrittweisen cavopulmonalen Verbindung bis hin zur kompletten Kreislaufftrennung kommt es aufgrund von hämodynamischen Veränderungen und temporärer Leberdysfunktion zu Abnormalitäten die Koagulation betreffend[62].

Vor Komplettierung der Fontan-Operation zeigen die Patienten sowohl signifikant niedrigere Prokoagulations- wie auch Antikoagulationslevel, wobei es nach der Fontan-Operation zu einer signifikanten Erhöhung des Faktor VIII-Levels kommt, deren Ursache bisher ungeklärt bleibt[63].

Die intrakardiale Thrombusformation führt, bei Thrombusbildung im rechten Ventrikel im chronischen Verlauf zu einem Ventilations-/Perfusions-Missverhältnis oder einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes, welche beide schwerwiegende physiologische Erschwernisse nach sich ziehen können. Bei Thrombusbildung im linken Ventrikel kann es zu Schlaganfällen kommen[64].

Kotani et al. fanden aber erfreulicherweise, dass selbst bei Patienten mit beeinträchtigter ventrikulärer Funktion (EF < 50 %) im mittelfristigen Verlauf ein akzeptables klinisches Outcome zu verzeichnen ist[65].

Im Rahmen des erhöhten zentralvenösen Druckes kann es zu einem exzessiven Proteinverlust ins Darmlumen kommen, das sogenannte Eiweißverlustsyndrom oder auch Protein-Losing Enteropathie. Obwohl die genaue Pathogenese und Pathophysiologie bislang wenig verstanden bleibt, scheint die lymphatische Insuffizienz eine zentrale Rolle zu spielen[66].

## **2.8 Studiendesign**

Die Studie ist eine prospektive Querschnittsstudie. Bei allen Patienten wurden ein B-Mode-Ultraschall der Leber und Milz, mit Doppler- und Duplexultraschall der Leber sowie eine transiente Elastographie durchgeführt. Blutparameter wurden am gleichen Tag erhoben wie die Durchführung des Ultraschalls und der transienten Elastographie (für Einzelheiten/weitere Beschreibungen siehe Abschnitt "Patienten und Methoden" 3.2.3 Blutmarker). Bei allen Patienten wurde ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Alle Patienten wurden echokardiographisch untersucht, eingeschlossen der Dopplerbestimmung von Bluteinstrom und Blutausstrom des univentrikulären Herzens. Andere Gründe für

Lebererkrankungen (chronische Hepatitis B und C, Hämochromatosis, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Autoimmunleberkrankheiten) wurden serologisch bei allen Patienten ausgeschlossen. Die vorliegende Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Eltern gaben ihr Einverständnis für die Untersuchungen sowie die Blutentnahme, die im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung erfolgte.

Die Parameter, welche bei 26 im Nachhinein routinemäßig oder aufgrund aktueller Anlässe durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen, gewonnenen wurden, wurden ebenfalls in die Auswertungen mit aufgenommen. Hierbei interessierten vor allem die Druckverhältnisse.

In der vorliegenden Studie bestimmten wir mögliche fibrotische Veränderungen der Leber bei Patienten mit Fontan-Zirkulation mit Hilfe der Kombination von transientser Elastographie und biochemischen Serumfibrosemarkern.

Verschiedene kardiale Parameter wurden zum einen konventionell echokardiographisch, zum anderen mittels 2D-Strain-Methode erhoben und in Relation zur Leberfibrose gesetzt.

## **2.9 Fragestellungen**

- Führt die Fontan-Zirkulation mit verlangsamter venöser Blutdrainage aus der unteren Körperhälfte mittel- und langfristig zu einer Fibrose oder Zirrhose bei Patienten nach palliativer Operation durch die cavopulmonale Anastomose?
- Kann diese Leberbeeinträchtigung nicht-invasiv ausreichend beurteilt werden? Korrelieren biochemische Fibrosemarker wie FibroTest und ActiTest mit den mittels FibroScan, also sonographisch, gefundenen Fibrosewerten?
- Welche kardialen Funktionsparameter haben eine Aussagekraft bezüglich des Auftretens einer Leberfibrose?
- Hat die Art des Systemventrikels einen Einfluss auf die Entwicklung einer Leberfibrose?

## 3 Patienten und Methodik

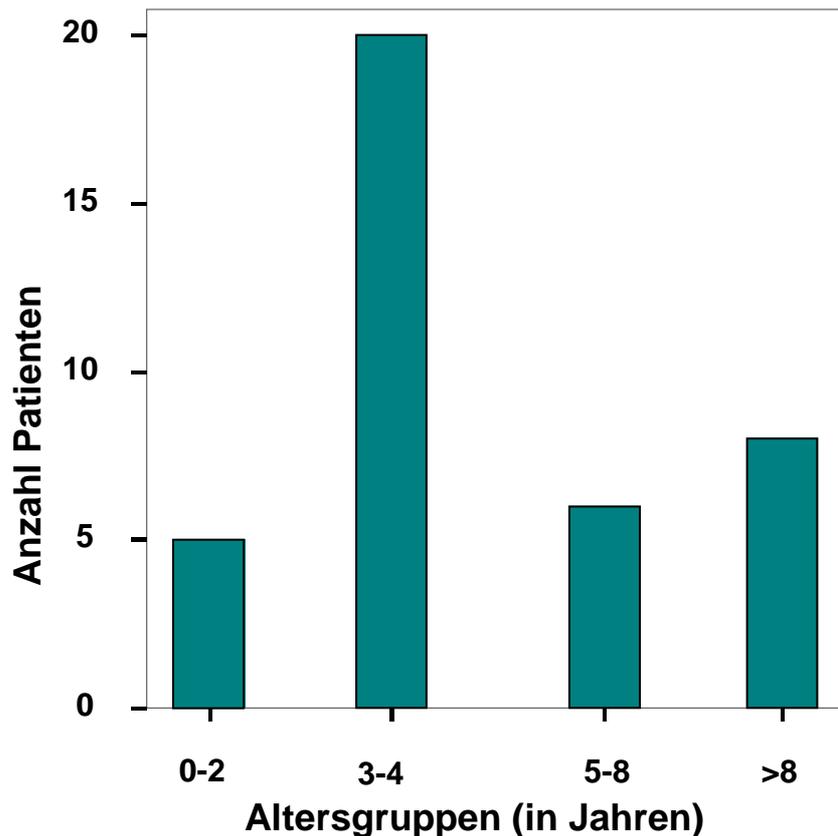
### 3.1 Patientenkollektiv

An dieser Studie nahmen 39 Patienten nach Fontan-Operation teil, die im Jahr 2006 in der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik des Saarlands in Homburg nachuntersucht wurden.

Die Patienten waren am Tag der Untersuchung zwischen 3 und 23 Jahre alt ( $11,8 \pm 5,6$  Jahre). Das Alter der Patienten bei Fontan-Operation lag zwischen 2 und 18 Jahren ( $6,2 \pm 3,9$  Jahre). Seit der Fontan-Operation waren 0,2 bis 13,9 Jahre vergangen ( $5,6 \pm 3,5$  Jahre). Die Körpergröße betrug zwischen 96 und 173 cm ( $138,7 \pm 24,4$  cm), das Körpergewicht lag zwischen 13,7 und 70,0 kg ( $35,5 \pm 15,7$  kg). Der Body-Mass-Index (BMI) in der gesamten Patientenpopulation variierte von 13 bis 26 kg/m<sup>2</sup> ( $17,4 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>). 20 Patienten waren männlich und 19 weiblich. Die Basisdaten der Patienten zeigt Tabelle 1. Die gruppierte Altersverteilung der Patienten kann der Abbildung 7 entnommen werden.

Charakteristika	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Spannweite
<b>Demographie (n = 39 Patienten)</b>			
Männlich	20		
Weiblich	19		
Alter (in Jahren)	$11,6 \pm 5,5$	11,0	3 - 23
Zeitintervall seit Fontan-Operation (in Monaten)	$67,9 \pm 41,3$	69,0	2 - 180
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$17,4 \pm 3,2$	16,5	13 - 26

**Tabelle 1:** Basisdaten der Patienten.



**Abbildung 7:** Altersverteilung.

### 3.1.1 Kardiale Diagnosen

Die zugrundeliegenden Diagnosen umfassen verschiedene komplexe Herzfehler (siehe Tabelle 2). 10 Kinder wurden mit einer Trikuspidalatresie geboren, davon eines mit einer Trikuspidalatresie Typ Ia mit Pulmonalatresie ohne Ventrikel-septumdefekt (VSD), sechs mit einer Trikuspidalatresie Typ Ib mit kleinem, sekundär spontan verschlossenem VSD mit Pulmonalstenose und zwei mit einer Trikuspidalatresie Typ Ic, das heißt großem VSD ohne Pulmonalstenose und eines mit einer Trikuspidalatresie Typ IIb, einer D-Transpositionsstellung der großen Arterien (D-TGA) mit VSD und Pulmonalstenose. 8 Kinder litten an einem Double inlet left ventricle (DILV), bei weiteren 8 wurde die Diagnose einer komplexen L-TGA-Form gestellt, 6 Kinder hatten ein Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) bzw. eine Mitralatresie, 5 einen Double outlet right ventricle (DORV) und 2 zeigten eine Pulmonalatresie. In vorliegendem Patientenkollektiv haben 25 Patienten ein funktionell linkes und 14 Patienten ein funktionell rechtes univentrikuläres Herz.

<b>Diagnose</b>	<b>n</b>	<b>Art des Systemventrikels</b>
Trikuspidalatresie Typ Ia	1	Linker
Trikuspidalatresie Typ Ib	6	Linker
Trikuspidalatresie Typ Ic	2	Linker
Trikuspidalatresie Typ IIb	1	Linker
Double inlet left ventricle	8	Linker
L-TGA	8	Linker (5) oder Rechter (3)
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	6	Rechter
Double outlet right ventricle	5	Rechter
Pulmonalatresie	2	Linker

**Tabelle 2:** Morphologische Diagnosen der Patienten mit univentrikulärem Herz und Fontan-Zirkulation.

Bei 31 Patienten ist bekannt, ob es sich bei der atrioventrikulären Klappe um eine Mitral- oder Trikuspidalklappe handelt oder ob beide AV-Klappen vorliegen. Davon besitzen 12 Patienten eine Mitral- und eine Trikuspidalklappe, beide funktionstüchtig, 10 Patienten besitzen lediglich eine Mitralklappe, 8 Patienten nur eine Trikuspidalklappe, ein Patient besitzt eine Mitralklappe und eine hypoplastische Trikuspidalklappe. Bei den restlichen 8 Patienten konnte die einzelne Klappe morphologisch nicht eindeutig zugeordnet werden.

Die untersuchten Kinder wurden allesamt den Stadien I-II nach der New York Heart Association (NYHA) zugeordnet.

33 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Sinusrhythmus auf, 4 einen Vorhofrhythmus, 1 einen AV-Rhythmus und 1 einen Wechsel zwischen Sinus- und AV-Rhythmus.

### **3.1.2 Fontan-Operation**

Zur endgültigen Fontan-Operation hatten 37 Patienten eine totale cavopulmonale Verbindung mit intraatrialem Tunnel und 2 Patienten mit extraatrialem Tunnel erhalten. Bei 35 Patienten war initial eine Fenestrierung von 4 - 5 mm Durchmesser angelegt worden, welche bei 25 Patienten während der Untersuchung echokardiographisch noch nachweisbar war. Bei den 10

übrigen Patienten war die Fenestrierung entweder operativ verschlossen worden (2 Fälle), hatte sich bereits bei Voruntersuchungen als spontan verschlossen gezeigt (3 Fälle) oder war nicht darstellbar (5 Fälle). Die Anzahl an großen Voroperationen und Reoperationen wie modifizierte Blalock-Taussig-Anastomose, pulmonalarteriell Banding, Norwood 1 und partielle cavopulmonale Anastomose variierte von 1 bis 7 (Mittelwert 3,38 +/- 1,17) bei jedem einzelnen Patienten.

### 3.1.3 Medikation

Einen Überblick über die Medikation gibt Tabelle 3.

Zielparameter	Medikament	n
Antikoagulation	Marcumar	36
	Aspirin	3
Wasserhaushalt	Furosemid	14
	Hydrochlorothiazid	1
Kardiale Funktion	Metildigoxin	9
	Enalapril	7
	Aldactone	3
	Betablocker	1
	Amiodaron	3
Pulmonale Perfusion	Sildenafil	3

**Tabelle 3:** Medikation.

## 3.2 Beurteilung der Leberfunktion und Fibrose

### 3.2.1 Konventionelle Leber-Ultraschalluntersuchung

Alle Patienten wurden mit B-Mode und Duplex-/Doppler-Ultraschall mittels eines 3,5-MHz-Transducers (Hitachi EUB-8500) in Rückenlage untersucht. Die Patienten waren alle nüchtern. Durch eine genaue sonographische Untersuchung der Leber wurden fokale Läsionen und Gefäßmalformationen in der Leber ausgeschlossen. Das Leberparenchym wurde auf Echogenität, Homogenität, auf die Oberflächenbeschaffenheit der Leberoberfläche,

Hypertrophie des Segmentes I und Zeichen portaler Hypertension untersucht. Die Milzlänge wurde gemessen und als absolute sowie relative Länge in Bezug auf die Normwerte für Gleichaltrige dokumentiert[67]. Zum Duplex-Scannen wurde das sample volume auf 2 – 6 mm, abhängig vom Durchmesser des untersuchten Gefäßes, eingestellt. Spektralanalysen wurden aufgezeichnet und zweimal wiederholt, um die Reproduzierbarkeit des Dopplersonographiespektrums zu bestätigen. Die Dopplersonographie der rechten Lebervene wurde per intercostaler Einstellung in einer 30 Grad Linksseitenlage des Patienten durchgeführt, wobei dieser den rechten Arm über den Kopf erhoben hielt. Der Durchmesser der rechten Lebervene wurde in dieser Position 2 - 3 cm distal des Zusammenflusses der Lebervenen gemessen. Das Dopplersonographiespektrum wurde, wenn möglich, in kurzen Atempausen von 5 Sekunden aufgezeichnet. Das Fließmuster wurde 2 – 3 cm distal des Zusammenflusses der Lebervenen gemessen. Bei jedem Patienten wurde die maximale und minimale (retrograde) Flussgeschwindigkeit (cm/s) gemessen. Der Durchmesser und das Fließmuster der Portalvene wurden auf der entsprechenden Lokalisation neben der rechten Lebervene gemessen. Das dopplersonographische Spektrum der Portalvene wurde, wenn möglich, während einer 5-sekündigen Atempause dokumentiert, um Einflüsse der Respiration und des intraabdominellen Drucks zu vermeiden. Die maximale ( $V_{max}$ ) und mittlere ( $V_{med}$ ) Geschwindigkeit (cm/s) wurde bei jedem Patient bestimmt.

### **3.2.2 Transiente Elastographie**

Der FibroScan<sup>®</sup> (Echosens, Frankreich) ist ein medizinisches Gerät, das auf transienter Elastographie basiert. Das Gerät ist ausgestattet mit einer Sonde, die einen Ultraschallwandler enthält, der auf die Achse eines Vibrators montiert ist. Eine vom Vibrator generierte Vibration induziert eine elastische Transversalwelle, die sich durch das Gewebe ausbreitet. Die Ausbreitung der Vibrationswelle wird von der gepulsten Ultraschallsonde verfolgt. Aus der gemessenen Veränderung in der Geschwindigkeit wird die Gewebesteifigkeit im Lebergewebe errechnet. Je härter das Gewebe, desto schneller breitet sich die Transversalwelle im Gewebe aus. Ergebnisse werden in Kilopascal

ausgedrückt[50, 68-70]. Die Untersuchung wurde bei allen Patienten am rechten Leberlappen durch einen intercostalen Spalt durchgeführt. Es wurde ein von großen Blutgefäßen freies Lebergebiet gewählt. Nachdem das Gebiet der Messung bestimmt wurde, drückte der Untersuchende den Startknopf der Sonde, um die Datenerhebung zu beginnen. Die Messtiefe betrug zwischen 25 und 65 mm. Bei jedem Patient wurden zehn Messungen durchgeführt. Die Erfolgsrate wurde von dem Gerät automatisch als der Quotient aus der Anzahl der erfolgreichen Bestimmungen zu der Anzahl der Bestimmungen insgesamt berechnet. Nur Ergebnisse der transienten Elastographie mit 10 validen Messungen und einer Erfolgsrate von mindestens 60 % wurden berücksichtigt. Dies sind Qualitätskriterien, die in früheren Studien evaluiert wurden. Der Mittelwert aller erfolgreichen Messungen wurde automatisch von dem Gerät als Repräsentant des Leber-Elastizität-Moduls errechnet. Die gesamte Untersuchung dauerte ungefähr 5 Minuten pro Patient. Da die Messsonde des FibroScan für Erwachsene entwickelt wurde und die Messung der Lebersteifigkeit zwischen 25 und 65 mm unter der Hautoberfläche standardisiert wurde, war eine Überbewertung der Werte der transienten Elastographie zu erwarten. Daher wurden die Rohdaten jeder Messung analysiert und die Lebersteifigkeit bei Kindern unter 7 Jahren zwischen 25 mm und 55 mm unter der Hautoberfläche neu kalkuliert. Dies wurde in Übereinstimmung mit einer früheren Studie an Kindern, bei der diese eine Leberbiopsie sowie eine transiente Elastographie erhielten, durchgeführt[51]. Das Staging der Leberfibrose wurde gemäß der Studie Foucher et al.[70] durchgeführt. In dieser Studie wurden Werte der transienten Elastographie im Vergleich zur Histologie analysiert, welche das semiquantitative histologische Staging-System METAVIR[71] benutzt: F0- keine Fibrose, F1- portale Fibrose ohne Septa (Bänder aus faserigem Gewebe, die den Blutfluss durch die Leber reduzieren), F2- portale Fibrose mit einigen Septa, F3- viele Septa ohne Zirrhose, F4- Zirrhose. Die optimalen Cut-off-Werte (Testtrennwerte) für transiente Elastographie in der Studie von Foucher et al. waren 7,2 kPa für  $F \geq 2$ ; 12,5 kPa für  $F \geq 3$  und 17,6 kPa für  $F = 4$ [50]. Diese Cut-off-Werte wurden in der vorliegenden Studie benutzt, um die Leberfibrose zu beurteilen.

### 3.2.3 Blutmarker

Folgende biochemische Marker wurden im gleichen Labor bestimmt: Aspartat-Aminotransferase (ASAT = GOT), Alanin-Aminotransferase (ALAT = GPT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Gesamtbilirubin, Laktatdehydrogenase, Alkalische Phosphatase, Albumin, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, C-reaktives Protein, INR, Prothrombinzeit, Faktor V, Antithrombin III, Immunglobulin G und M, Cholesteroll, Triglyzeride, Nüchtern-glukose,  $\alpha$ 2-Macroglobulin, Apolipoprotein A1 und Haptoglobin. Die enzymatische Aktivität wurde bei 37°C entsprechend der Internationalen Federation der klinisch-chemischen Standards gemessen. Das Labor befolgte die präanalytischen und analytischen Empfehlungen, die vorgeschrieben sind um die Ergebnisse der Fibrosemarker-Auswertung zu erlangen[72]. Der FibroTest<sup>®</sup> (Biopredictive, Paris, Frankreich), welcher verschiedene Serumproteine wie  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Haptoglobin, Gesamtbilirubin, Apoprotein A1, die Gamma-GT sowie das Alter und Geschlecht des Patienten berücksichtigt und der ActiTest<sup>®</sup> (Biopredictive, Paris, Frankreich), bei dem zusätzlich der nekroseinflammatorische Serummarker Alanin-Aminotransferase in die Berechnung eingeht, wurden auf der bioprognostischen Website ([www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com)) errechnet.

Die Sicherheitsalgorithmen auf der industriellen Website, die es erlaubten, Patienten mit Hochrisikoprofilen zu falsch positiven/negativen Ergebnissen auszuschließen, wurden berücksichtigt. Diese Formel wurde bei verschiedenen Lebererkrankungen für die Diagnostik von Leberfibrose evaluiert und ist zur Zeit der Auswertung der bestevaluierte nicht-invasive Serum-Fibrosemarker-Algorithmus und kommerziell weltweit erhältlich[72, 73]. In Studien, die diese nicht-invasiven Serummarker mit der Referenzmethode Leberbiopsie verglichen, zeigte der FibroTest eine gute diagnostische Exaktheit für die Beurteilung der Leberfibrose, während der ActiTest als ein nützliches Hilfsmittel zur Beurteilung der nekrotisch-entzündlichen Aktivität in der Leber beurteilt wurde[74].

### **3.3 Beurteilung der kardialen Funktion**

#### **3.3.1 Konventionelle Echokardiographie**

Die Echokardiographie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern gehört neben Elektrokardiogramm (EKG), Spiroergometrie und Magnetresonanztomographie zu den klinischen Standardmethoden der Routinediagnostik. Sie hat die bildgebende Diagnostik angeborener Herzfehler wesentlich erleichtert und verbessert.

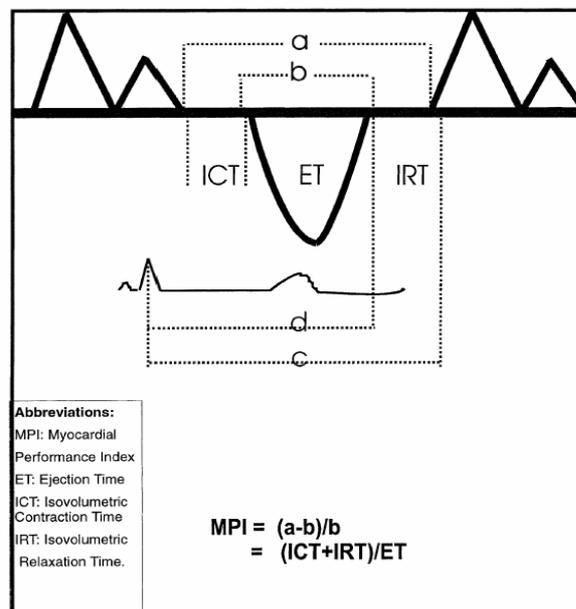
Alle Patienten wurden im Rahmen der klinischen Untersuchung mit einer 2,5 MHz, 3.5 MHz oder 5 MHz Ultraschallsonde an einem Vingmed Ultraschall System (GE-Vivid 7, Norwegen) untersucht. Während der gesamten echokardiographischen Untersuchung wurde bei jedem Patienten ein EKG abgeleitet. Zur Routinediagnostik gehören neben den M-Mode und B-Bild Aufnahmen gepulste Dopplerprofile des Lungenveneneinstroms in das gemeinsame Atrium, des Einflussmusters über die atrioventrikuläre Klappe und des Ausstroms über die Aortenklappe. Die Einflussprofile über den atrioventrikulären Klappen wurden im apikalen Vierkammerblick mit dem Doppler sample volume auf der Klappenebene aufgezeichnet. In Fällen mit doppelter Einflussmorphologie (beim Einstrom über beide AV-Klappen) wurde der linksseitig gelegene ventrikuläre Einstrom gemessen. Der maximale frühdiastolische Einstrom über die AV-Klappe (E-Welle), der spätdiastolische Einstrom (A-Welle) und die E/A -Ratio wurden über fünf Herzzyklen gemessen.

Bei der Patientengruppe wurde darauf geachtet, dass der Systemventrikel sowie der -meist vorhandene- hypoplastische Ventrikel komplett aufgenommen wurden. Aus mehreren vollständig aufgenommenen Herzzyklen wurde derjenige Loop ausgewählt, der die Bewegung am besten wiedergibt.

Zur Erfassung weiterer echokardiographischer Standardparameter wurden folgende Aufnahmen gemacht: Standard Vierkammerblick im 2D B-Mode-Bild, kurze Achse im 2D B-Mode-Bild, lange Achse im 2D B-Mode-Bild.

### 3.3.1.1 Tei-Index oder Myocardial Performance Index

Der Tei-Index ermöglicht eine Aussage über die globale myokardiale Funktion des Systemventrikels. Zur Berechnung des Tei-Index, auch Myocardial Performance Index (MPI) genannt, wurde gemäß Abbildung 8 der a-Wert (Zeitintervall zwischen dem Schließen und dem erneuten Öffnen der AV-Klappe) und der b-Wert (Zeitintervall zwischen Aortenklappenöffnung und -schluss, Ejektionszeit) gemessen. Der Tei-Index wurde nach der Formel  $\text{Tei-Index} = (a-b)/b$  berechnet[75]. Der Normwert liegt unter 0,49.



**Abbildung 8:** Illustration des Myocardial Performance Index (MPI). modifiziert nach Tei[75]

### 3.3.1.2 Vorhoffunktionsbestimmung

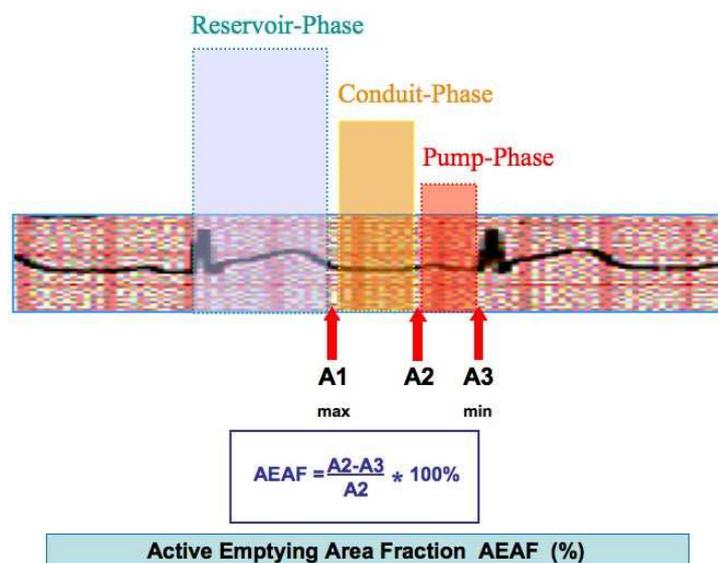
Zur Bestimmung der aktiven Vorhoffunktion wurde im Vierkammerblick die Vorhoffläche zu drei verschiedenen Zeitpunkten bestimmt:

- A1 - frühdiastolische maximale Fläche am Ende der Reservoir-Phase
- A2 - zu Beginn der durch die P-Welle bezeichneten atrialen Kontraktion am Ende der Conduit-Phase
- A3 - minimale Fläche am Schluss der durch das Ende des PQ-Intervalls gekennzeichneten atrialen Pump-Phase

Es wurde die Fläche des gemeinsamen Vorhofs entlang des Endokards unter Ausschluss des Fontantunnels (TCPC Baffle) gemessen.

Zur Einschätzung der planimetrisch messbaren Vorhoffunktion wurde sich auf die atriale aktive Ejektionsfraktion beschränkt. Diese dient als Maß für die globale Vorhoffunktion und wurde nach folgender Formel berechnet[76]:

$$AEAF = \frac{A2 - A3}{A2} \cdot 100\%$$



**Abbildung 9:** Die Vorhoffunktion entsprechend den unterschiedlichen Phasen eines Herzzyklus.

### 3.3.1.3 Systemventrikuläre Fläche und Ejektionsfraktion

Planimetrisch wurde die enddiastolische und endsystolische Fläche des morphologischen Systemventrikels bestimmt. Daraus konnte mit der Simpson-Formel die Ejektionsfraktion der Kammern bestimmt werden:

$$EF(\%) = EDV - \frac{ESV}{EDV} \cdot 100$$

### 3.3.2 2D-Strain, Speckle Tracking

Mittels Speckle Tracking (‚Pixel-Tracking‘) wird winkelunabhängig eine zweidimensionale Geschwindigkeits- und Verformungsmessung erreicht. Als Vorläufermethode dient die Gewebedopplertechnik, durch die erstmalig quantitativ und damit objektiv Geschwindigkeiten und Verformungen in Echtzeit am Myokard gemessen werden konnten[77]. Beim Speckle Tracking werden durch eine Analyse der Myokardbewegungen aus dem Graustufenbild durch das Verfolgen von Mustern in der Myokardtextur (Speckle Tracking) Bewegungs- und Verformungsparameter in beliebiger Richtung innerhalb der Bildebene einer Myokardregion berechnet[78]. Im Rahmen dieser zweidimensionalen Geschwindigkeits- und Verformungsmessung erkennt das Programm Bildpunkte, die Bild für Bild verfolgt werden. Mittels automatischer Nachbearbeitung gelingt die Verfolgung von charakteristischen Mustern des Herzmuskelgewebes (zu vergleichen mit einem Sternenhimmel im Verlauf einer Nacht). Aus dem zurückgelegten Weg wird ein Geschwindigkeitsvektor bestimmt. Dieser dient als Grundlage für die Berechnung von Strain (Verformung) und Strainrate (Verformungsrate) als Deformierungsparameter. Für das optimale Tracking sollte die Bildrate bei guter Bildqualität zwischen 40 und 70 Bildern pro Sekunde liegen, bei schlechterer Qualität ein wenig höher. Bei niedrigerer Bildrate verändern die Punkte ihre Position von Bild zu Bild zu stark, was zu einer schlechteren Analyse führt[79].

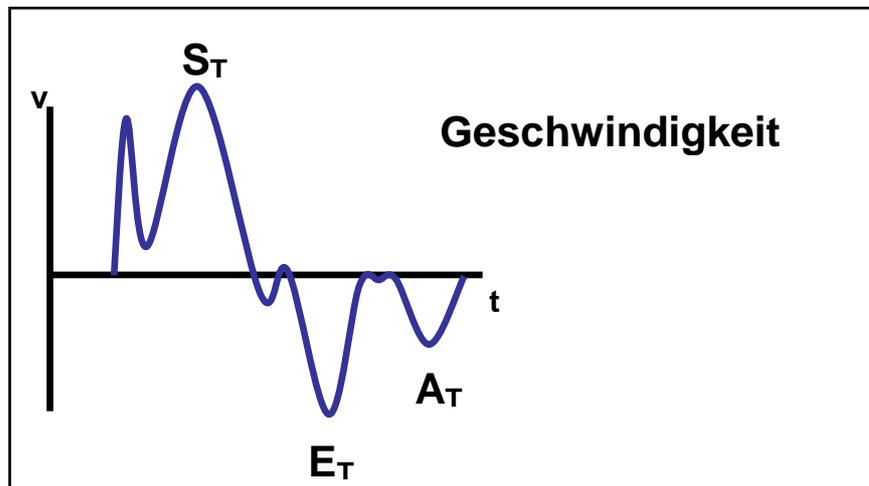
Die Analyse erfolgte mit der Auswertungssoftware EchoPac BT 2.0.6 (GE).

Gemessen wurden die Deformation eines Objektes (Strain), die Deformation pro Zeiteinheit (Strainrate), systolische und diastolische Myokardwandgeschwindigkeiten (Velocity), die zurückgelegten Wege der Myokardanteile (Displacement) sowie das Zeitintervall bis zum jeweiligen Maximum (Time to Peak).

#### Velocity

Die Geschwindigkeit einer Herzmuskelregion gegenüber dem Schallkopf wird in cm/s gemessen. Diese ist im Wesentlichen Folge der Herzmuskelkontraktion, die während der Systole zu einer Bewegung der Herzbasis gegenüber dem relativ fixen Apex führt. Daher sind longitudinale Myokardgeschwindigkeiten

apikal niedrig und basal am höchsten. Jedoch gehen in die Messung auch die Gesamtbewegung des Herzens z.B. durch Atmung und auch Kontraktionen benachbarter Myokardsegmente (,tethering') mit ein[78]. Positive Werte → Bewegung auf den Schallkopf zu; negative Werte → Bewegung vom Schallkopf weg.



**Abbildung 10:** Die Geschwindigkeitskurve / Velocity des Myokards während eines Herzzyklus.

### Displacement

Das Integral des Geschwindigkeitsprofils gibt Aufschluss über die Bewegung (den Versatz) des Myokards in mm gegenüber dem Schallkopf. Die Bewegungsmessung kann wie die Geschwindigkeitsmessung auch durch regionale oder globale Einflüsse verfälscht werden und spiegelt daher nicht ausschließlich die regionale Myokardfunktion wider[78].

### Strain / Verformung

Das zeitliche Integral der Verformungsrate ist die Myokardverformung. Diese beschreibt die regionale Myokardverkürzung und -verlängerung relativ zu einer Ausgangslänge und wird in Prozent angegeben[78]. Strain ist definiert als Grad der Deformierung eines Objektes bezüglich seiner ursprünglichen Größe.

Linearer Strain wird definiert durch die ‚Lagrangian-Formel‘.

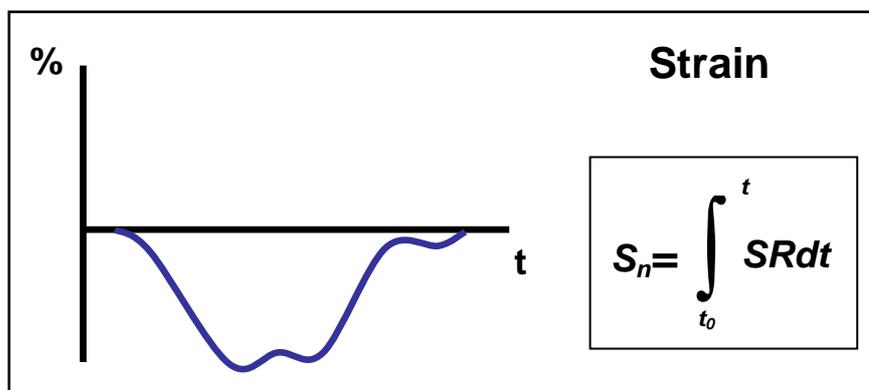


$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0} \quad \text{Stoylen}$$

$\varepsilon$  = Strain  
 $L_0$  = Ausgangslänge  
 $L$  = Länge zum Zeitpunkt der Bestimmung

**Abbildung 11:** Kalkulation der longitudinalen Deformation (Strain) nach Stoylen. Während der Systole kommt es zu einer Verkürzung der Muskelfasern  $\Delta L$ . Diese Veränderung bezogen auf die ursprüngliche Myokardlänge ( $L_0$ ) entspricht der Deformation in Prozent.

Strainwerte werden in Prozent angegeben. Longitudinaler Strain ist die Längenveränderung der Herzachse bei Ausdehnung bzw. Kompression. Transversaler Strain ist die Änderung der Wanddicke. Strainwerte sind positiv, wenn es zu einer myokardialen Ausdehnung kommt. Strainwerte sind negativ, wenn es zu einer myokardialen Kompression kommt.



**Abbildung 12:** Das Myokardverformungs-Diagramm in Prozent über die Zeit t (ein Herzzyklus).

Der Globale Strain berücksichtigt auch Strainmaxima, die erst nach Aortenklappenschluss erreicht werden, also der Spitzenwert des Stramins während eines gesamten Herzzykluses. Goo-Yeong Cho et al. fanden heraus, dass der Globale Strain eine starke Vorhersagekraft für kardiale Ereignisse besitze und bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz gar ein besserer Vorhersageparameter als die Ejektionsfraktion zu sein scheint[80].

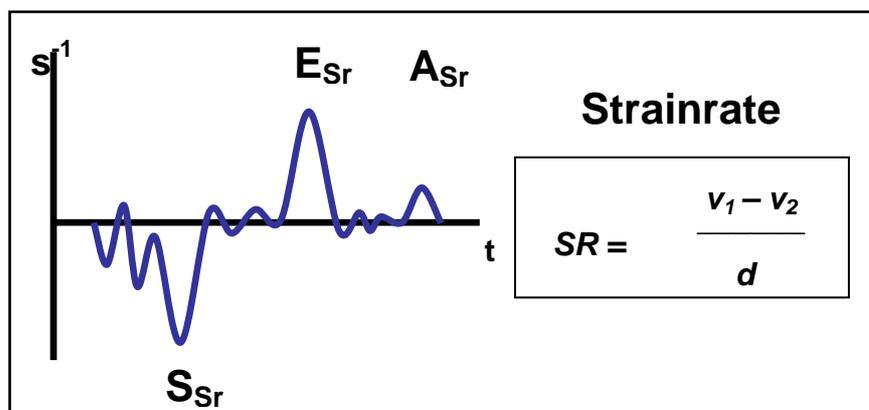
### Strainrate

Die Bestimmung dieser Parameter erlaubt eine Beurteilung der regionalen und globalen myokardialen Funktion.

Das Ende der 90er Jahre aufgekommene Konzept des ‚Strainrate imaging‘ überwindet das Problem der Verfälschung durch überlagernde Bewegungen[81]. Durch Differenzbildung zwischen benachbarten Geschwindigkeitsmessungen können äußere Einflüsse weitgehend eliminiert werden. Hierdurch wird die tatsächliche regionale Funktion abgebildet. Der regional gemessene Geschwindigkeitsgradient ist analytisch gesehen identisch zur regionalen Myokardverformungsrate (‚Strainrate‘). Die Strainrate ist die Deformationsrate pro Zeiteinheit, also die zeitliche Veränderung, mit der die Deformation stattfindet. Sie ist äquivalent zur Verkürzungsgeschwindigkeit pro Faserlänge und wird in 1/s angegeben[78].

Man kann Strainrate folgendermaßen ausdrücken:

$$\dot{E} = v_2 - v_1 / L_1$$

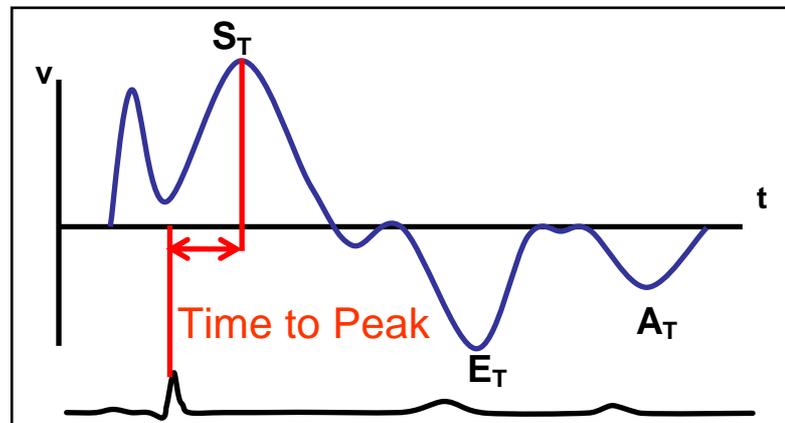


**Abbildung 13:** Die Deformationsraten (Strainrate) pro Zeiteinheit über einen Herzzyklus während der Systole ( $S_{sr}$ ) zu Frühdiaastole ( $E_{sr}$ ) und Spätdiaastole ( $A_{sr}$ ).

Die Parameter  $v_1$  und  $v_2$  sind die Geschwindigkeiten an den Endpunkten einer Strecke und  $L_1$  die Länge dieser Strecke. Bei myokardialer Ausdehnung sind die Strainwerte positiv. Bei myokardialer Kompression sind die Strainwerte negativ.

### Time to Peak

Die Time to Peak (TTP) ist die Zeit, gemessen von der Spitze des QRS-Komplexes bis zum jeweiligen Maximum des Strain, der Strainrate, der Velocity oder des Displacement.



**Abbildung 14:** Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm einer Myokardwand über einen Herzzyklus. Während der Systole kommt es zu einer Exkursion der Myokardwand Richtung Apex ( $S_T$ ) und während der Diastole kommt es zu einer früh- ( $E_T$ ) und spätdiastolischen ( $A_T$ ) Wandexkursion basalwärts.

### **3.3.3 Handhabung der 2D-Strain-Auswertung**

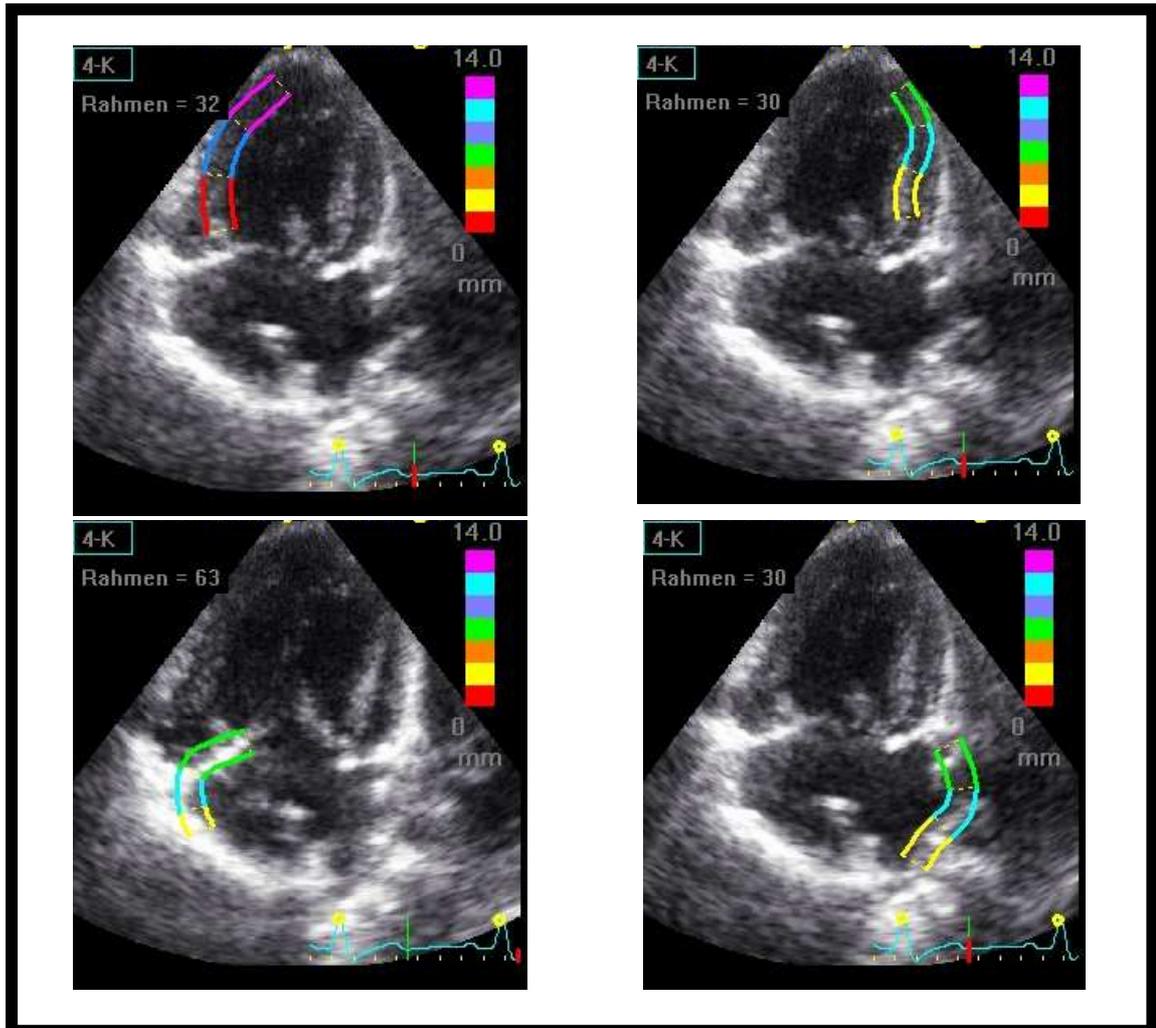
Im apikalen Vier-Kammer-Blick wurden ROI's (regions of interest) an beiden Wänden des Systemventrikels und des Atriums platziert. Das Tracking dieser ROI's erfolgte semiautomatisch. Dabei wurde darauf geachtet, dass die ROI's weder über dem Lumen noch über dem Perikard gezogen wurden, sondern direkt im Myokard liegen. Dabei legt man in jede Kammer- bzw. Vorhofswand eine ROI, die die Myokardbewegung korrekt mitverfolgt.

Nun wertet EchoPac die Myokardbewegung selbständig aus und schlägt dem Bediener die errechneten Peaks in Graphik- sowie in Tabellenform ausgegeben vor. Dieser kontrolliert die einzelnen Peaks auf ihre korrekte Lage und die genauen Werte in der Tabelle. Gegebenenfalls müssen diese verbessert

werden bzw. die ROI noch einmal gelegt, also der Herzzyklus neu getrackt/verfolgt werden.

Bei der Time-to-Peak-Messung wurde darauf geachtet, dass die TTP-Messung jeweils an der Spitze des QRS-Komplexes begann, da diese bei jedem EKG gut auszumachen war.

Beispiel der ROI-Platzierung in den verschiedenen Myokardwänden:



**Abbildung 15:** 2D-Strain Messung an den zwei Seiten des Systemventrikels und des Atriums bei einem Patienten.

### 3.3.4 EKG

Bei allen Patienten und Probanden wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben. PQ-, QRS- und QT-Zeit wurden ausgemessen und es wurde geprüft, ob ein Sinusrhythmus bestand.

### **3.3.5 NT-proBNP**

NT-proBNP wurde bei 29 Patienten im gleichen Labor mit dem Cobas II proBNP-Assay auf einem Elecsys Analysiergerät (Fa. Roche Diagnostics) bestimmt.

Das ‚brain natriuretic peptide‘ (BNP), ein Marker für myokardiale Wandspannung und Herzinsuffizienz, ist an der Salz- und Wasserhomöostase und an der Regulation des Blutdrucks beteiligt. Es wird bei Volumenbelastung von den Myokardzellen infolge des Dehnungsreizes in die Blutbahn ausgeschüttet. BNP kommt vorrangig im Ventrikel vor und ist daher ein Marker für den Zustand des Myokards[82]. Nach zellulärer Freisetzung von proBNP wird dieses in aktives BNP und in sein N-terminales Fragment (NT-proBNP) gespalten. Letzteres ist am Rezeptor für BNP nicht wirksam, kommt aber in wesentlich höherer Konzentration im Serum/Plasma vor und besitzt eine wesentlich längere Plasmahalbwertszeit und kann daher mit großer Genauigkeit gemessen werden. Die Höhe des Spiegels korreliert mit dem Verlauf und dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz[83, 84], eine Zuordnung zum NYHA-Stadium ist jedoch mittels alleiniger Bestimmung von NT-proBNP nicht möglich. NT-proBNP-Spiegel weisen geschlechterspezifische und stark altersabhängige Unterschiede auf[85]. Der Normwert bei Personen über 45 Jahren liegt bei < 40 pg/ml. Eine Doktorandin aus unserer Arbeitsgruppe hat 2011 altersabhängige Normwerte für Kinder im Rahmen ihrer Dissertation erstellt. Hier wiesen Kinder vom 2. - 4. Lebensjahr einen mittleren NT-proBNP-Wert von 139 pg/ml mit einer Standardabweichung von  $\pm 142$  auf; Kinder vom 5. - 10. Lebensjahr einen Mittelwert von 75 pg/ml, SD  $\pm 48$ ; Kinder vom 11. - 13. Lebensjahr einen Mittelwert von 52 pg/ml, SD  $\pm 42$  und vom 14. - 18. Lebensjahr einen Mittelwert von 53 pg/ml, SD  $\pm 50$  auf[86].

### **3.3.6 Herzkatheter**

Im Rahmen der klinischen Versorgung bzw. Kontrolle wurde bei 26 der 39 Patienten während der Zeitperiode vom 25.07.2006 bis 30.09.2008 eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die hämodynamischen Parameter, vor allem die Druckverhältnisse im Fontan-Kreislauf, wurden mit den gemessenen Fibroseparametern in der Leber korreliert.

### 3.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS (Version 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Bei der initialen Auswertung der Daten unterstützten mich Herr PD Dr. med. Stefan Gräber und Herr Jakob Schöpe vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik an der Universität des Saarlandes. Zunächst wurde eine deskriptive Analyse aller Daten vorgenommen. Klinische, echokardiographische und Laborcharakteristika der Patienten wurden angeführt als Minimum, Maximum und Mittelwert  $\pm$  SD (Standardabweichung) und bei einigen Berechnungen zusätzlich als Median. Alle Tests waren zweiseitig und ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet. Die bivariaten Korrelationen wurden je nach vorheriger Einordnung in ordinale oder kardinale Daten mittels des nicht-parametrischen Spearman-Rangkoeffizienten oder dem Pearson-Korrelationskoeffizienten untersucht.

Mithilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test wurde untersucht ob sich die Gruppe mit univentrikulärem Herzen vom Linkstyp von der mit univentrikulärem Herzen vom Rechtstyp unterscheidet hinsichtlich der Leberfibrose. Die Ergebnisse wurden dargestellt als Median- und 25ste bis 75ste Perzentilen-Werte (Boxplot).

Der Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall seit Fontan-Operation und dem Fibrosegrad gemäß der Messung mit transienter Elastographie und anhand der biochemischen Evaluation mit dem ActiTest sind ebenfalls dargestellt als Median- und 25ste bis 75ste Perzentilen-Werte (Boxplot). Die Relation zwischen dem Zeitintervall seit Fontan-Operation und dem Fibrorestaging nach Fibrosemarkern wurde in einem Rangdiagramm dargestellt. Die Korrelationen zwischen dem Fibrosegrad nach transienter Elastographie und systolischen und diastolischen echokardiographischen Parametern wurden als einfache Streudiagramme dargestellt.

## 4 Ergebnisse

### Demographische Parameter

Insgesamt 39 Patienten nach Fontan-Operation, die im Laufe des Jahres 2006 zur Nachkontrolle in die Klinik für Pädiatrische Kardiologie an der Universität des Saarlandes kamen, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Basisdaten der Patienten zeigt Tabelle 1 (siehe 3.1 Patientenkollektiv).

### 4.1 Hepatische Parameter

#### 4.1.1 Biochemische Parameter

Die biochemischen Daten der Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Biochemische Parameter	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Spannweite
Alanin-Aminotransferase (U/l)	28,9 $\pm$ 12,7	27,0	9 - 69
Alanin-Aminotransferase (x ULN)	0,90 $\pm$ 0,46	0,88	0,3 – 2,16
Aspartat-Aminotransferase (U/l)	46,9 $\pm$ 14,0	44,0	21 - 76
Aspartat-Aminotransferase (x ULN)	1,09 $\pm$ 0,45	1,10	0,3 – 1,8
Gamma-Glutamyltransferase (U/l)	57,8 $\pm$ 34,3	47,5	16 - 144
Gamma-Glutamyltransferase (x ULN)	1,97 $\pm$ 1,55	1,64	0,2 – 7,11
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,98 $\pm$ 0,64	0,90	0,1 – 2,5
Lactatdehydrogenase (x ULN)	1,06 $\pm$ 0,43	1,06	0,3 – 2,0
Alkalische Phosphatase (x ULN)	0,74 $\pm$ 0,38	0,75	0,3 – 2,2
Albumin (g/l)	46,1 $\pm$ 4,5	47,0	34 – 52
Hämoglobin (g/dl)	15,4 $\pm$ 1,6	15,7	12,4 – 19,6
Leukozyten Anzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ )	7,7 $\pm$ 2,9	6,65	3,3 – 14,7
Thrombozyten Anzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ )	260,3 $\pm$ 100,0	248,5	120 – 514
C-reaktives Protein (mg/l)	4,5 $\pm$ 6,3	1,5	0,6 – 30,8
INR	1,97 $\pm$ 0,6	1,91	1,11 – 4,6
PTT (Prothrombinzeit) (s)	36,0 $\pm$ 4,9	36,0	28 – 49
Faktor V (%)	69,6 $\pm$ 14,8	72,0	45 – 98
Antithrombin III (%)	103,8 $\pm$ 10,6	103,0	84 - 124

Biochemische Parameter	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Spannweite
Immunglobulin G (mg/dl)	1024 $\pm$ 217	1035	543 – 1580
Immunglobulin M (mg/dl)	94,1 $\pm$ 33,6	89,5	41 – 168
Glukose (mmol/l)	3,5 $\pm$ 1,4	3,8	1,0 – 5,72
Triglyzeride (mmol/l)	0,74 $\pm$ 0,47	0,62	0,2 – 2,75
Cholesterol (mmol/l)	3,25 $\pm$ 0,99	3,33	2,0 – 6,08

**Tabelle 4:** Biochemische Parameter der Patienten (ULN = Upper limit of Normal)

#### 4.1.2 Leberfibrosestadien mit FibroScan und FibroTest

Bei allen Kindern konnte eine erfolgreiche Leberdichtemessung mittels transientser Elastographie durchgeführt werden. Signifikante Zeichen einer Leberfibrose zeigten sich laut der Elastographiemethode bei 36 von 39 Kindern und bei 28 von 39 Kindern gemäß der gemessenen biochemischen Fibrosemarker. Der prozentuale Anteil der Patienten, die nach Metavir mittels transientser Elastographie und dem Fibrosemarkerscore den einzelnen Fibrosestadien zugeordnet wurden, ist in Tabelle 5 gezeigt. Die Lebersteifigkeit, die mit der transienten Elastographie gemessen wurde, korrelierte sowohl signifikant mit den biochemischen Fibrosemarkern ( $R = 0,344$ ;  $p < 0,05$ ) als auch mit den nekrose-inflammatorischen Serummarkern ( $R = 0,480$ ;  $p < 0,05$ ).

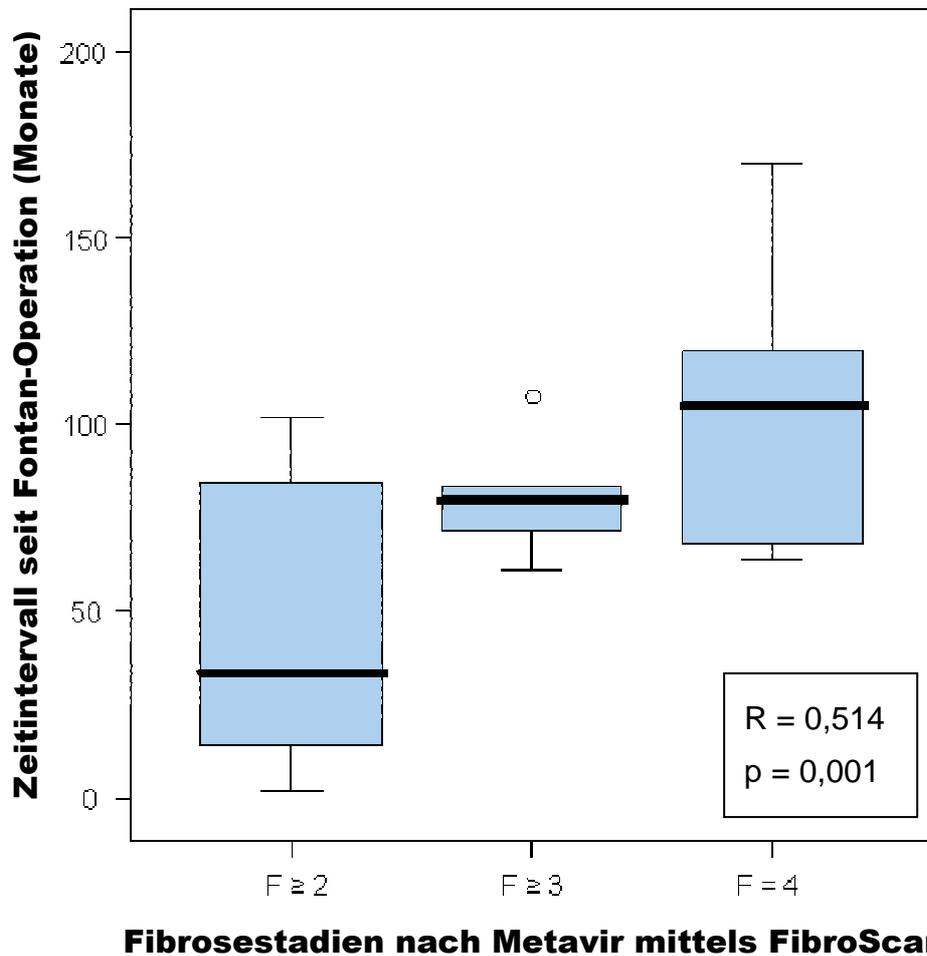
Methode	F 0/1	F 1 - 2	F 2	F 3	F 3 - 4	F 4	Mittelwert $\pm$ SD	Median
FibroScan	13%	---	26%	20%	---	41%	2,9 $\pm$ 1,0	3,0
FibroTest	32%	35%	6%	21%	3%	3%	1,7 $\pm$ 1,0	1,5
p-Wert < 0,001 für alle Werte, SD = Standardabweichung								

**Tabelle 5:** Leberfibrosestadien mit FibroScan und FibroTest.

### 4.1.3 Faktoren, welche die Leberdichte, die Fibrose und die nekrotisch-inflammatorische Aktivität bei Patienten nach Fontan-Operation beeinflussen

#### 4.1.3.1 FibroScan und Korrelationen

Die Lebersteifigkeit, gemessen mittels transientser Elastographie, korrelierte signifikant mit dem Alter der Patienten ( $R = 0,439$ ;  $p < 0,05$ ) und dem Zeitintervall seit Fontan-Operation ( $R = 0,514$ ;  $p = 0,001$ ) (siehe Abbildung 16).

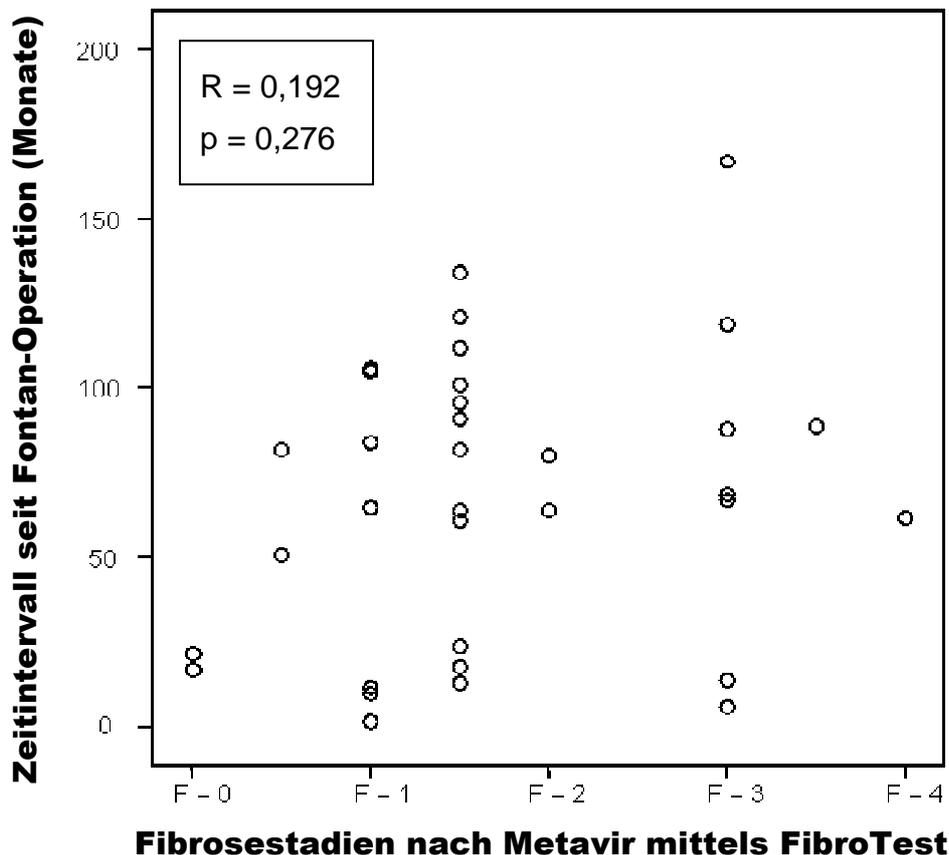


**Abbildung 16:** Boxplots des Zeitintervalls seit Fontan-Operation für jedes Fibrosestadium nach Metavir mittels transientser Elastographie. Die Spitze und der Boden der Boxen repräsentieren das erste bzw. das vierte Quartal. Die Länge der Boxen repräsentiert den Interquartilbereich, indem sich 50 % der Werte befinden. Die dicke Linie durch die Mitte einer jeden Box repräsentiert den Median. Der Fehlerbalken markiert die minimalen und maximalen Werte (Abgrenzung).  $n = 39$ .

Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit gemessen mit transienter Elastographie und den Laborwerten Alanin-Aminotransferase ( $R = 0,411$ ;  $p < 0,05$ ), und eine negative Korrelation mit dem Faktor V ( $R = 0,429$ ;  $p < 0,05$ ) festgestellt.

Eine Beziehung zwischen der Leberfibrose gemessen mit transienter Elastographie und echokardiographischen Parametern wurde für den Quotient aus inspiratorischem und expiratorischem Durchmesser der V. cava inferior gefunden ( $R = 0,456$ ;  $p = 0,05$ ) und für den E/A Quotient der atrioventrikulären systemischen Klappe ( $R = 0,372$ ;  $p < 0,05$ ).

#### 4.1.3.2 FibroTest und Korrelationen



**Abbildung 17:** Abgrenzungsdigramm des Zeitintervalls seit Fontan-Operation für jedes mittels Serumfibrosemarker bestimmte Fibrosestadium nach Metavir.  $n = 39$ .

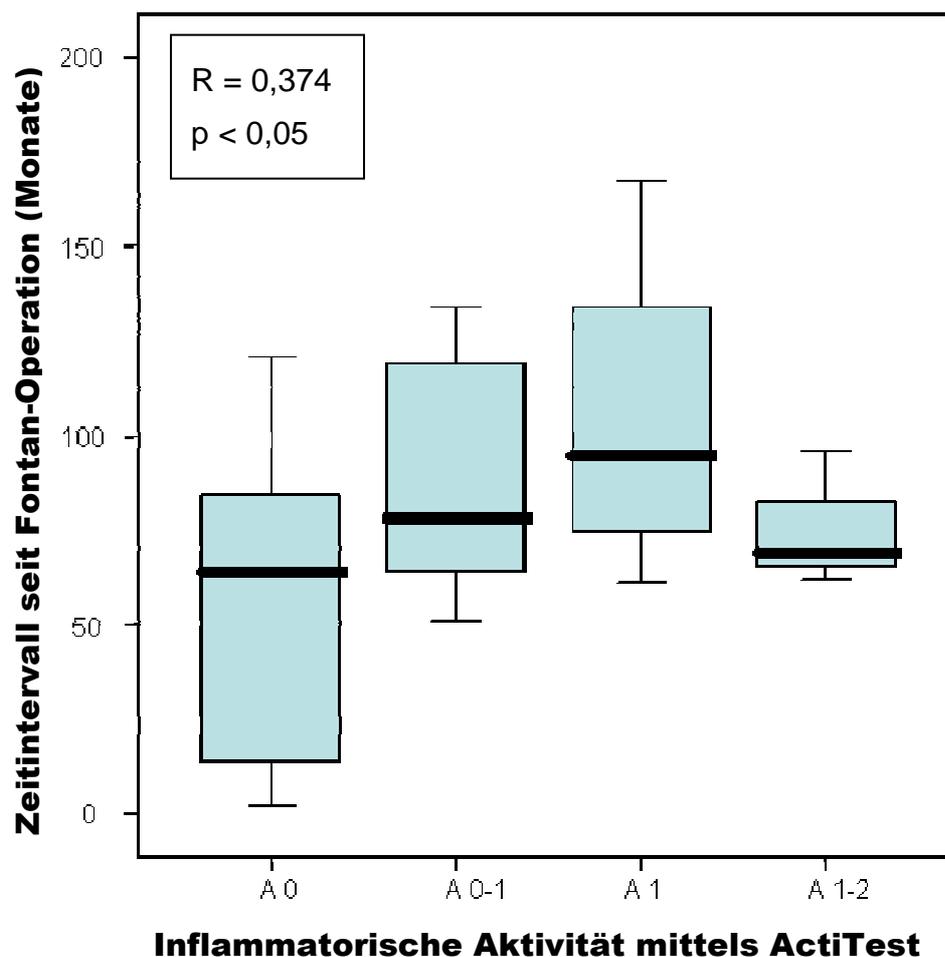
Der Serumfibrosemarker (FibroTest) korrelierte jeweils signifikant mit dem Alter des Patienten ( $R = 0,453$ ;  $p < 0,01$ ) am Zeitpunkt der Untersuchung, dem Alter

des Patienten am Zeitpunkt der Fontan-Operation ( $R = 0,374$ ;  $p < 0,05$ ), den nekroseentzündlichen Serummarkern (ActiTest) ( $R = 0,547$ ;  $p = 0,001$ ) und der transienten Elastographie ( $R = 0,344$ ;  $p < 0,05$ ).

Es wurde zwar keine signifikante Korrelation zwischen dem biochemischen Fibroestaging mittels Serumfibrosemarker und dem Zeitintervall seit Fontan-Operation ( $R = 0,192$ ,  $p = 0,276$ ) gefunden. Jedoch kann in der vorliegenden Abbildung 17 eine Grundbewegung zu ansteigenden FibroTest-Werten bei längeren Zeitintervallen seit Fontan-Operation gesehen werden.

#### 4.1.3.3 ActiTest und Korrelationen

Der nekrose-entzündliche Marker ActiTest korrelierte signifikant mit dem Zeitintervall seit Fontan-Operation ( $R = 0,374$ ;  $p < 0,05$ ) (siehe Abbildung 18) und dem Alter des Patienten am Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung ( $R = 0,359$ ;  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 18:** Boxplots des Zeitintervalls seit Fontan-Operation für jedes Stadium der nekrotisch-entzündlichen Aktivität gemessen mittels ActiTest.  $n = 39$ .

23 Patienten hatten ActiTest A0 (keine nekrotisch-entzündliche Aktivität), 7 Patienten hatten A0-1, 5 Patienten A1 und 4 Patienten A1-2; kein Patient hatte eine schwere nekrotisch-entzündliche Aktivität (A2-A4).

Eine zunehmende inflammatorische Aktivität zeigt sich mit zunehmend länger werdendem Zeitintervall seit Fontan-Operation.

Die Abnahme am Punkt des höchsten gemessenen Aktivitätsgrades könnte mit der kleinen Anzahl von Patienten in dieser Gruppe zusammenhängen.

Des Weiteren korrelierte der Serummarker der nekrotisch-entzündlichen Aktivität in der Leber signifikant mit den Werten der transienten Elastographie ( $R = 0,480$ ;  $p < 0,05$ ) und dem retrograden (positiven) Fluss in der rechten Lebervene ( $R = 0,347$ ;  $p < 0,05$ ).

#### 4.1.3.4 Zeitintervall seit Fontan-Operation

Das Zeitintervall seit Fontan-Operation scheint eine wichtige Rolle bei dem Fortschreiten der Lebererkrankung zu spielen. Neben der signifikanten Korrelation zwischen dem Zeitintervall seit Fontan-Operation und der transienten Elastographie ( $R = 0,544$ ;  $p < 0,005$ ), wie auch dem nekrotisch-entzündlichen Serummarker ( $R = 0,374$ ;  $p < 0,05$ ), korrelierte das Zeitintervall seit Fontan-Operation signifikant mit dem Quotient aus inspiratorischem/expiratorischem Durchmesser der V. cava inferior ( $R = 0,477$ ;  $p < 0,05$ ) (als Zeichen einer Leberstauung) und mit den echokardiographischen Parametern, die die veränderte diastolische Funktion anzeigen, wie dem E/A-Wert über der atrioventrikulären systemischen Klappe ( $R = 0,431$ ;  $p < 0,01$ ).

#### 4.1.4 Konventionelle Ultraschalluntersuchung der Leber

Bei allen Patienten wurde eine adäquate Darstellung der Leber- und Portalvenen mittels B-Mode Ultraschall und eine ausreichende Analyse der entsprechenden Fließmuster durchgeführt. Jedoch konnten vor allem die sehr jungen Patienten ( $n = 7$ ) ihren Atem nicht anhalten. Es wurde keine Korrelation zwischen der Milzgröße und dem Fibrosestadium oder den Blutparametern gefunden. Alle Patienten hatten ein dreiphasiges Flussmuster in der rechten Lebervene. Bei einem der Patienten wurden fokale Läsionen entdeckt. Keine signifikante

Korrelation wurde zwischen den Leberfibrosestadien gemessen mittels transienter Elastographie oder den Serumfibrosemarkern und der Fließgeschwindigkeit des Blutes (Maximum und Minimum) in der Portalvene sowie in der rechten Lebervene gefunden. Allerdings wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Größe des retrograden Flusses in der rechten Lebervene und den nekrotisch-entzündlichen Serummarkern wie auch jeweils mit den Laborwerten ASAT, ALAT und  $\alpha$ 2-Makroglobulin gefunden (ASAT:  $R = 0,347$ ,  $p < 0,05$ ; ALAT:  $R = 0,495$ ,  $p < 0,005$  und  $\alpha$ 2-Makroglobulin:  $R = 0,391$ ,  $p < 0,05$ ).

## 4.2 Kardiale Parameter

### 4.2.1 Elektrokardiogramm

33 Patienten wiesen einen Sinusrhythmus auf, vier Patienten einen Vorhofrhythmus, ein Patient einen AV-Rhythmus und einer einen Wechsel zwischen Sinus- und AV-Rhythmus. Die Herzfrequenz betrug im Mittel 73,5 Schläge pro Minute (51-121/min  $\pm$  SD 16,8).

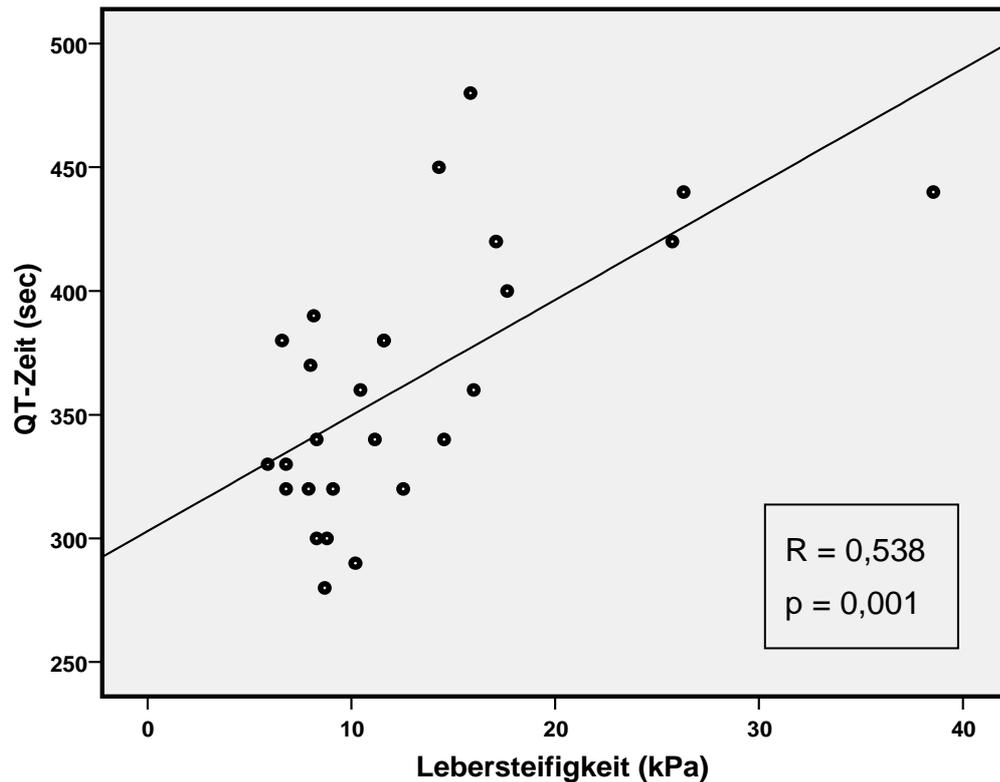
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SD
Herzfrequenz (1/min)	39	51	121	73,5 $\pm$ 16,8

**Tabelle 6:** Herzfrequenz: Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung.

Der Lebersteifigkeitswert gemessen mittels FibroScan korrelierte positiv mit der QT-Zeit ( $R = 0,538$ ;  $p = 0,001$ ) und negativ mit der Herzfrequenz ( $R = -0,530$ ;  $p = 0,004$ ) (siehe Abbildung 19).

Die maximale Fläche des gemeinsamen Vorhofs korrelierte mit der QT-Zeit ( $R = 0,340$ ;  $p = 0,045$ ), jedoch nicht mit der QTc-Zeit (korrigierte QT-Zeit), was eine Abhängigkeit von der Herzfrequenz bestätigt. Außerdem korrelierte diese Fläche invers mit der Herzfrequenz ( $R = -0,341$ ;  $p = 0,042$ ). Die Fläche des gemeinsamen Vorhofs zum Zeitpunkt des Beginns der Kontraktion (onset

contraction) korrelierte mit der QT-Zeit ( $R = 0,381$ ;  $p = 0,024$ ). Die minimale Fläche des gemeinsamen Vorhofs nach Entleerung korrelierte auch mit der QT-Zeit ( $R = 0,385$ ;  $p = 0,022$ ) und negativ mit der Herzfrequenz ( $R = -0,389$ ;  $p = 0,019$ ). Die active emptying Area fraction (AEAF) korrelierte ebenfalls negativ mit der QT-Zeit ( $R = -0,353$ ;  $p = 0,038$ ) und positiv mit der Herzfrequenz ( $R = 0,365$ ;  $p = 0,029$ ).



**Abbildung 19:** Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und QT-Zeit.  $n = 37$ .

## 4.2.2 Konventionelle echokardiographische Parameter

### 4.2.2.1 Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion nach der modifizierten Simpsonformel betrug im Mittel 59,6 % (44,3 - 78,6; Mittelwert  $58,1 \pm 9,8$ ), wobei 23 von 38 Patienten (61 % des Patientenkollektivs) eine EF kleiner als 60 % aufwiesen und 6 von 38 Patienten (16 % der untersuchten Patienten) gar eine EF kleiner als 50 %.

#### 4.2.2.2 Tei-Index

Bei 36 von 39 Patienten konnte der Tei-Index berechnet werden.

In unserer Patientengruppe war der Tei-Index bei 17 Patienten normal, also kleiner 0,49. Bei zweien belief sich der Tei-Index genau auf 0,49. 17 der Patienten hingegen hatten einen Tei-Index von größer 0,49, wobei der Maximalwert bei 0,94 lag. Der Mittelwert betrug 0,55 mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,18$ .

Der Tei-Index korrelierte weder mit der Herzfrequenz noch mit dem Alter bei Operation oder der Zeitspanne nach Operation. Der Tei-Index korrelierte ebenfalls nicht mit der Lebersteifigkeit gemessen mittels FibroScan.

#### 4.2.2.3 Atrioventrikularklappe

In der folgenden Tabelle sind die Flussgeschwindigkeiten über der Atrioventrikularklappe und der Tei-Index dargestellt.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SD
E (m/s)	38	0,5	1,2	0,7 $\pm$ 0,2
A (m/s)	38	0,3	1,8	0,6 $\pm$ 0,3
E/A	38	0,4	3,3	1,4 $\pm$ 0,6
Tei-Index	36	0,20	0,94	0,55 $\pm$ 0,18

**Tabelle 7:** Fluss über der Atrioventrikularklappe: E, A, E/A, Tei-Index.

Mit der Lebersteifigkeit gemessen mittels FibroScan korrelierte die E-Welle über der Atrioventrikularklappe ( $R = 0,479$ ;  $p = 0,012$ ) und die Zeit zwischen Ende der A-Welle und Beginn der E-Welle, also die Zeit, während der kein Fluss über die AV-Klappe stattfindet (TEIa) ( $R = 0,486$ ;  $p = 0,010$ ).  $E/E'$ , also  $E_{\text{Doppler}}/E_{\text{Tissue}}$  korrelierte nicht mit den Leberfibrosewerten.

Eine diastolische Dysfunktion Grad I ( $A > E$ ) hatten 3 von 38 Patienten, bei denen die entsprechenden Parameter erhoben werden konnten. Eine diastolische Dysfunktion Grad II ( $A > E$ ;  $E/E' 8 - 15$ ) hatten 5 und eine diastolische Dysfunktion Grad III ( $A \gg E$ ;  $E/E' > 15$ ) hatte ein Patient.

Die Atrioventrikularklappenfunktion ist bei 35 der 39 Patienten beurteilt worden. Keine Atrioventrikularklappeninsuffizienz bestand bei 20 von 35 der Patienten (57 %), eine erstgradige Atrioventrikularklappeninsuffizienz wiesen 10 der 35 Patienten (29 %) auf und eine zweitgradige Atrioventrikularklappeninsuffizienz war bei 5 von 35 Patienten (14 %) zu finden.

#### 4.2.2.4 Aortenklappe

Die Aortenklappenfunktion konnte bei 37 Patienten ausreichend beurteilt werden. Keine Aorteninsuffizienz bestand bei 21 von 37 der Patienten (57 %), eine erstgradige Aorteninsuffizienz wiesen 11 der 37 Patienten (30 %) auf und eine zweitgradige Aorteninsuffizienz war bei 5 von 37 Patienten (13 %) vorhanden. Zwischen Aorteninsuffizienzgrad und FibroScan-Werten war keine Korrelation zu finden.

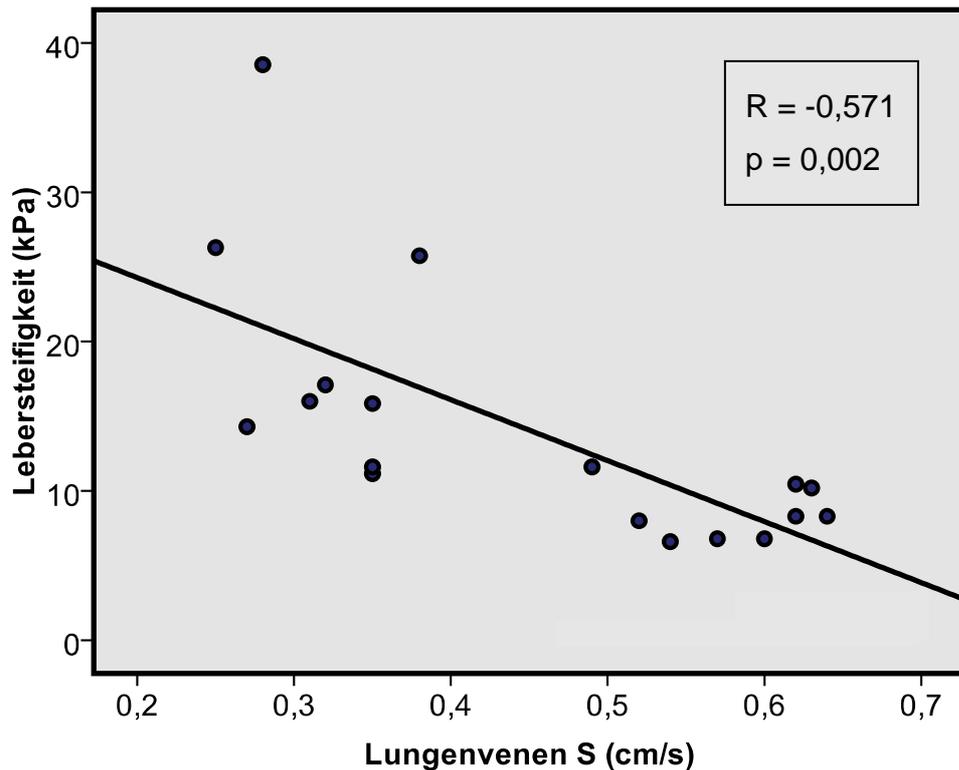
#### 4.2.2.5 Lungenvenenflüsse

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der systolischen (S) und diastolischen (D, A) Lungenvenenflüsse, das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) und die Relation von S zu D dargestellt.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Lungenvenen_S (m/s)	26	0,25	0,73	0,47 ± 0,15
Lungenvenen_D (m/s)	26	0,27	0,96	0,67 ± 0,16
Lungenvenen_A (m/s)	25	0,16	0,42	0,23 ± 0,07
Lungenvenen_VTI (cm)	26	19,8	41,6	29,17 ± 6,73
Lungenvenen_S/D	26	0,38	2,22	0,76 ± 0,4

**Tabelle 8:** Lungenvenenflüsse: S = systolischer Lungenvenenfluss, D = diastolischer Lungenvenenfluss, A = enddiastolischer Lungenvenenfluss, VTI = Geschwindigkeits-Zeit-Intervall, S/D = Relation von S zu D.

Der S-Peak des Lungenvenenflusses korrelierte negativ hoch signifikant mit dem Lebersteifigkeitswert ( $R = -0,571$ ;  $p = 0,002$ ) (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Zusammenhang zwischen systolischem Lungenveneneinstrom und Lebersteifigkeit. n = 26.

Ähnlich korrelierte auch der Quotient aus systolischem Lungenvenenfluss (S) und frühdiastolischem Lungenvenenfluss (D) hoch signifikant mit der Lebersteifigkeit ( $R = -0,586$ ,  $p < 0,002$ ).

#### 4.2.2.6 Fenestration

Der mittlere Druckgradient über die Fenestration und das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) konnte echokardiographisch bei 25 von 35 ehemals angelegten Fenestrationsen bestimmt werden. Von den übrigen Fenestrationsen waren 5 nicht darstellbar und die restlichen 5 operativ bzw. spontan verschlossen. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte sowie die Standardabweichung.

Der mittlere Druckgradient über der Fenestration korrelierte mit den Parametern der Vorhofplanimetrie: jeweils invers mit der maximalen Fläche des gemeinsamen Vorhofs ( $R = -0,539$ ;  $p = 0,005$ ), mit der Fläche des gemeinsamen Vorhofs zum Zeitpunkt des Beginns der Kontraktion (onset

contraction) ( $R = -0,525$ ;  $p = 0,007$ ) und der minimalen Fläche des gemeinsamen Vorhofs ( $R = -0,533$ ;  $p = 0,006$ ). Außerdem korrelierte der mittlere Druckgradient über dem Überlaufventil positiv mit der Ejektionsfraktion nach der modifizierten Simpsonformel ( $R = 0,398$ ;  $p = 0,045$ ).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SD
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	25	1,4	8,5	5,0 $\pm$ 1,8
Geschwindigkeits-Zeit-Integral (cm)	25	51,6	750,0	107,7 $\pm$ 135,1

**Tabelle 9:** Fenestrationsparameter: Mittlerer Druckgradient über der Fenestration und Geschwindigkeits-Zeit-Integral.

#### 4.2.2.7 Vorhofplanimetrie

Nachfolgend sind die ausgemessenen Vorhofflächen zu verschiedenen Kontraktionszeitpunkten in Tabelle 10 aufgeführt:

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SD
Fläche atrial maximal (cm <sup>2</sup> )	37	4,2	37,6	12,0 $\pm$ 6,1
Fläche atrial onset contraction (cm <sup>2</sup> )	37	2,7	28,3	9,5 $\pm$ 4,8
Fläche atrial minimal (cm <sup>2</sup> )	37	1,1	25,9	6,9 $\pm$ 4,6

**Tabelle 10:** Maximale, minimale und Fläche zu Beginn der Vorhofkontraktion (onset contraction) des gemeinsamen Atriums.

Die maximale Fläche des gemeinsamen Vorhofs korrelierte positiv mit der Lebersteifigkeit ( $R = 0,386$ ;  $p = 0,038$ ), positiv mit dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums ( $R = 0,456$ ;  $p = 0,007$ ) und invers mit dem A-Peak der Strainrate der rechten Wand des univentrikulären Herzens ( $R = -0,428$ ;  $p = 0,018$ ). Die Fläche des gemeinsamen Vorhofs zum Zeitpunkt des Beginns der Kontraktion (onset contraction) korrelierte positiv mit der Lebersteifigkeit ( $R = 0,380$ ;  $p = 0,042$ ) und dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums ( $R = 0,421$ ;  $p = 0,013$ ) und invers mit dem A-Peak der Strainrate der rechten Wand des univentrikulären Herzens ( $R = -0,474$ ;  $p = 0,008$ ). Die minimale Fläche des gemeinsamen Vorhofs nach Entleerung korrelierte positiv mit der

Lebersteifigkeit ( $R = 0,369$ ;  $p = 0,049$ ), mit der GLDH ( $R = 0,451$ ;  $p = 0,021$ ), mit dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums ( $R = 0,493$ ;  $p = 0,003$ ) und invers mit dem A-Peak der Strainrate der Vorderwand des univentrikulären Herzens ( $R = -0,447$ ;  $p = 0,013$ ).

#### 4.2.2.8 Active emptying Area fraction (atriale aktive Ejektionsfraktion)

Der Mittelwert der active emptying Area fraction (AEAF) des gemeinsamen Vorhofs betrug 32,2 % (8,5 - 67,7,  $SD \pm 15,2$ ), wie in folgender Tabelle 11 dargestellt.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SD
AEAF (%)	35	8,5	67,7	32,2 $\pm$ 15,2

**Tabelle 11:** Active emptying Area fraction (AEAF) des gemeinsamen Vorhofs.

Die active emptying Area fraction korrelierte mit dem Laborwert ALAT ( $R = -0,431$ ;  $p = 0,010$ ), jedoch mit keinem der 2D-Strain-Parameter.

#### 4.2.3 Evaluation der myokardialen Funktion mittels Speckle Tracking (2D-Strain)

##### Deskriptive Werte

In folgender Tabelle sind die Strainwerte und die Time to Peak-Werte des Strains ( $TTP_S$ ) für Vorhof und Systemventrikel (SV) aufgeführt, welche mittels Speckle Tracking an der jeweils lateralen Wand gemessen wurden. In vorliegender Auswertung wird die Wand des Systemventrikels, an der die rudimentäre Kammer hängt, als Vorderwand bezeichnet. Es zeigen sich deutlich höhere Werte im Vorhof. Aufgrund der komplexen Geometrie und damit schwierigen Erfassung kann die Anzahl der erfolgreich gemessenen Werte der einzelnen Funktionsparameter differieren

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Strain linkes Atrium (%)	36	15,6	43,1	30,4 ± 5,8
TTP <sub>S</sub> linkes Atrium (ms)	36	125	380	280,4 ± 67,1
Strain rechtes Atrium (%)	30	4,2	43,5	22,6 ± 9,4
TTP <sub>S</sub> rechtes Atrium (ms)	30	91	394	281,8 ± 69,5
Strain Hinterwand SV (%)	34	-7,8	-30,3	-17,7 ± 4,7
TTP <sub>S</sub> Hinterwand SV (ms)	34	164	391	294,1 ± 55,3
Strain Vorderwand SV (%)	30	-3,9	-27,2	-16,4 ± 5,7
TTP <sub>S</sub> Vorderwand SV (ms)	30	91	379	277,3 ± 70,3

**Tabelle 12:** Deskriptive Statistik von Strain und Time to Peak des Strains (TTP<sub>S</sub>) im Atrium und Systemventrikel (SV).

In Tabelle 13 sind die Globalen Strainwerte (GS) und die Time to Peak-Werte des Globalen Strain (TTP<sub>GS</sub>) angegeben. Der Globale Strain berücksichtigt auch Strainmaxima, die erst nach Aortenklappenschluss erreicht werden.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
GS linkes Atrium (%)	36	15,6	43,1	31,2 ± 6,1
TTP <sub>GS</sub> linkes Atrium (ms)	36	125	473	301,1 ± 84,6
GS rechtes Atrium (%)	30	11,3	43,5	24,4 ± 8,3
TTP <sub>GS</sub> rechtes Atrium (ms)	30	91	625	327,7 ± 100,0
GS Hinterwand SV (%)	34	-13,9	-30,3	-19,9 ± 3,8
TTP <sub>GS</sub> Hinterwand SV (ms)	34	179	518	354,6 ± 82,2
GS Vorderwand SV (%)	31	-3,4	-27,2	-17,7 ± 5,5
TTP <sub>GS</sub> Vorderwand SV (ms)	31	91	656	348,9 ± 100,9

**Tabelle 13:** Deskriptive Statistik von Global Strain (GS) und Time to Peak des Global Strains (TTP<sub>GS</sub>) im Atrium und Systemventrikel (SV).

Tabelle 14 zeigt die S-, E-, und A-Peak-Werte der Strainrate (SR) gemessen an der jeweils lateralen Wand der Vorhöfe und dem Systemventrikel (SV).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
SR S linkes Atrium (1/s)	36	0,8	4,8	2,1 ± 0,8
SR E linkes Atrium (1/s)	36	-1,0	-8,6	-3,0 ± 1,7
SR A linkes Atrium (1/s)	35	-0,5	-8,6	-2,8 ± 1,7
SR S rechtes Atrium (1/s)	30	0,8	4,1	2,0 ± 0,9
SR E rechtes Atrium (1/s)	30	-0,7	-7,1	-2,7 ± 1,5
SR A rechtes Atrium (1/s)	30	-0,5	-7,9	-2,4 ± 1,5
SR S Hinterwand SV (1/s)	34	-0,8	-3,8	-1,6 ± 0,7
SR E Hinterwand SV (1/s)	34	0,4	3,7	1,9 ± 0,8
SR A Hinterwand SV (1/s)	33	0,5	2,1	1,1 ± 0,5
SR S Vorderwand SV (1/s)	31	-0,4	-3,9	-1,3 ± 0,7
SR E Vorderwand SV (1/s)	31	0,2	4,0	1,5 ± 0,9
SR A Vorderwand SV (1/s)	30	0,1	4,0	1,2 ± 0,9

**Tabelle 14:** Strainrate (SR) S-, E-, A-Peak-Werte im Atrium und Systemventrikel (SV).

In den folgenden beiden Tabellen 15 und 16 sind die mittleren (Mittelwert aus basalen, mittleren und apikalen Anteilen) Werte der S-, E- und A-Peaks der Velocity (Vel) und die Time to Peak bis zum Maximum des systolischen S-Peaks (TTP Vel S) angegeben. Zunächst im Atrium, dann im Systemventrikel.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Vel S linkes Atrium (cm/s)	32	2,0	7,6	4,0 ± 1,5
TTP Vel S linkes Atrium (ms)	32	18	262	124,1 ± 57,1
Vel E linkes Atrium (cm/s)	25	-1,6	-11,2	-4,9 ± 2,1
Vel A linkes Atrium (cm/s)	28	-1,9	-8,2	-4,2 ± 1,4
Vel S rechtes Atrium (cm/s)	20	1,5	7,3	3,9 ± 1,5
TTP Vel S rechtes Atrium (ms)	20	25	208	112,3 ± 47,4
Vel E rechtes Atrium (cm/s)	19	-1,4	-6,0	-4,0 ± 1,5
Vel A rechtes Atrium (cm/s)	14	-1,8	-6,7	-3,8 ± 1,7

**Tabelle 15:** Velocity (Vel) S-, E-, A-Peak-Werte und Time to Peak (TTP) Vel S im Atrium.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Vel S Hinterwand SV (cm/s)	34	2,0	14,2	5,3 ± 2,3
TTP Vel S Hinterwand SV (ms)	34	54	187	121,6 ± 31,9
Vel E Hinterwand SV (cm/s)	34	-2,0	-12,0	-6,0 ± 2,4
Vel A Hinterwand SV (cm/s)	33	-2,0	-8,4	-4,5 ± 1,5
Vel S Vorderwand SV (cm/s)	30	1,4	7,56	4,0 ± 1,5
TTP Vel S Vorderwand SV (ms)	30	36	265	124,4 ± 56,9
Vel E Vorderwand SV (cm/s)	31	-1,9	-9,8	-4,8 ± 2,3
Vel A Vorderwand SV (cm/s)	31	-1,2	-10,7	-4,2 ± 2,1

**Tabelle 16:** Velocity (Vel) S-, E-, A-Peak-Werte und Time to Peak (TTP) Vel S im Systemventrikel.

Tabelle 17 zeigt den Mittelwert der Bewegung des Myokards (Displacement) aus basalen, mittleren und apikalen Anteilen der Atrien und des Systemventrikels (SV) im Vergleich zum Schallkopf sowie die Zeit von Beginn der Q-Welle bis zum Erreichen des jeweiligen Bewegungsmaximums (TTP).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Displ linkes Atrium (mm)	36	2,4	11,0	4,6 ± 2,0
TTP Displ linkes Atrium (ms)	36	135	380	284,7 ± 54,4
Displ rechtes Atrium (mm)	21	1,3	7,5	4,3 ± 2,0
TTP Displ rechtes Atrium (ms)	21	164	380	284,6 ± 57,5
Displ Hinterwand SV (mm)	34	4,5	17,5	11,4 ± 3,1
TTP Displ Hinterwand SV (ms)	34	237	379	303,4 ± 40,9
Displ Vorderwand SV (mm)	31	3,0	16,4	9,0 ± 3,4
TTP Displ Vorderwand SV (ms)	31	146	374	289,8 ± 49,7

**Tabelle 17:** Displacement (Displ) und Time to Peak des Displacements (TTP Displ) im Atrium und Systemventrikel (SV).

Tabelle 18 zeigt die Bewegung des Myokards im Vergleich zum Schallkopf (Displ) der Atrien und des Systemventrikels (SV), auch wenn deren Maximum erst nach dem Aortenklappenschluss liegt (Global) sowie die Zeit von Beginn der Q-Welle bis zum Erreichen des jeweiligen Bewegungsmaximums (TTP).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Displ GI linkes Atrium (mm)	36	2,3	11,7	4,6 ± 2,1
TTP Displ GI linkes Atrium (ms)	36	135	473	303,3 ± 67,8
Displ GI rechtes Atrium (mm)	20	1,5	9,2	4,6 ± 2,3
TTP Displ GI rechtes Atrium (ms)	20	164	454	316,2 ± 82,9
Displ GI Hinterwand SV (mm)	34	4,53	17,62	11,6 ± 3,1
TTP Displ GI Hinterwand SV (ms)	34	237	473	322,2 ± 58,9
Displ GI Vorderwand SV (mm)	30	3,6	16,4	9,3 ± 3,2
TTP Displ GI Vorderwand SV(ms)	30	146	434	311,8 ± 61,1

**Tabelle 18:** Global Displacement (Displ GI) und Time to Peak des Globalen Displacements (TTP) im Atrium und Systemventrikel (SV).

#### 4.2.4 Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit

##### Bivariate Korrelationen

In folgender statistischen Analyse stellten wir bivariate Korrelationen zwischen Variablen her, die mithilfe des nicht-parametrischen Spearman-Rangkoeffizienten gebildet wurden.

##### Ohne Gewichtung nach Sinusrhythmus

Der Lebersteifigkeitswert gemessen mittels FibroScan nach Castera (= mit Einordnung in Ränge) korrelierte invers signifikant mit dem S-Peak des Lungenvenenflusses ( $R = -0,759$ ;  $p < 0,001$ ), mit dem A-Peak der Strainrate der Hinterwand des Systemventrikels ( $R = -0,478$ ;  $p = 0,021$ ) und mit dem A-Peak der Strainrate der Vorderwand (die Wand, an der die rudimentäre Kammer hängt) des Systemventrikels ( $R = -0,451$ ;  $p = 0,046$ ). Er korrelierte außerdem

positiv signifikant mit dem S-Peak der Strainrate der Vorderwand des Systemventrikels ( $R = 0,462$ ;  $p = 0,035$ ).

Der Lebersteifigkeitswert gemessen mittels FibroScan, nicht in Ränge eingeordnet, korrelierte auch signifikant mit dem S-Peak des Lungenvenenflusses ( $R = -0,769$ ;  $p < 0,001$ ), mit dem A-Peak der Strainrate der Hinterwand des Systemventrikels ( $R = -0,427$ ;  $p = 0,042$ ) und dem A-Peak der Strainrate der Vorderwand des Systemventrikels ( $R = -0,445$ ;  $p = 0,049$ ). Im Gegensatz zu den nach Castera in Rängen eingeordneten FibroScan-Werten fand sich keine Korrelation mit dem S-Peak der Strainrate der Vorderwand des Systemventrikels. Es besteht eine zusätzliche Korrelation mit dem im Zuge der Herzkatheteruntersuchung gemessenen Druck in der V. cava inferior ( $R = 0,544$ ;  $p = 0,013$ ).

Der S-Peak des Lungenvenenflusses korrelierte invers signifikant mit dem invasiv gemessenen Druck in der V. cava inferior ( $R = -0,549$ ;  $p = 0,015$ ).

#### Mit Gewichtung nach Sinusrhythmus

Der Lebersteifigkeitswert gemessen mittels FibroScan nach Castera (= mit Einordnung in Ränge) korrelierte weiterhin invers signifikant mit dem S-Peak des Lungenvenenflusses ( $R = -0,691$ ;  $p = 0,006$ ), mit dem A-Peak der Strainrate der Hinterwand („freie“ Wand) des Systemventrikels ( $R = -0,605$ ;  $p = 0,008$ ). Er korrelierte außerdem positiv signifikant mit dem S-Peak der Strainrate der Vorderwand des Systemventrikels ( $R = 0,562$   $p = 0,024$ ). Mit dem A-Peak der Strainrate der Vorderwand des Systemventrikels konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

Der Lebersteifigkeitswert gemessen mittels FibroScan, nicht in Ränge eingeordnet, korrelierte auch invers signifikant mit dem S-Peak des Lungenvenenflusses ( $R = -0,734$ ;  $p = 0,003$ ) und mit dem A-Peak der Strainrate der Hinterwand des Systemventrikels ( $R = -0,578$ ;  $p = 0,012$ ). Es fand sich jedoch weder eine Korrelation mit dem A-Peak der Strainrate der Vorderwand des Systemventrikels noch mit dem im Zuge der Herzkatheteruntersuchung gemessenen Druck in der V. cava inferior.

Mit Gewichtung nach Sinusrhythmus korrelierte der S-Peak des Lungenvenenflusses weiterhin invers signifikant mit dem Druck in der V. cava inferior ( $R = -0,538$ ;  $p = 0,021$ ).

Der geringe Unterschied zwischen den Ergebnissen mit und ohne Gewichtung nach Sinusrhythmus, wobei am Tag der Untersuchung 33 Patienten einen stabilen Sinusrhythmus vorwiesen, 4 Patienten hingegen nicht, lässt darauf schließen, dass die Tatsache, ob ein Sinusrhythmus besteht oder nicht, keine immensen Auswirkungen auf die hämodynamische Situation der Patienten hat.

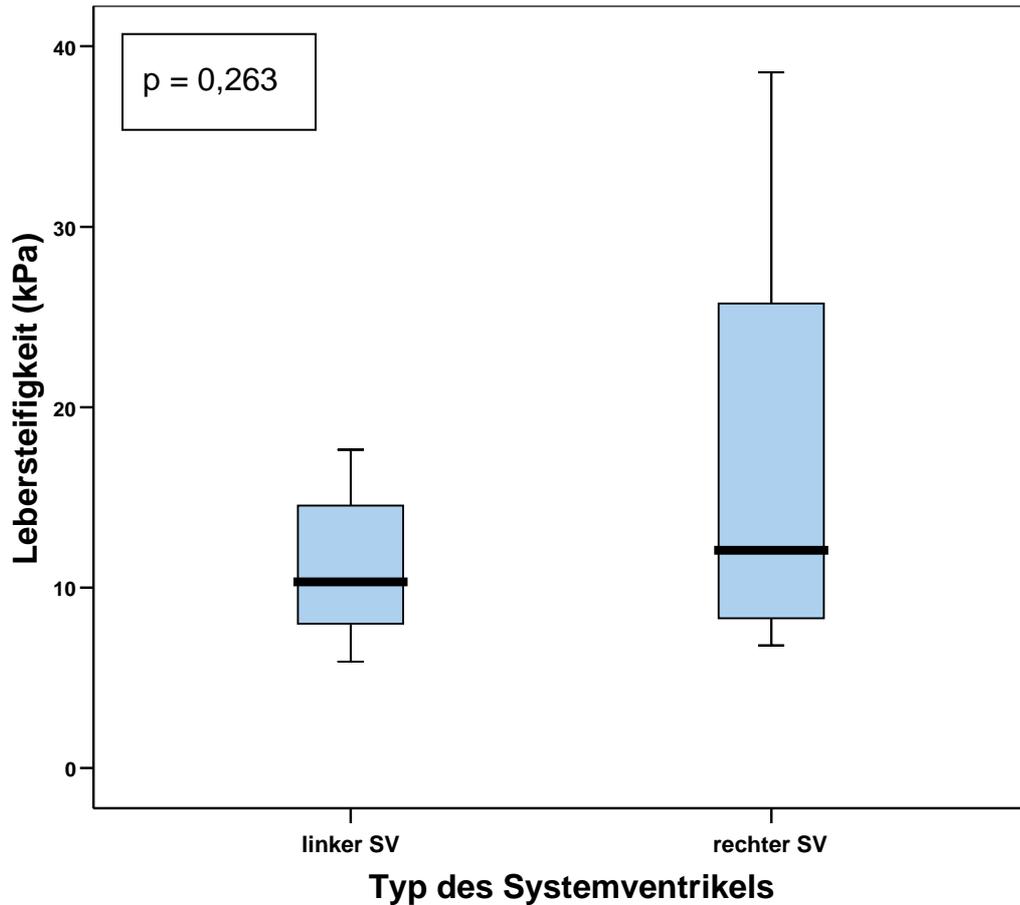
#### 4.2.5 Morphologie des univentrikulären Systemventrikels

In Tabelle 19 sind die Lebersteifigkeitswerte nach FibroScan bei univentrikulären Herzen vom Links- und vom Rechtstyp angegeben:

Lebersteifigkeit	Linker SV (n = 25)	Rechter SV (n = 14)
Mittelwert $\pm$ SD	11,28 $\pm$ 0,76	16,00 $\pm$ 2,64
Median	10,30	12,10
Interquartilbereich	7,25	17,65
Minimum	5,20	6,80
Maximum	17,60	38,60

**Tabelle 19:** Lebersteifigkeitswerte im Vergleich: linker und rechter Systemventrikel (SV).

Unsere statistische Analyse zeigt, dass der morphologische Typ der Hauptkammer keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Lebersteifigkeit hat ( $p = 0,263$ ). In der graphischen Boxplotdarstellung ist allerdings ein Trend zu höheren Lebersteifigkeitswerten bei univentrikulären Herzen vom Rechtstyp zu erkennen (siehe Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Boxplots der Lebersteifigkeit bei Patienten mit univentrikulärem Herz vom linken bzw. rechten Typ. Die Spitze und der Boden der Boxen repräsentieren das erste bzw. das vierte Quartal. Die Länge der Boxen repräsentiert den Interquartilbereich, indem sich 50 % der Werte befinden. Die dicke Linie durch die Mitte einer jeden Box repräsentiert den Median. Der Fehlerbalken markiert die minimalen und maximalen Werte (Abgrenzung).  $p = 0,263$ .  $n = 39$ .

#### 4.2.6 NT-proBNP

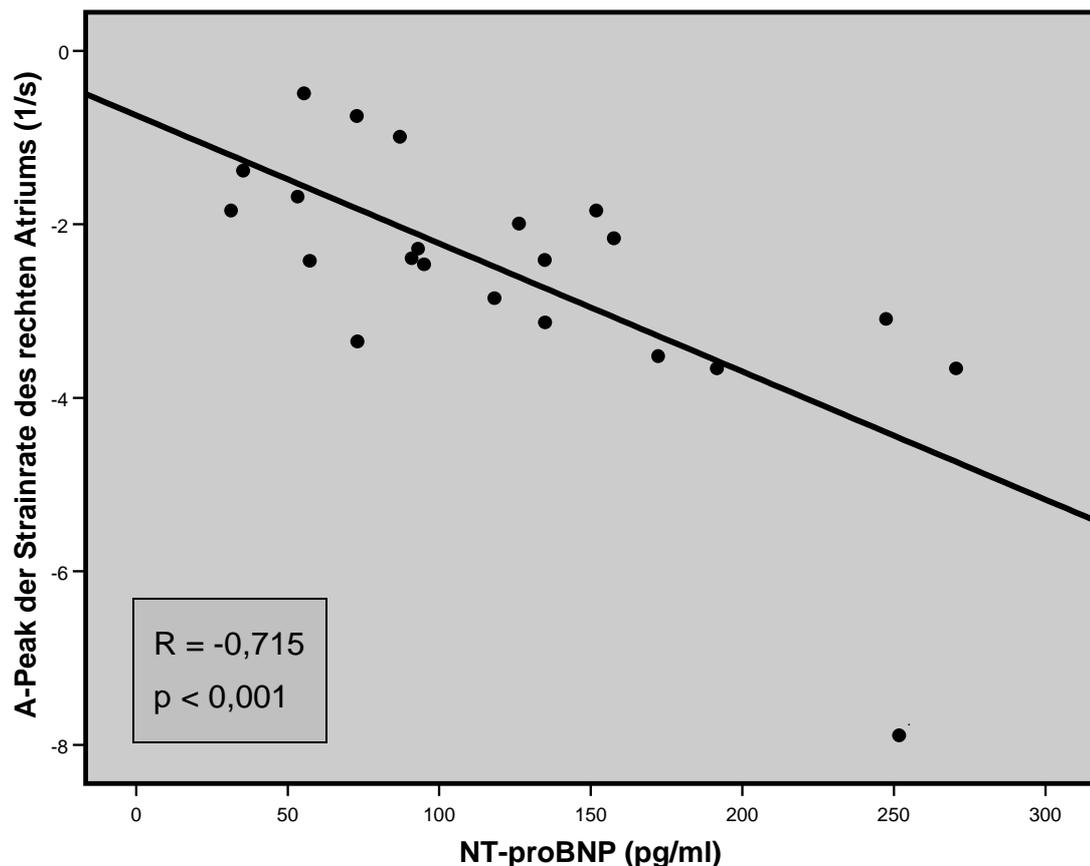
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SD
NT-proBNP (pg/ml)	29	31,3	698,7	168,0 $\pm$ 151,3

**Tabelle 20:** NT-proBNP-Werte

Im Mittel betrug der NT-proBNP-Wert 168,0 pg/ml (31,3-698,7 pg/ml, SD  $\pm$  151,3).

Auf Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte bezogen, war der NT-proBNP-Wert bei 15 von 29 gemessenen Patientenwerten erhöht (52 %)[86].

Der NT-proBNP-Wert korrelierte signifikant (Spearman-Rangkorrelation) mit dem A-Peak der Strainrate der Hinterwand des univentrikulären Herzens ( $R = 0,449$ ;  $p = 0,024$ ) und negativ korrelierte er signifikant mit dem S-Peak der Strainrate der Vorderwand (die Wand, an der die rudimentäre Kammer hängt) des Systemventrikels ( $R = -0,470$ ;  $p = 0,024$ ). Außerdem korrelierte der NT-proBNP-Wert negativ signifikant mit dem A-Peak der Strainrate des rechten Atriums ( $R = -0,715$ ;  $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Zusammenhang zwischen NT-proBNP und dem A-Peak der Strainrate des rechten Atriums  $n = 22$ .

Weiterhin korrelierte der NT-proBNP-Wert negativ mit dem globalen Strain der Vorderwand des Systemventrikels ( $R = -0,344$ ;  $p = 0,017$ ), positiv mit dem Strain des rechten Atriums ( $R = 0,318$ ;  $p = 0,029$ ) und positiv mit dem globalen Strain des rechten Atriums ( $R = 0,330$ ;  $p = 0,023$ ).

Es fanden sich inverse Korrelationen zwischen NT-proBNP-Wert und dem A-Peak der Velocity der Hinterwand des Systemventrikels ( $R = -0,477$ ;  $p < 0,001$ ) und dem A-Peak der Velocity der Vorderwand des Systemventrikels

( $R = -0,424$ ;  $p = 0,003$ ). Auch korrelierte der NT-proBNP-Wert mit dem S-Peak der Velocity des rechten Atriums basal ( $R = 0,681$ ;  $p < 0,001$ ), mittig ( $R = 0,577$ ;  $p = 0,031$ ) und apikal ( $R = 0,741$ ;  $p = 0,002$ ).

Invers signifikant korrelierte der NT-proBNP-Wert mit der Time to Peak der Displacementkurve der Hinterwand des Systemventrikels ( $R = -0,349$ ;  $p = 0,011$ ) sowie mit der Time to Peak des globalen Displacement der Hinterwand des Systemventrikels ( $R = -0,406$ ;  $p = 0,003$ ).

Wie bereits in früheren Studien fand sich weder eine Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Alter der Patienten noch zwischen NT-proBNP und der Follow-up-Periode[87].

Der NT-proBNP-Wert korrelierte nicht mit der im konventionellen Herzultraschall gemessenen Ejektionsfraktion.

#### **4.2.7 Invasive Druckparameter**

Die routinemäßig zwischen 07/2006 und 09/2008 durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen ergaben im Mittel in der oberen und unteren Hohlvene relativ erhöhte Druckwerte. Obere Hohlvene (SVC): 9,9 mmHg (5-20 mmHg,  $SD \pm 3,3$ ), untere Hohlvene (IVC): 9,8 mmHg (5-20 mmHg,  $SD \pm 3,1$ ). Der mittlere Wert in der linken Pulmonalarterie (LPA) betrug 9,9 mmHg (5-18 mmHg,  $SD \pm 3,258$ ), in der rechten Pulmonalarterie (RPA) 9,7 mmHg (5-19 mmHg,  $SD 9,7 \pm 3,6$ ). Der Mittelwert aus SVC und IVC sowie LPA und RPA ergab 9,7 mmHg (5,2-19,3 mmHg,  $SD \pm 3,1$ ). Im linken Ventrikel belief sich der enddiastolische Druck (LVEDP) im Mittel auf 7,5 mmHg (1-16 mmHg,  $SD \pm 3,191$ ), der Wedgedruck in der Lebervene auf 11,8 mmHg (7-18 mmHg,  $SD \pm 3,694$ ) (siehe Tabelle 21).

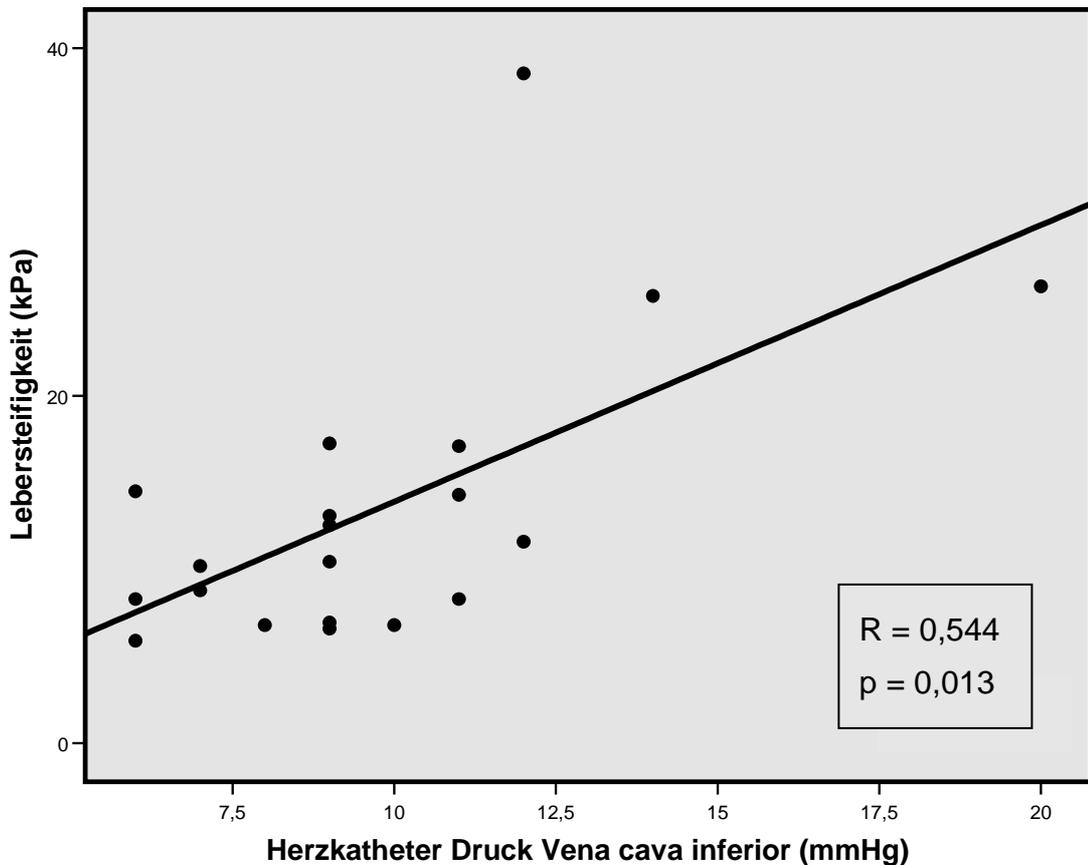
Bei den Korrelationen muss bedacht werden, dass die Herzkatheteruntersuchungen bis zu zwei Jahre nach Erhebung der restlichen Parameter durchgeführt wurden.

Der invasiv gemessene Druck in der IVC korrelierte invers signifikant mit dem konventionell echokardiographisch gemessenen S-Peak in den Lungenvenen. ( $R = -0,595$ ;  $p < 0,004$ ) und invers signifikant mit dem Verhältnis S zu D des Lungenvenenflusses ( $R = -0,455$ ;  $p = 0,038$ ).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert +/- SD
SVC (mmHg)	27	5	20	9,9 ± 3,3
IVC (mmHg)	27	5	20	9,8 ± 3,1
LPA (mmHg)	26	5	18	9,9 ± 3,3
RPA (mmHg)	22	5	19	9,7 ± 3,6
Mittelwert SVC, IVC, LPA, RPA (mmHg)	27	5,2	19,3	9,7 ± 3,1
LVEDP (mmHg)	26	1	16	7,5 ± 3,2
Wedge Leber (mmHg)	8	7	18	11,8 ± 3,7

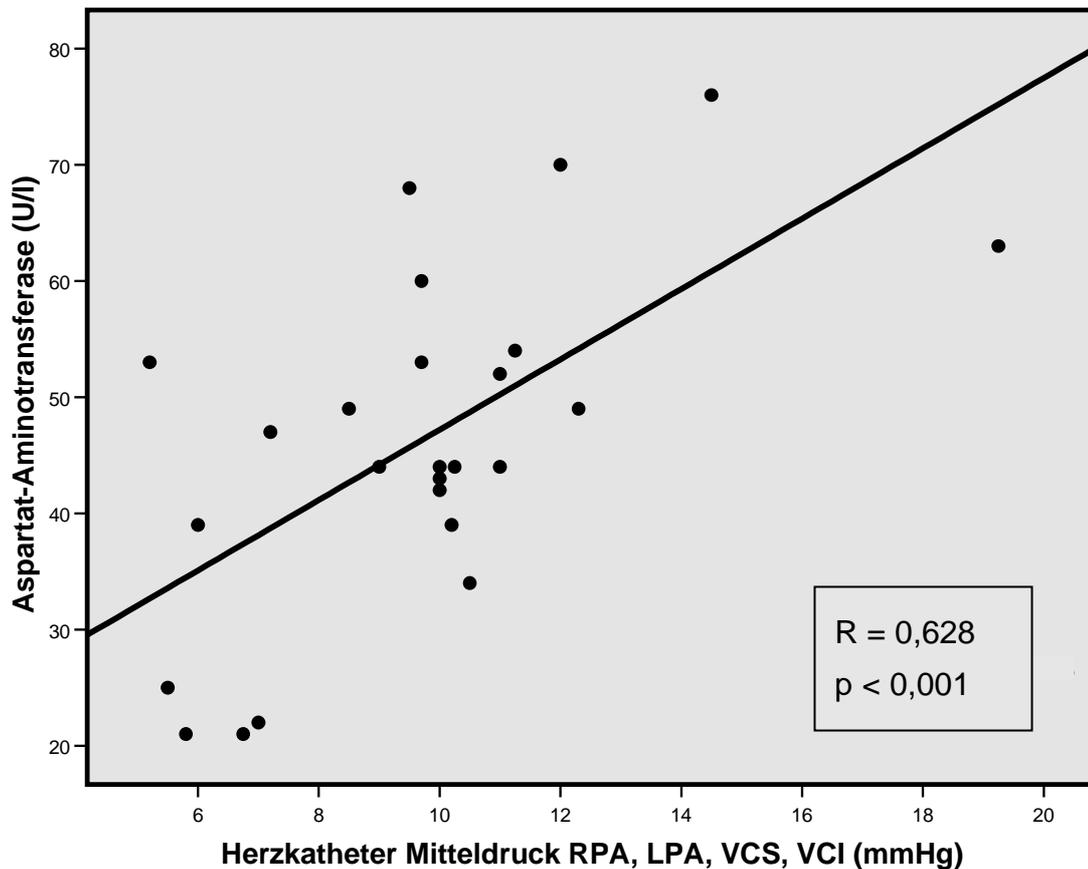
**Tabelle 21:** Herzkatheterergebnisse

Außerdem korrelierte der gemessene Druck in der unteren Hohlvene positiv signifikant mit der Lebersteifigkeit gemessen mittels FibroScan ( $R = 0,544$ ;  $p = 0,013$ ) (siehe Abbildung 23).



**Abbildung 23:** Zusammenhang zwischen Lebersteifigkeit und dem Druck in der unteren Hohlvene (V. cava inferior). n = 20.

Die invasiv gemessenen Druckparameter korrelierten auffällig häufig mit einigen laborchemischen, vor allem die Leberzellschädigung quantifizierenden Parametern, allen voran die Aspartat-Aminotransferase (ASAT).

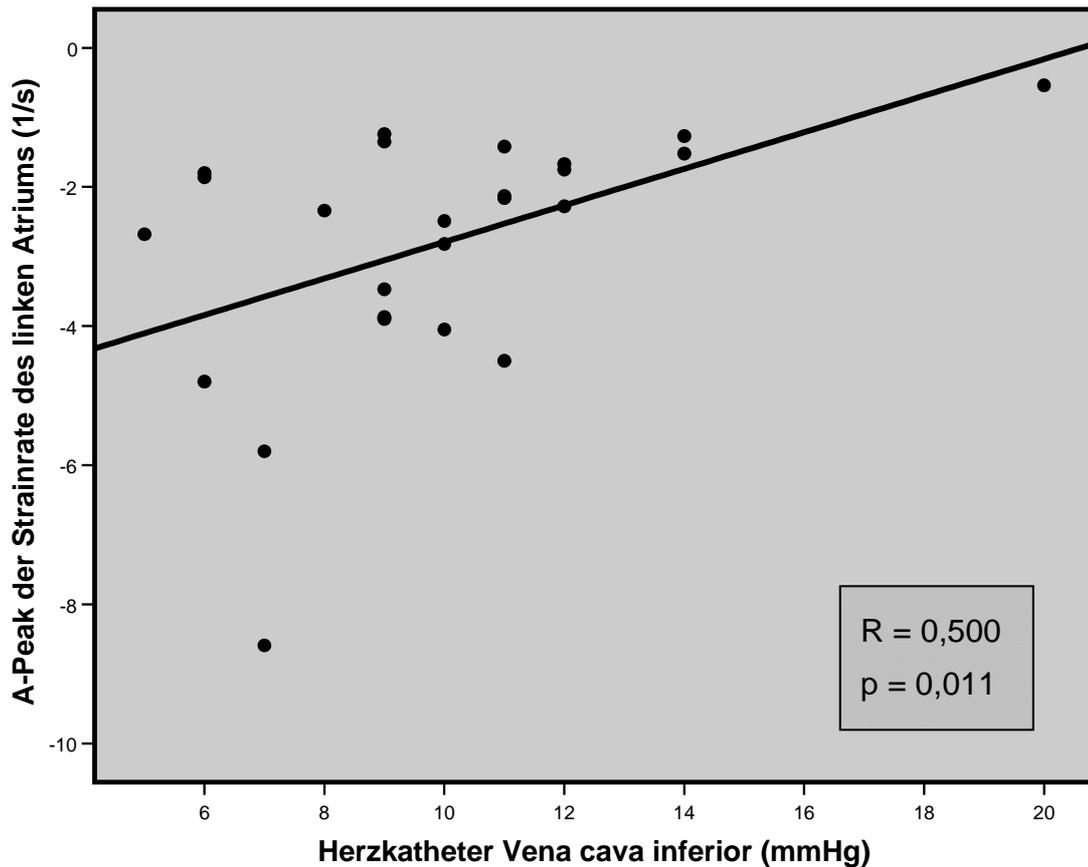


**Abbildung 24:** Zusammenhang zwischen Aspartat-Aminotransferase und Mitteldruck aus rechter (RPA) und linker Pulmonalarterie (LPA) sowie oberer (VCS) und unterer Hohlvene (VCI). n = 25.

Der gemessene Druck in der linken Pulmonalarterie korrelierte hoch signifikant mit der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) ( $R = 0,618$ ;  $p < 0,001$ ), der gemessene Druck in der rechten Pulmonalarterie korrelierte ebenfalls hoch signifikant mit der ASAT ( $R = 0,625$ ;  $p < 0,003$ ). Der Druck im linken Ventrikel korrelierte signifikant mit der Alanin-Aminotransferase (ALAT) ( $R = 0,454$ ;  $p < 0,023$ ), mit der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ( $R = 0,434$ ;  $p < 0,030$ ) und mit dem NT-proBNP ( $R = 0,488$ ;  $p < 0,029$ ). Der Druck in der oberen Hohlvene korrelierte hoch signifikant mit der ASAT ( $R = 0,594$ ;  $p < 0,002$ ) und signifikant mit dem NT-proBNP ( $R = 0,471$ ;  $p < 0,036$ ). Der Druck in der unteren Hohlvene korrelierte signifikant mit der ASAT ( $R = 0,481$ ;  $p < 0,015$ ) und der ALAT

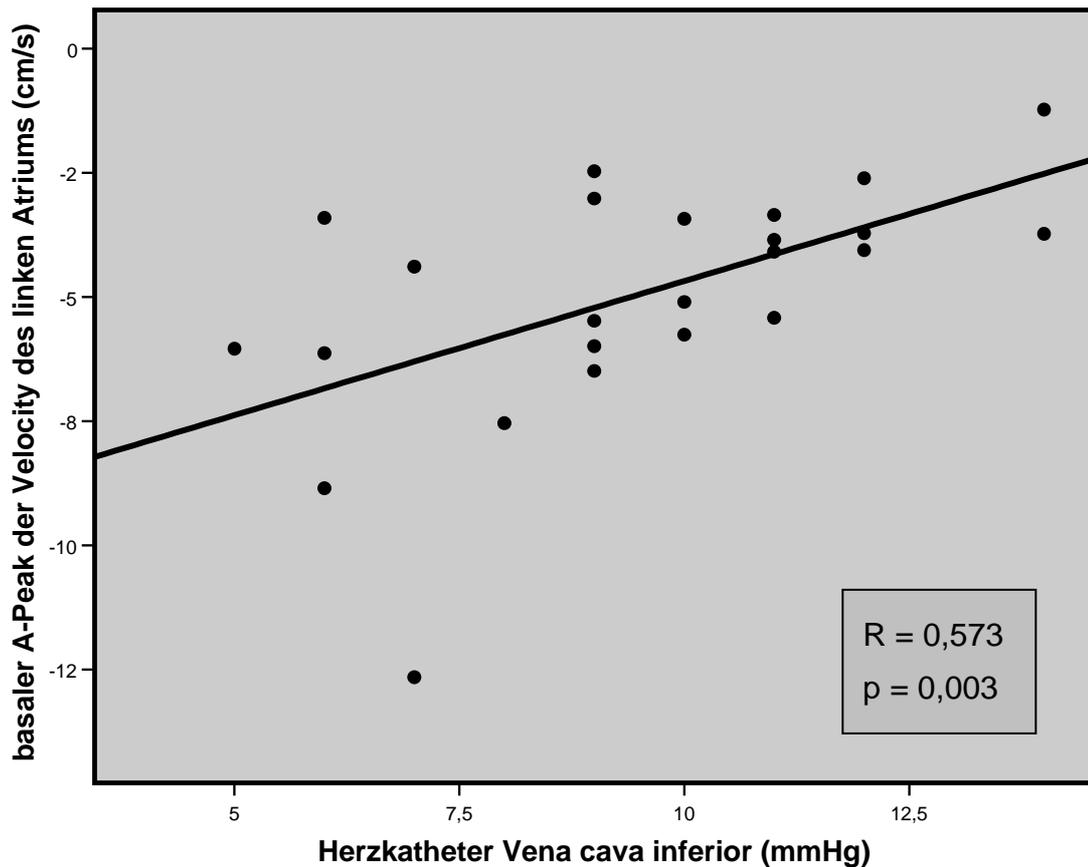
( $R = 0,461$ ;  $p < 0,020$ ). Der gemittelte Druck aus rechter und linker Pulmonalarterie sowie oberer und unterer Hohlvene korrelierte hoch signifikant mit der ASAT ( $R = 0,628$ ;  $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 24).

Weiterhin korrelierte der gemessene Druck in der unteren Hohlvene positiv signifikant mit der Strainrate A im linken Atrium ( $R = 0,500$ ;  $p = 0,011$ ) (siehe Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Zusammenhang zwischen Druck in der V. cava inferior und dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums.  $n = 25$ .

Der Druck in der unteren Hohlvene korrelierte ebenfalls positiv hoch signifikant mit dem basal gemessenen A-Peak der Velocity im linken Atrium ( $R = 0,573$ ;  $p = 0,003$ ) (siehe Abbildung 26) und positiv signifikant mit dem im mittleren Teil des linken Atriums gemessenen A-Peak der Velocity ( $R = 0,484$ ;  $p < 0,023$ ).



**Abbildung 26:** Zusammenhang zwischen Druck in der V. cava inferior und dem basal gemessenen A-Peak der Velocity des linken Atriums. n = 24.

Eine weitere inverse signifikante Korrelation fand sich mit der Time to Peak des S-Peaks der Velocity im rechten Atrium ( $R = -0,523$ ;  $p < 0,018$ ).

Der Druck in der oberen Hohlvene korrelierte positiv signifikant mit dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums ( $R = 0,414$ ;  $p < 0,040$ ) und invers mit dem S-Peak der Velocity des rechten Atriums ( $R = -0,452$ ;  $p < 0,045$ ).

Der Druck in der linken Pulmonalarterie korrelierte positiv signifikant mit der Strainrate A des linken Atriums ( $R = 0,435$ ;  $p < 0,034$ ).

Der enddiastolische Druck im Systemventrikel (LVEDP) korrelierte invers signifikant mit dem Strain im linken Atrium ( $R = 0,400$ ;  $p < 0,047$ ).

Der Mittelwert aus linker und rechter Pulmonalarterie sowie oberer und unterer Hohlvene korrelierte positiv signifikant mit dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums ( $R = 0,440$ ;  $p < 0,028$ ), außerdem mit dem basal im linken Atrium gemessenen A-Peak der Velocity ( $R = 0,423$ ;  $p < 0,039$ ) und invers signifikant

mit der Time to Peak des S-Peaks der Velocity im rechten Atrium ( $R = -0,464$ ;  $p < 0,039$ ).

Von den im Systemventrikel gemessenen 2D-Strain-Parametern korrelierte der S-Peak der Strainrate der Hinterwand, also der „freien“ Wand, mit allen invasiv gemessenen Druckparametern außer dem Lebervenenwedgedruck, nämlich invers hoch signifikant mit dem Druck in der unteren Hohlvene ( $R = -0,610$ ;  $p < 0,002$ ), invers signifikant mit dem Druck in der oberen Hohlvene ( $R = -0,412$ ;  $p = 0,045$ ), invers hoch signifikant mit dem Druck in der linken Pulmonalarterie ( $R = -0,605$ ;  $p < 0,002$ ), ebenfalls invers hoch signifikant mit dem Druck in der rechten Pulmonalarterie ( $R = -0,049$ ;  $p < 0,003$ ), auch invers hoch signifikant mit dem invasiv gemessenen Druck im Systemventrikel ( $R = -0,637$ ;  $p < 0,001$ ) und invers hoch signifikant mit dem Mittelwert aus linker und rechter Pulmonalarterie sowie oberer und unterer Hohlvene ( $R = -0,558$ ;  $p < 0,005$ ).

## 5 Diskussion

Das Ziel der Studie bestand darin, erstens fibrotische Veränderungen in der Leber bei Patienten nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation mit zwei unterschiedlichen Methoden zu erfassen und zweitens die erfassten Veränderungen in der Leber mit umfassend analysierten systolischen und diastolischen Parametern der myokardialen Funktion zu vergleichen.

Die prospektive Studie mit 39 Patienten nach Fontan-Operation zeigt als Hauptergebnis, dass Patienten mit Fontan-Zirkulation im Langzeitverlauf laborchemische und sonographisch feststellbare fibrotische Veränderungen in der Leber aufweisen. Dies hängt sicherlich vor allem mit dem nicht-pulsatilen, verlangsamten Blutfluss in der unteren Hohlvene zusammen, der zu einem Blutrückstau in nächstangeschlossene Organe wie Leber und Darm führt.

Der Fontan-Kreislauf stellt aufgrund des Fehlens einer Pumpfunktion zwischen dem systemvenösen Rückstrom und dem Pulmonalgefäßbett eine sehr labile und nicht-physiologische Blutströmung dar. Daher können geringe Abflussbehinderungen in der Fontan-Zirkulation oder latente Störungen in der kardialen Hämodynamik für diesen Blutfluss von Bedeutung sein.

Die Verlangsamung des passiven Flusses in der Fontan-Zirkulation hängt einerseits mit pulmonalen Faktoren wie Gefäßwiderstand, Wachstum der zentralen und peripheren Lungengefäße und dem transpulmonalen Gradienten, andererseits auch mit der systolischen und diastolischen Leistung des univentrikulären Herzens zusammen. Viele Patienten mit univentrikulärem Herzen weisen latente systolische und diastolische Dysfunktionen auf, die mit einer Erhöhung der enddiastolischen Drücke im Ventrikel und im linken bzw. gemeinsamen Atrium einhergehen, die wiederum die Hämodynamik in der Lunge und innerhalb des Fontankreislaufes beeinträchtigen.

Daher galt es, in dieser Arbeit die systolische und diastolische Funktion im Atrium und Ventrikel mit herkömmlichen sowie neuen Methoden zu analysieren und den Zusammenhang mit den Leberveränderungen herauszuarbeiten.

Unsere Hypothese bestand darin, dass die Fontan-Zirkulation im Langzeitverlauf zu Leberveränderungen führt. Dies konnte mittels verschiedener Methoden wie FibroScan und der Auswertung biochemischer Fibrosemarker bestätigt werden. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eindeutig eine erhöhte Lebersteifigkeit bei Patienten nach Fontan-Operation.

Die ausführliche Analyse der konventionellen echokardiographischen sowie der 2D-Strain-Parameter ergab, dass eher die diastolischen Parameter wie der Lungenveneneinstrom und die spätdiastolische Strainrate als die Parameter mit dem größten Einfluss auf die Leberfibrose angesehen werden können.

## **5.1 Leberfibrose**

Einige Studien haben gezeigt, dass die Fontan-Zirkulation zu venöser Leberstauung und möglichen strukturellen und funktionalen Leberveränderungen führen kann. Dies wiederum kann bei den betroffenen Patienten schlussendlich zu Leberzirrhose mit Spätschäden führen[41, 43]. Sogar das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen bei Patienten nach Fontan-Operation wurde berichtet[41].

Die Leber wurde bisher bei asymptomatischen Patienten nach Fontan-Operation nicht routinemäßig untersucht, da sie keine entscheidende Rolle hinsichtlich Morbidität und Mortalität in mittelfristiger sowie langfristiger Vorsorge zu spielen schien. In der Zwischenzeit jedoch stieg die Lebenserwartung besagter Patienten an, die Morbidität sowie Mortalität aufgrund der Frühkomplikationen der Fontan-Zirkulation nahmen ab. Nun interessiert nicht mehr nur die Mortalität, sondern die Morbidität durch Spätschäden wie die Leberfibrose und die diastolische myokardiale Funktionsschädigung gelangten an Bedeutung[55, 88].

Das Standardvorgehen zur Evaluation der Leberfibrose ist weiterhin die Leberbiopsie. Jedoch ist es ethisch nicht zu rechtfertigen, eine Leberbiopsie bei allen pädiatrischen Patienten mit Fontan-Zirkulation durchzuführen.

Daher war das Ziel dieser Studie, diese wichtige Komplikation, die Leber der Patienten mit Fontan-Zirkulation betreffend, mittels der neuen nicht-invasiven

Methode der transienten Elastographie in Kombination mit biochemischen Serumfibrinogenmarkern genauer zu beurteilen.

Durch den Einsatz zweier verschiedener Methoden war es möglich, strukturelle und funktionelle Veränderungen zu erfassen, die im Staging der Leberfibrose einen prognostischen Wert besitzen und wichtig dafür sind, die Patienten frühzeitig herauszufiltern, die ein Risiko aufweisen, eine Leberzirrhose auszubilden.

Transiente Elastographie wurde unlängst vor unserer Untersuchung bei einer Mehrzahl von Lebererkrankungen evaluiert und verschiedene Studien, die die Reproduzierbarkeit der transienten Elastographie evaluierten, berichteten über eine hohe Intra-Observer (96 – 98 %) und Inter-Observer (89 – 98 %) Übereinstimmung[89-91]. Wenige Jahre vor Durchführung unserer Studie wurde diese Methode bei Kindern mit Leberfibrose, die gleichzeitig leberbiopsiert wurden, mit entsprechend guter diagnostischer Genauigkeit wie bei Erwachsenen validiert[51, 52].

Die negative signifikante Korrelation der Werte der transienten Elastographie mit dem Faktor V, der bekanntlich mit fortschreitender Lebererkrankung abnimmt[92], bekräftigt den Einsatz der nicht-invasiven transienten Elastographie als einen Marker für die Beurteilung eines etwaigen Fortschreitens einer Lebererkrankung bei dieser neuerdings zahlenmäßig zunehmenden Gruppe von Patienten.

In unserer Studie hatte lediglich ein Patient klinische und sonographische Zeichen einer Leberzirrhose (tiefe Thrombozytenzahl, niedriges Albumin, erhöhtes Bilirubin, höckerige Leberoberfläche, Hypertrophie des Segments I, Zeichen von portaler Hypertension).

Alternative nicht-invasive und dabei verlässliche Methoden, um das Ausmaß der Leberfibrose bei Fontan-Patienten zu bestimmen, sind wichtig und werden gebraucht um eben den Schweregrad der Lebererkrankung zu bestimmen. Nachfolgende Studien fanden, dass Routine-Laboruntersuchungen nicht sensitiv genug seien, um Patienten mit milder bis moderater Fibrose herauszufiltern. Bildgebende Techniken wie Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie seien lediglich in der Lage Leber-

parenchymveränderungen zu detektieren sobald die Leberfibrose bereits fortgeschritten sei[93, 94].

Becky Chen et al. schreiben, die mittels transienter Elastographie ermittelte Lebersteifigkeit repräsentiere ein vielfach größeres Stichprobenmuster als die Biopsie, da sie sich auf ein Lebervolumen beziehe, das mindestens 100 mal größer sei als das einer Leberbiopsie[93, 95].

Auch andere nachfolgende Studien wie die von Yoo et al. berichten, dass ein signifikanter Teil der langjährigen Fontan-Patienten eine Leberstauung entwickle und dass transiente Elastographie eine einfache und nützliche Methode sei um besagte Leberstauung zu beurteilen[96].

In der vorliegenden Studie fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen dem Fibroestaging nach transienter Elastographie und dem Zeitintervall seit Fontan-Operation. Besonders fünf Jahre nach der Durchführung der Fontan-Operation (siehe Abbildung 16) stieg die Zahl der Patienten mit signifikanter Leberfibrose deutlich an. Auch zeigte sich eine Korrelation der Fibroestadienbestimmung mit dem Alter der Patienten.

Diese beiden Korrelationen zwischen Fibroestaging und Zeitintervall nach Fontan-Operation beziehungsweise Alter der Patienten bestätigten sich auch in späteren Studien wie derjenigen von Wu et al.[97].

Die morphologischen und funktionalen Veränderungen in der Leber mit zunehmendem Zeitintervall seit Fontan-Operation und ansteigendem Alter treten zeitgleich mit Änderungen in der systolischen und diastolischen Funktion des univentrikulären Herzens auf. Cheung et al. beschreiben linksventrikuläre Complianceminierungen sowie diastolische Relaxationsabnormalitäten, die lange nach Fontan-Prozedur bestehen bleiben[98].

Jedoch bleibt der genaue pathophysiologische Mechanismus, der zur Leberbeschädigung im Rahmen der Fontan-Zirkulation führt, nicht eindeutig geklärt.

Ebenso wie der FibroScan-Wert korrelierte der nekrotisch-entzündliche Serummarker (ActiTest) signifikant mit dem Zeitintervall seit Fontan-Operation (siehe Abbildung 18) und dem Alter des Patienten am Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung.

Die Ergebnisse einer signifikanten Korrelation des nekrotisch-entzündlichen Serummarkers, als indirektem Marker für die nekrotisch-entzündliche Aktivität (Nekrose) mit dem retrograden Fluss in der Lebervene, deutet auf eine hämodynamisch induzierte Leberstauung aufgrund eines verlangsamten Blutflusses im pulmonalen Kreislauf hin. Benannte Stauung kann zu einer inflammatorischen Aktivität in der Leber mit nachfolgender erhöhter Fibrose führen. Diese Hypothese wird unterstützt von der signifikanten Korrelation zwischen den Werten der transienten Elastographie und dem Level der Alanin-Aminotransferase (ALAT) als einem Entzündungsmarker. Dieser Zusammenhang kann die krankhaften Ultraschallbefunde der Lebermorphologie in unserer Studie erklären, welche zum Teil durch lang anhaltende venöse Leberstauung bedingt sein könnten.

Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien, welche von einer Korrelation zwischen dem systemvenösen Druck und der Bestehensdauer der Fontan-Zirkulation mit Leberfibrose sowie Leberzirrhose berichten[41, 43]. Von krankhaften histologischen Leberbefunden wurde bei Patienten mit fehlerhafter Fontan-Zirkulation und bei Erwachsenen mit Rechtsherzversagen berichtet[99, 100].

Das pathologische Substrat scheint ähnlich zu sein. Der hämodynamische Stauungsprozess beginnt üblicherweise in Form von sinusoidaler Dilatation, Parenchymatrophie und fortschreitender sinusoidaler Kollagenablagerung um die Venen herum. Bleibt der Stauungseffekt längerfristig bestehen, schreiten diese morphologischen Veränderungen fort und führen zu schweren Umbauten in der Leberarchitektur und diffuser sinusoidaler Fibrose sowie Zirrhose[99, 100].

Die abnormalen hämodynamischen Bedingungen des langsamen passiven Flusses gepaart mit der venösen Leberstauung bei Fontan-Patienten können zu denselben pathophysiologischen Mechanismen wie Leberfibrose und Leberzirrhose führen.

Die Bestätigung der Leberfibrose mit Hilfe der neuen Methoden hat eine prognostisch große Bedeutung in Hinsicht auf Morbidität und Mortalität.

In einer 2006 veröffentlichten Studie wurde gezeigt, dass der Serumfibrosemarker (FibroTest) einen prognostisch ähnlichen Wert wie die Leberbiopsie

bezüglich der Fünf-Jahres-Überlebensrate hat[101]. Daher scheinen die nicht-invasiven Methoden zur Bestimmung der Leberfibrose der Leberbiopsie nicht unterlegen zu sein.

Demzufolge ist es in der vorliegenden Studie ethisch nicht gerechtfertigt, eine Leberbiopsie bei allen diesen jungen Kindern nach Fontan-Operation durchzuführen.

Wu et al. schließen aus ihrer späteren Studie, dass transiente Elastographie ein nützliches Hilfsmittel sein kann, um Fontan-Patienten zu identifizieren, bei denen eine invasive Bestimmung des Leberparenchymzustandes gerechtfertigt ist[97].

Nach der Fontan-Operation haben Patienten mit univentrikulären Herzen systolische und diastolische myokardiale Dysfunktionen, woraus abnormale venöse Hämodynamiken resultieren. Dies ist in erster Linie für die nächstfolgend angeschlossenen Organe wie die Leber von Bedeutung[37]. Der kontinuierlich erhöhte venöse Druck in der unteren Hohlvene führt automatisch zu einer Stauung im venösen System der Leber, die per se mit einer erhöhten Lebersteifigkeit assoziiert ist.

Bis zur Durchführung unserer Evaluationen hatte keine prospektive Studie die transiente Elastographie (FibroScan) für die Evaluierung der Lebersteifigkeit und Fibrose bei pädiatrischen Patienten mit Fontan-Zirkulation oder überhaupt bei Patienten mit Stauungslebern benutzt.

Aufgrund des erhöhten Blutvolumens in der Leber dieser Patienten wird von einer möglichen Überschätzung des errechneten Leberfibrosestadiums ausgegangen. Dies erklärt die Unterschiede in der Zuteilung der Leberfibrosestadien zwischen transientser Elastographie und dem Fibrosemarkerscore in der vorliegenden Studie. Das mittlere Fibrosestadium war  $2,9 \pm 1,1$  nach transientser Elastographie und  $1,7 \pm 1,0$  nach dem Serumfibrosemarker (siehe Tabelle 5). Die FibroTest-Ergebnisse sind unabhängig von einem Blutstau in der Leber. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen FibroScan- und FibroTest-Werten, daher gehen wir von einer Überschätzung der Fibrose nach FibroScan um ungefähr ein Fibrosestadium aus. Zwar scheinen die Werte gemessen mittels transientser Elastographie überschätzt zu sein, doch es war eine fibrotische Veränderung bei diesen Patienten anhand von biochemischen

Markern (FibroTest) nachweisbar. Somit konnte diese Leberveränderung parallel anhand zweier unterschiedlicher Methoden festgestellt werden.

Zum Zeitpunkt unserer Studie schlussfolgerten wir, dass die serielle Untersuchung mit der transienten Elastographie speziell für ein individuelles Follow-up eine Verwendung finden könnte. Hierbei könnte ein progredienter Anstieg der FibroScan-Werte als ein Zeichen für progressive Leberfibrose bei dem jeweiligen Fontan-Patienten interpretiert werden. Jedoch sind weiterhin longitudinale Studien nötig, um diese Annahme zu unterstützen.

Die Ergebnisse müssen interpretiert werden, indem die Befunde der hämodynamischen Untersuchungen sowie auch der quantitativen Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion im univentrikulären Herzen berücksichtigt werden.

Mittlerweile kamen mehrere Arbeitsgruppen zu der Auffassung, dass transiente Elastographie ein sinnvolles Werkzeug sei um die Lebersteifheit bei Kindern nach Fontan-Operation zu beurteilen[93, 96, 97]. Becky Chen et al. vertreten ebenfalls die Auffassung, dass die transiente Elastographie in der leberspezifischen Nachsorge einen hohen Nutzen habe[93].

Die nachweisbaren Leberveränderungen in der vorliegenden Studie vor allem gemessen mittels transientser Elastographie und dem Fibrosemarkerscore scheinen auch mit einer latenten systolischen und vor allem diastolischen Dysfunktion des univentrikulären Herzens zusammenzuhängen.

Wegen des nicht-invasiven Charakters dieser Studie wurden keine simultanen invasiven hämodynamischen Messungen des pulmonalarteriellen Druckes und des Widerstandes in der Fontan-Zirkulation durchgeführt.

Wir vermuteten bereits, dass der passive langsame Fluss in der Fontan-Zirkulation ohne antegrade Pumpfunktion verantwortlich sein könnte für die fibrotischen Veränderungen bei diesen Patienten. Eine spätere Studie kam zu demselben Ergebnis[97].

Schließlich war unsere Studie bis zu deren Durchführung die größte prospektive institutionelle Querschnittsstudie, die zeigte, dass Patienten nach Fontan-Operation potentiell gefährdet sind, Leberfibrose und Leberzirrhose mit deren Folgekrankheiten zu entwickeln.

Hierbei zeigt sich, wie bereits erwähnt, dass das Risiko für Leberfibrose mit dem Zeitintervall seit Fontan-Operation und dem Alter des Patienten zunimmt.

Nicht-invasive Methoden, wie die transiente Elastographie und die Fibrose-markerscores scheinen daher wertvolle Hilfsmittel zu sein, um Leberfibrose bei diesen Patienten frühzeitig zu detektieren und könnten hilfreich sein um ein Fortschreiten der Lebererkrankung während des Routine Follow-up zu erkennen. Konsequente diagnostische und therapeutische Konsequenzen können daher abgeleitet werden. Bei Patienten mit fortschreitender Leberfibrose sollte eine invasive Untersuchung mit umfassender Evaluation der Hämodynamik im Fontan-Kreislauf erfolgen. Morphologische Engen können interventionell mit Stents behandelt werden. Die Volumenbelastung durch Kollateralen kann durch interventionellen Verschluss dieser Kollateralen vermindert werden. Weiterhin könnte der Widerstand in der Lunge durch den Einsatz neuerer Vasodilatoren wie des Endothelin-Blockers Bosentan oder des Phosphodiesterasehemmers Sildenafil behandelt werden[102, 103]. Mittlerweile haben kleinere Studien gezeigt, dass die orale Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren, eingeschlossen Endothelinantagonisten, die Hämodynamik und die körperliche Leistungsfähigkeit nach totaler cavopulmonaler Anastomose verbessert[104-107]. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie TEMPO besagt, dass die Behandlung mit Bosentan sicher durchgeführt werden kann und die körperliche Belastbarkeit bei Fontan-Patienten verbessert[108].

Solche Screening-Programme könnten weitere bedeutende Konsequenzen haben, wenn Patienten mit versagendem Fontan-Kreislauf Kandidaten für orthotope Herz- und/oder Lebertransplantation werden.

## **5.2 Kardiale Funktion bei Patienten mit univentrikulären Herzen**

### **5.2.1 Elektrokardiogramm**

Der Lebersteifigkeitswert gemessen mittels FibroScan korrelierte mit der QT-Zeit (siehe Abbildung 19) und invers mit der Herzfrequenz aber nicht mit der korrigierten QTc-Zeit. Hierbei handelt es sich um eine einfache Korrelation. Ob ein kausaler Zusammenhang besteht, ist unklar. Dies könnte zeigen, je länger die QT-Zeit und je niedriger die Herzfrequenz, desto höher die Lebersteifigkeit, da sich bei langsamer, also verminderter Herzarbeit vermehrt Blut vor dem Herzen im Pulmonalkreislauf staut, welches zur Leberkongestion führt.

Die Fläche des Atriums korrelierte positiv mit der QT-Zeit und invers mit der Herzfrequenz. Dieser Zusammenhang ist möglicherweise eher auf den verlangsamten Herzrhythmus zurückzuführen. Inwieweit ein abwechselnder Sinus- mit atrialem Rhythmus die diastolische Funktion und Relaxation bei diesen Patienten beeinträchtigt, ist aus den vorhandenen Daten nicht gänzlich zu entnehmen.

### **5.2.2 Konventionelle echokardiographische Parameter**

Bei Patienten mit univentrikulärem Herz gestaltet sich die Aufnahme und Analyse des morphologisch abweichenden Systemventrikels aufgrund dessen komplexer Geometrie als schwierig.

#### **5.2.2.1 Ejektionsfraktion**

Das breite Spektrum an zugrunde liegenden kardialen Malformationen machte die Erhebung der EF-Werte schwierig und daher grenzwertig zuverlässig, wie auch bereits in anderen Studien beschrieben[87].

#### **5.2.2.2 Tei-Index**

Bei abnormal geformten Ventrikeln stoßen herkömmliche Untersuchungstechniken an Grenzen. Da der Tei-Index eine Ratio aus Zeitintervallen darstellt,

kann mittels seiner Hilfe unabhängig von geometrischen Voraussetzungen die globale ventrikuläre Funktion gemessen werden[109].

Normwerte bei univentrikulären Herzen sind nicht vorhanden. Die isovolumentrischen Kontraktions- und Relaxationszeiten sind aufgrund der komplexen Anatomie der univentrikulären Herzen ohnehin verändert. Daher ist die Berücksichtigung der normalen Tei-Indexwerte, welche bei Gesunden erhoben wurden, problematisch.

Wie bereits in früheren Studien korrelierte der Tei-Index weder mit der Herzfrequenz noch mit dem Alter bei Operation, der Zeitspanne oder der Follow-up-Zeit nach Operation[109].

#### 5.2.2.3 Atrioventrikularklappe

Die mittelschwere bis schwere Atrioventrikularklappeninsuffizienz ist ein bekannter Faktor, der die späte Mortalität nach cavopulmonaler Konnektion beeinflusst[110]. Bei unseren Patienten war keine schwere Atrioventrikularklappeninsuffizienz nachweisbar. Die Atrioventrikularklappeninsuffizienz bei univentrikulären Herzen führt zu einer Erhöhung der Füllungsdrücke im gemeinsamen Atrium und somit zu einer Zunahme des pulmonalarteriellen Widerstands in der cavopulmonalen Anastomose. Jede, wenn auch kleine, hämodynamische Veränderung ist möglicherweise für diese instabile cavopulmonale Zirkulation verantwortlich.

#### 5.2.2.4 Aortenklappe

Zwischen dem Grad der Aortenklappeninsuffizienz und den Fibrosewerten war keine Korrelation nachzuweisen.

#### 5.2.2.5 Lungenvenenflüsse

Die Lungenvenenflüsse der von uns untersuchten Fontan-Patienten (siehe Tabelle 8) weichen wenig von denen der Normalbevölkerung ab (Normwerte:  $S = 0,5 \pm 0,1$ ;  $D = 0,6 \pm 0,1$ ;  $A = 0,2 \pm 0,1$ )[111]. Eine vergleichende Untersuchung der Lungenvenenflüsse zwischen Fontan-Patienten und einem Normalkollektiv liegt bislang nicht vor. Daher kann nicht sicher bewertet werden,

ob die mangelnde Abweichung der Lungenvenenflüsse bei Patienten mit Fontan-Zirkulation von denen der Normalbevölkerung Normalität oder Pathogenität ausdrückt.

Der systolische Peak des Lungenvenenflusses korrelierte negativ hoch signifikant mit dem Lebersteifigkeitswert (siehe Abbildung 20).

Ähnlich korrelierte auch der Quotient aus systolischem Lungenvenenfluss (S) und frühdiastolischem Lungenvenenfluss (D) negativ hoch signifikant mit der Lebersteifigkeit.

Die Leberstauung und die sekundäre Leberfibrose sind ohne Zweifel mit einer verlangsamten passiven Drainage des Blutes durch die Lunge in die Vorhöfe verbunden. Die diastolische Funktion und vor allem die Vorhofrelaxation und der damit verbundene aktive Sogeffekt der Vorhöfe spielen eine wichtige Rolle für eine Flusspassage durch die Lunge bei dieser instabilen Zirkulation ohne Pumpkammer. Bei diesen Patienten kommt es im weiteren Verlauf zu einer Abnahme der diastolischen Funktion in der Kammer und im Vorhof. Dies ist möglicherweise einer der wichtigsten Faktoren, die sekundär zu einer Leberstauung und Leberfibrose führen.

#### 5.2.2.6 Fenestration

Der mittlere Druckgradient über der Fenestration (siehe Tabelle 9), der über den 25 offenen Fenestrierungen gemessen wurde, korrelierte invers mit den Parametern der Vorhofplanimetrie, mit der maximalen Fläche des gemeinsamen Vorhofs, mit der Fläche des gemeinsamen Vorhofs zum Zeitpunkt des Beginns der Kontraktion (onset contraction) und der minimalen Fläche des gemeinsamen Vorhofs.

Dies spiegelt die diastolische Funktion und Elastizität des gemeinsamen Vorhofs wider.

#### 5.2.2.7 Vorhofplanimetrie

Die positive Korrelation der Fläche des gemeinsamen Vorhofs mit der Lebersteifigkeit und mit dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums sowie die inverse Korrelation mit dem A-Peak der Strainrate der Vorderwand des

Systemventrikels weisen auf den Zusammenhang zwischen der Leberstauung und der Vorhoffunktion dieser Patienten hin.

#### 5.2.2.8 Active emptying Area fraction (atriale aktive Ejektionsfraktion)

Die Korrelation der active emptying Area fraction mit dem Laborwert Alanin-Aminotransferase (ALAT) weist ebenfalls auf den Zusammenhang zwischen der Abnahme der Leberelastizität und der verschlechterten gesamtdiastolischen Compliance (Störung der Relaxierung des Ventrikels während der Diastole) bei diesen Patienten hin.

### **5.2.3 Evaluation der myokardialen Funktion mittels Speckle Tracking (2D-Strain)**

Die alleinige Betrachtung der myokardialen Geschwindigkeiten enthält Artefakte, weswegen sich die Bestimmung von Strain und Strainrate als quantitative objektivierbare Technik zur Einschätzung der globalen myokardialen Funktion und Kontraktilität etabliert hat. Im Gegensatz zur Doppler-basierten Echokardiographie (TDI) ermöglicht Speckle Tracking (z.B. EchoPac) die Analyse der myokardialen Funktion unabhängig vom Insonationswinkel. Mithilfe von 2D-Strain-Imaging (Speckle Tracking) kann die regionale myokardiale Funktion besser evaluiert werden. Zeitaufwand und Lernkurve zur Aufnahme optimaler hochauflösender Videosequenzen schränken den Einsatz der Speckle Tracking Technik in der täglichen Routine derzeit noch ein[112].

Vitarelli et al. fanden heraus, dass bei Patienten nach Fontan-Operation der Peak der systolischen Geschwindigkeit (Velocity) des Mitralklappenrings (angegeben in cm/s) gut mit der ventrikulären Ejektionsfraktion korrelierte und dass der Peak der frühen diastolischen Geschwindigkeit sowie die Ratio zwischen der frühen und späten diastolischen Mitralklappenring-Geschwindigkeit reduziert sind, was eine diastolische Dysfunktion auch bei normaler systolischer Ejektionsfraktion zeigt[113].

In unserer Studie fanden wir keine Korrelation zwischen der Velocity in der Mitralklappenregion und der ventrikulären Ejektionsfraktion.

## **5.2.4 Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit**

### 5.2.4.1 Bivariate Korrelationen

Der negative Korrelationszusammenhang zwischen dem Lebersteifigkeitswert und dem systolischen Peak des Lungenvenenfluss könnte einfach daher rühren, dass bei niedrigem systolischen Fluss in den Lungenvenen der Druck in der V. cava inferior ansteigt und sich Blut vermehrt zurück, unter anderem in die Leber staut, was hier zu einer chronischen Kongestion und folglich Fibrose führt.

Die negative Korrelation des Fibrosewertes mit dem A-Peak der Strainrate des Systemventrikels lässt sich folgendermaßen erklären: Je kleiner der A-Peak der Strainrate, also die enddiastolische Verformungsrate des Systemventrikels, desto schlechter die aktive Vorhofkontraktion, desto mehr Blut staut sich über die Lungengefäße zurück in die Leber, was eine fortschreitende Fibrose bewirkt.

Gleichzeitig besteht bei hohen Fibrosewerten ein erhöhter S-Peak der Strainrate, was die Anstrengung des Ventrikels widerspiegelt.

Der geringe Unterschied zwischen den Ergebnissen mit und ohne Gewichtung nach Sinusrhythmus, wobei 33 Patienten (am Tag der Untersuchung) einen stabilen Sinusrhythmus vorwiesen, 4 Patienten hingegen nicht, lässt darauf schließen, dass die Tatsache, ob ein Sinusrhythmus besteht oder nicht, keine immensen Auswirkungen auf die hämodynamische Situation der Patienten hat.

## **5.2.5 Morphologie des univentrikulären Systemventrikels**

Unsere statistische Analyse zeigt, dass der morphologische Typ der Hauptkammer zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Lebersteifigkeit hat. In der graphischen Boxplotdarstellung ist allerdings ein Trend zu höheren Lebersteifigkeitswerten bei univentrikulären Herzen vom Rechtstyp zu erkennen (siehe Abbildung 21). Wir nehmen an, dass sich dieser Trend mit zunehmendem Zeitintervall seit Fontan-Operation und Alter der Patienten verstärkt. Alsoufi et al. schreiben ebenfalls, dass in Ihrer Studie im mittelfristigen

Follow-up die Art des systemischen Ventrikels lediglich einen Trend zu niedrigeren Überlebensraten zeigte, in der multivariablen Analyse der rechte Ventrikel aber nicht mit Mortalität assoziiert war, im Gegensatz zu anderen Variablen wie genetische Syndrome, niedriges Körpergewicht und zugrunde liegende kardiale Malformation. Sie postulieren, dass die Auswirkungen der dominanten ventrikulären Morphologie auf die Langzeitergebnisse weiter untersucht werden müssten, da die Insuffizienz des rechten Ventrikels und die damit verbundene Trikuspidalklappeninsuffizienz erst in späteren Stadien auftreten könnten[114].

### **5.2.6 NT-proBNP**

Typische Langzeitkomplikationen nach Fontan-Operation sind mit hohen NT-proBNP-Leveln assoziiert[87].

Die erhöhten NT-proBNP-Werte weisen auf eine systolische und diastolische Myokarddysfunktion bei Patienten mit univentrikulären Herzen und Fontan-Zirkulation hin. Bei unseren Patienten betrug der NT-proBNP-Wert im Mittel 168,0 pg/ml (31,3 - 698,7 pg/ml, SD  $\pm$  151,3). Nachdem bekanntermaßen die Plasma-NT-proBNP-Konzentrationen bei Patienten nach Fontan-Operation im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erhöht ist, fanden Man et al. unter anderem mit Hilfe von Tissue Doppler Echokardiographie, dass der Plasma-NT-proBNP-Spiegel in erster Linie die diastolische Funktion des Systemventrikels widerspiegelt[87, 115].

Der NT-proBNP-Wert korrelierte signifikant auch in unserer Studie eher mit diastolischen als systolischen Parametern der atrialen und ventrikulären Wandfunktion. Eine positive signifikante Korrelation fand sich zwischen dem NT-proBNP und dem A-Peak der Strainrate der Hinterwand des univentrikulären Herzens und eine negative signifikante Korrelation mit dem A-Peak der Strainrate der rechten Wand des Atriums (siehe Abbildung 21). Dies bestätigt die Wertigkeit der reduzierten atrialen Funktion bei diesen Patienten. Die relativ erhöhten Werte des A-Peaks der Strainrate im Atrium sehen wir als Ausdruck einer aktiv-kompensatorischen Adaptation als Antwort auf eine latente myokardiale Dysfunktion im Ventrikel[39, 116, 117]. Der erniedrigte A-Peak der Strainrate im Ventrikel spiegelt jedoch die eigentliche Störung in der

myokardialen Funktion im Ventrikel wider. Daher waren die Korrelationen des NT-proBNP negativ mit dem A-Peak der atrialen Strainrate und positiv mit dem A-Peak der ventrikulären Strainrate.

Die Korrelationen der NT-proBNP-Werte mit den Strainwerten und globalen Strainwerten des rechten Atriums und den globalen Strainwerten der Ventrikelvorderwand sind in diesem Zusammenhang plausibel und zeigen latente myokardiale Dysfunktionen aufgrund einer Volumen- und/oder Druckbelastung des univentrikulären Herzens. Die Vorhoffunktion scheint immer ein Spiegelbild der systolischen und diastolischen Dysfunktion zu sein.

Wie bereits in früheren Studien fand sich weder eine Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Alter der Patienten noch zwischen NT-proBNP und der Follow-up-Periode[87].

NT-proBNP wird hauptsächlich von den Kammern als Reaktion auf ventrikuläre Volumen- und Druckbelastung produziert. Andere Studien fanden im Gegensatz zu unseren Ergebnissen erstaunlich niedrige NT-proBNP-Werte[118, 119], vor allem längere Zeit nach Fontan-Operation und erklärten dies mit der verhältnismäßig niedrigen Vorlast bei Fontan-Zirkulation[87]. Wir fanden verhältnismäßig hohe NT-proBNP-Werte, wobei die Patienten die Fontan-Operation im Mittel erst seit 5,6 Jahren hinter sich hatten.

NT-proBNP hat einen prognostischen Wert für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Konzentration des NT-proBNP im Plasma korreliert mit dem Schweregrad des Herzversagens bei Kindern und Erwachsenen nach Fontan-Operation[120]. Daher ist die Bestimmung von Plasma-NT-proBNP-Spiegeln in der Langzeitbetreuung von Patienten mit univentrikulären Herzen sinnvoll. Obwohl ein niedriger NT-proBNP-Wert hämodynamische Restriktionen und spezifische Folgeerkrankungen nicht ausschließt[87].

Interessanterweise fand sich keine Korrelation zwischen den gemessenen NT-proBNP-Werten und evaluierten herkömmlichen Echoparametern wie Ejektionsfraktion, E/A und Tei-Index. Weiterhin fand sich keine Korrelation zwischen den Fibroseparametern und den NT-proBNP-Werten.

### 5.2.7 Invasive Druckparameter

Bei den routinemäßig zwischen 07/2006 und 09/2008 durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen wurde invasiv im Mittel ein Druck von 9,8 mmHg in der unteren Hohlvene ermittelt (siehe Tabelle 21). Diese relativ erhöhten Druckwerte in der unteren Hohlvene und auch in den Lebervenen stellen eine abnorme Hämodynamik dar. Dies führt, wie bei Rechtsherzinsuffizienz, zur Stauung, vor allem in der Leber[121]. Leider war die invasive Evaluation der Hämodynamik bei diesen Patienten nicht zeitnah. Eine invasive Evaluation simultan zu den anderen Untersuchungen war nicht mit dem nicht-invasiven Charakter der Studie vereinbar.

Nichtsdestotrotz ergab sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem Druck in der unteren Hohlvene und dem S-Peak der Lungenvenen sowie eine hochsignifikante inverse Korrelation zu der Relation zwischen dem S- und dem D-Peak der Lungenvenen. Dies zeigt wiederum den Zusammenhang zwischen der Stauung in der unteren Hohlvene und der veränderten diastolischen Funktion.

Weiterhin bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Druck in der unteren Hohlvene und der Leberfibrose (siehe Abbildung 22).

Ebenfalls zeigten sich Korrelationen der invasiv gemessenen Druckparameter mit einigen laborchemischen, vor allem die Leberzellschädigung quantifizierenden Parametern, allen voran die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) (siehe Abbildung 23).

Dies zeigt erneut, dass ein venöser Rückstau zu einer Leberschädigung und zunehmenden Leberfibrose führt.

Außerdem fanden wir eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Druck in der unteren Hohlvene und dem A-Peak der Strainrate des linken Atriums (siehe Abbildung 24) und auch mit dem A-Peak der Velocity des linken Atriums (siehe Abbildung 25). Hier zeigt sich, je schlechter die Vorhoffkontraktion also Vorhofffunktion, desto höher der Druck in der unteren Hohlvene und damit der Rückstau in die Leber. Die Vorhofffunktion, als Ausdruck der diastolischen Funktion, scheint eine gewisse aktive Saugfunktion bei der passiven Drainage des Blutes durch die Lunge bei Patienten mit Fontan-Zirkulation zu besitzen.

Die Tatsache, dass alle intrakardial gemessenen Druckparameter -meist hochsignifikant invers mit dem S-Peak der Strainrate der Hinterwand, also der „freien“ Wand des Systemventrikels korrelierten, zeigt, dass die intrakardialen Druckparameter umso höher sind, je langsamer die zeitliche Veränderung ist, mit der die Deformation des Myokards stattfindet, also je schlechter die Funktion des univentrikulären Herzens ist.

### **5.2.8 Vorhoffunktion**

Es zeigten sich deutlich höhere Strainwerte im Atrium als im Ventrikel, welche passiv durch Ventrikelbewegung zustande kommen.

Die regionalen Myokardverformungen (Strain) der vorderen und hinteren Wand des Einkammerventrikels waren in vorherigen Studien unserer Arbeitsgruppe bei den untersuchten Fontan-Patienten im Vergleich zu Normwerten signifikant vermindert[39, 55]. Die globale Vorhoffunktion (Active emptying Area fraction) sowie die regionale links- und rechtsatriale Strainrate waren in besagten Studien bei den Fontan-Patienten signifikant niedriger als die Normwerte. Die regionale Vorhoffunktion, die in der Strainrate abgeleitete A-Welle, war bei Patienten mit extraatrialem Baffle signifikant besser als bei Patienten mit intraatrialem Baffle[39, 55].

Die relativ erhöhten Werte des A-Peaks der Strainrate in der linksatrialen Wand und die inverse Korrelation zu NT-proBNP wiesen auf eine kompensatorische Reaktion des gemeinsamen Vorhofes bei den univentrikulären Herzen nach Anlage der cavopulmonalen Anastomose hin[39, 55]. Die komplexe Anatomie nach Anlage eines Tunnels im rechtsatrialen Bereich des Vorhofes und mehrere Operationen tragen dazu bei, dass die Patienten mit univentrikulären Herzen im Langzeitverlauf oft keine normale diastolische ventrikuläre und atriale Relaxation aufweisen[98]. Die beobachtete Leberfibrose könnte daher neben dem erhöhten Druck im Fontan-Kreislauf auch mit gestörter Relaxation zusammenhängen. Der erniedrigte systolische Lungenveneneinstrom korrelierte in der bivariaten Analyse mit den Leberfibroseparametern nach Fibroscan und der ALAT. Auch die aktiven atrialen Deformationsraten sowohl in der Kammer als auch im Vorhof weisen einen Zusammenhang mit dieser Leberveränderung auf.

### 5.3 Limitationen

Leider wurde hinsichtlich der Blutmarker keine Kontrollgruppe rekrutiert, da wir einer gesunden Gruppe die Blutentnahme nicht zumuten wollten.

Bei der Auswertung erfolgte keine Aufgliederung in die Untergruppen intra- und extrakardialer Fontantunnel, da die Gruppe der extrakardialen mit einer Anzahl  $n = 2$  zu gering im Vergleich zu  $n = 37$  in der intrakardialen Gruppe waren, was statistisch keine Signifikanz erlangt hätte. Außerdem ging es in dieser Studie primär nicht um die Unterscheidung zwischen den Outcomes der einzelnen Varianten der Fontan-Operation.

Auch handelt es sich nicht um eine longitudinale, sondern um eine Querschnittsstudie.

Das Problem des FibroTests ist eine Unschärfe im Bereich der gering bis mittelgradig ausgeprägten Leberfibrose[122].

Derzeit ist die Leberbiopsie immer noch der Referenzstandard für die Beurteilung der Leberfibrose. Demzufolge ist eine Beschränkung der vorliegenden Studie der fehlende Vergleich der nicht-invasiven Methode mit einer gleichzeitigen histologischen Bestimmung der Leberfibrose mittels Leberbiopsie.

Allerdings ist (auch) die Genauigkeit der Leberbiopsie aufgrund der Intra- und Interobserver-Variabilität und aufgrund von Probenfehlern limitiert[48]. In einer Studie an mehr als 10.000 virtuellen Biopsien zeigten Bedossa et al.[48], dass das Leberfibrosestadium lediglich in 65 % der Fälle richtig diagnostiziert wurde, wenn die Probe mindestens 15 mm lang ist, in 75 % der Fälle, wenn die Probe mindestens 25 mm lang ist und dass die optimale Länge 40 mm betragen sollte.

Jedoch erfüllen die meisten Biopsien sogar an großen hepatologischen Zentren diese Kriterien nicht optimal[73].

Ideal wäre es, die Fibroseparameter in der Leber zeitnah mit dem invasiv gemessenen Widerstand im Lungengefäßbett zu messen. Dies stellt jedoch technisch und methodisch eine Herausforderung dar. Im Vergleich mit dem physiologischen pulsatilen Lungenkreislauf ist der Fluss in der Fontan-Zirkulation langsam und nicht pulsatil. Geeignete Methoden zur Evaluierung des

Lungenwiderstandes bei einem spontan atmenden und sedierten Patienten sind limitiert.

Insgesamt konnten die Leberveränderungen mit zwei unabhängigen Methoden dokumentiert werden. Der Zusammenhang zwischen der Leberfibrose und möglichen latenten myokardialen Dysfunktionen konnte plausibel mit unterschiedlichen Parametern nachgewiesen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Kuroczynski, W., [*Development of the Fontan procedure as therapeutic concept for children with complex congenital heart disease*]. Herz, 2007. 32(3): p. 241-7.
2. Kaulitz, R., *Funktionell univentrikuläre Kreislaufsysteme- Klinik, Verlauf und Langzeitprognose nach definitiver Palliation* 1998.
3. Hausdorf, G., ed. '*Herz- und Kreislaferkrankungen*' in: *Kinderheilkunde*. ed. B.H. Koletzko, G.A. 2000, Springer Verlag: Berlin. 395-397.
4. Apitz, J., ed. *Pädiatrische Kardiologie*. 2002. 398.
5. Humes, R.A., et al., *Results of the modified Fontan operation in adults*. Am J Cardiol, 1988. 61(8): p. 602-4.
6. Gutfried, C., *Ventrikeldimension, Masse und Funktion spät nach Fontanoperation*, in *Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler*. 2003, Technische Universität: München.
7. Robert M. Freedom, M., FRCPC, O ONT; Shi-Joon Yoo, MD, FRCPC; Haverj Mikailian, MRT(R); William G. Williams, MD, FRCSC, *The natural and modified history of congenital heart disease*.
8. Harvey, W., *Exsercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus (1628)*. 1978, Birmingham: The classics of medicine library [Birmingham]. Seite 29.
9. Magendie, F., *Phénomènes physiques de la vie: leçons professées au Collège de France*. 1842: Baillière, Paris.
10. Lichtheim, *Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck*. 1876, Junger, Breslau.
11. d'Arsonoval, J.A., *Recherches theoriques et experimentales sur la role de l'elasticité du poumon dans les phenomènes de la circulation*. 1877: Paris.
12. Starr, L.J., W.A., *The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease*. Am Heart, 1943. 26: p. 291-301.
13. Bakos, A., *The question of the function of the right ventricular myocardium: An experimental study*. Circulation, 1950. 1: p. 724-732.
14. Rodbard, S. and D. Wagner, *By-passing the right ventricle*. Proc Soc Exp Biol Med, 1949. 71(1): p. 69.
15. Carlon, C.A.M., P.G. und de Marchi, R., *Su una nova anastomosi vasale per la terapia chirurgica di alcuni vizi cardiovascolari*. Ital Chir, 1950. 6: p. 760-765.

16. Amodeo, A., et al., *Extracardiac Fontan operation for complex cardiac anomalies: seven years' experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. 114(6): p. 1020-30; discussion 1030-1.
17. Kubryk, D., Dr., *Fontan Operation*. 03.06.1997. p. 1-4.
18. Azzolina, G., S. Eufrate, and P. Pensa, *Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis*. Thorax, 1972. 27(1): p. 111-5.
19. Abrams, L.D., *Side-to-side cavopulmonary anastomosis for the palliation of the primitive ventricle*. Br Heart J 1977. 39: p. 926.
20. Hopkins, R.A., et al., *Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt. A versatile complement to the Fontan principle*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. 90(3): p. 391-8.
21. Haller, J.A., Jr., et al., *Experimental studies on permanent bypass of the right heart*. Surgery, 1966. 59(6): p. 1128-32.
22. Fontan, F. and E. Baudet, *Surgical repair of tricuspid atresia*. Thorax, 1971. 26(3): p. 240-8.
23. Pizarro, C. and M.R. De Leval, *Surgical variations and flow dynamics in cavopulmonary connections: A historical review*. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 1998. 1: p. 53-60.
24. Robicsek, F., *An epitaph for cavopulmonary anastomosis*. Ann Thorac Surg, 1982. 34(2): p. 208-20.
25. Stein, D.G., et al., *Results of total cavopulmonary connection in the treatment of patients with a functional single ventricle*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. 102(2): p. 280-6; discussion 286-7.
26. Cowgill, L.D., *The Fontan procedure: a historical review*. Ann Thorac Surg, 1991. 51(6): p. 1026-30.
27. Lee CN, S.H., Danielson GK, Puga FJ, Driscoll DJ, *Comparison of atriopulmonary versus atrioventricular connections for modified Fontan/Kreutzer repair of tricuspid valve atresia*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1986(92(6)): p. 1038-43.
28. Björk VO, O.C., Bjarke BB, Thorén CA, *Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1979. Mar;77(3): p. 452-8.
29. Puga, F.J., M. Chiavarelli, and D.J. Hagler, *Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve*. Circulation, 1987. 76(3 Pt 2): p. III53-60.
30. de Leval, M.R., et al., *Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. 96(5): p. 682-95.
31. Blalock, A.T., H.B., *The surgical treatment of malformations*. 1945.
32. Carter, T.L., R.D. Mainwaring, and J.J. Lamberti, *Damus-Kaye-Stansel procedure: midterm follow-up and technical considerations*. Ann Thorac Surg, 1994. 58(6): p. 1603-8.

33. HJ., S., *Fontan "Ten Commandments" revisited and revised*. *Pediatr Cardiol.*, 2010. 31(8): p. 1131-4.
34. Senzaki H1, I.T., Ishizawa A, Hishi T., *Reconsideration of criteria for the Fontan operation. Influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation*. *Circulation.*, 1994. 89(1): p. 266-71.
35. Airan, B., et al., *Univentricular repair: is routine fenestration justified?* *Ann Thorac Surg*, 2000. 69(6): p. 1900-6.
36. Bockeria, L.A. and R.R. Movsesian, *eComment: Re: Do we need fenestration when performing two-staged total cavopulmonary connection using an extracardiac conduit?* *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009. 9(1): p. 55.
37. Marino, B.S., *Outcomes after the Fontan procedure*. *Curr Opin Pediatr*, 2002. 14(5): p. 620-6.
38. Klimes, K., et al., *Pulmonary and caval blood flow patterns in patients with intracardiac and extracardiac Fontan: a magnetic resonance study*. *Clin Res Cardiol*, 2007. 96(3): p. 160-7.
39. Lunze, F.I., et al., *Preserved regional atrial contractile function following extra-atrial rather than intra-atrial type Fontan operation: a tissue Doppler imaging study*. *Clin Res Cardiol*, 2007. 96(5): p. 264-71.
40. Narkewicz, M.R., et al., *Hepatic dysfunction following the Fontan procedure*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003. 36(3): p. 352-7.
41. Ghaferi, A.A. and G.M. Hutchins, *Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 129(6): p. 1348-52.
42. Senzaki, H., et al., *Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with blalock-taussig shunts*. *Circulation*, 2002. 105(24): p. 2885-92.
43. Kiesewetter, C.H., et al., *Hepatic changes in the failing Fontan circulation*. *Heart*, 2007. 93(5): p. 579-84.
44. Greenway SC, C.D., Hudson M, Martin SR, Myers RP, Prieur T, Hasan A, Kirk R, *Fontan-associated liver disease: Implications for heart transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2016. 35: p. 26-33.
45. Curt J. Daniels, E.A.B., Mike J. Landzberg, Jamil Aboulhosn, Robert H. Beekman III, Wendy Book, Michelle Gurvitz, Anitha John, Binu John, Ariane Marelli, Bradley S. Marino, L. LuAnn Minich, John J. Poterucha, Elizabeth B. Rand and Gruschen R. Veldtman., *Fontan-Associated Liver Disease; Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC*. *Journal of the American College of Cardiology*. 70(25).
46. Pundi K, P.K., Kamath PS, Cetta F, Li Z, Poterucha JT, Driscoll DJ, Johnson JN, *Liver Disease in Patients After the Fontan Operation*. *American Journal of Cardiology*, 2016.

47. Bravo, A.A., S.G. Sheth, and S. Chopra, *Liver biopsy*. N Engl J Med, 2001. 344(7): p. 495-500.
48. Bedossa, P., D. Dargere, and V. Paradis, *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. 38(6): p. 1449-57.
49. Poynard, T., et al., *Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin*. Hepatology, 2003. 38(2): p. 481-92.
50. Castera, L., et al., *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2005. 128(2): p. 343-50.
51. De Ledingham V., L.B.B., Rebouissoux L., Foucher J., Castera L., Darriet M., Lamireau T., *FibroScan is a new non-invasive method for the diagnosis of liver fibrosis in children: a prospective comparison with FibroSure, and liver biopsy*. Hepatology, 2005. 42, Suppl.1: 472A.
52. de Ledingham, V., et al., *Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. 45(4): p. 443-50.
53. Lebensztejn, D.M., et al., *Serum fibrosis markers as predictors of an antifibrotic effect of interferon alfa in children with chronic hepatitis B*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005. 17(8): p. 843-8.
54. Harrison, D.A., et al., *Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair*. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(4): p. 1016-21.
55. Abdul-Khaliq, H., et al., *[Evaluation of abnormal myocardial wall motions in patients with univentricular heart by tissue Doppler echocardiography]*. Z Kardiol, 2003. 92(4): p. 319-25.
56. Klimes, K., et al., *Exercise capacity reflects ventricular function in patients having the Fontan circulation*. Cardiol Young, 2009: p. 1-6.
57. Pundi KN, J.J., Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck Ca, Dahl SH, Cannon BC, O'Leary PW, Driscoll DJ, Cetta F, *40-Year Follow-Up after the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1052 Patients*. J Am Coll Cardiol, 2015. 66.
58. Kim, S.J., et al., *Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 136(1): p. 108-16.
59. Ono, M., et al., *Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation--effect of fenestration on late morbidity*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30(6): p. 923-9.
60. Tweddell, J.S., et al., *Fontan palliation in the modern era: factors impacting mortality and morbidity*. Ann Thorac Surg, 2009. 88(4): p. 1291-9.
61. Driscoll, D.J., *Long-term results of the Fontan operation*. Pediatr Cardiol, 2007. 28(6): p. 438-42.
62. Procelewska, M., et al., *Coagulation abnormalities and liver function after hemi-Fontan and Fontan procedures - the importance of hemodynamics*

- in the early postoperative period.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. 31(5): p. 866-72.
63. Odegard, K.C., et al., *Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 137(4): p. 934-41.
  64. Mosquera, V.X., et al., *Late complication of classic Fontan operation: giant right atrial thrombus and massive pulmonary thromboembolism.* J Card Surg, 2008. 23(6): p. 776-8.
  65. Kotani, Y., et al., *Clinical outcome of the Fontan operation in patients with impaired ventricular function.* Eur J Cardiothorac Surg, 2009. 36(4): p. 683-7.
  66. Meadows, J., K. Gauvreau, and K. Jenkins, *Lymphatic obstruction and protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease.* Congenit Heart Dis, 2008. 3(4): p. 269-76.
  67. Megremis, S.D., I.G. Vlachonikolis, and A.M. Tsilimigaki, *Spleen length in childhood with US: normal values based on age, sex, and somatometric parameters.* Radiology, 2004. 231(1): p. 129-34.
  68. Sandrin, L., et al., *Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis.* Ultrasound Med Biol, 2003. 29(12): p. 1705-13.
  69. Ziol, M., et al., *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.* Hepatology, 2005. 41(1): p. 48-54.
  70. Foucher, J., et al., *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study.* Gut, 2006. 55(3): p. 403-8.
  71. Bedossa, P. and T. Poynard, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology, 1996. 24(2): p. 289-93.
  72. Imbert-Bismut, F., et al., *Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors.* Clin Chem Lab Med, 2004. 42(3): p. 323-33.
  73. Poynard, T., et al., *Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C.* Clin Chem, 2004. 50(8): p. 1344-55.
  74. Yakoob R1, B.I., Thandassery RB1, Rahman MO3, Derbala MF1, Mohannadi MJ1, John AK1, Sharma M1, Wani H1, Kaabi SA1., *Noninvasive biomarkers FibroTest and ActiTest versus liver biopsy in chronic hepatitis C patients: the Middle East experience.* Ann Gastroenterol., 2015. 28(2): p. 265-270.
  75. Tei, C., et al., *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy.* J Cardiol, 1995. 26(6): p. 357-66.

76. Telagh, R., et al., *Assessment of regional atrial function in patients with hypertrophic cardiomyopathies using tissue Doppler imaging*. *Pediatr Cardiol*, 2008. 29(2): p. 301-8.
77. Mc Dicken, N.S., G.R., *Color Doppler velocity imaging of the myocardium*. *Ultrasound Med Biol*, 1992. 18: p. 651-654.
78. Voigt, J.U., *[Tissue doppler for the assessment of LV function--what makes sense?]*. *Z Kardiol*, 2005. 94 Suppl 4: p. IV/38-42.
79. Stoylen, A., *Strain rate imaging*. norwegian university of science and technology.
80. Goo-Yeong Cho, M., PHD,\* Thomas H. Marwick, MD, PHD,† Hyun-Sook Kim, MD, PHD,‡ and M. Min-Kyu Kim, ‡ Kyung-Soon Hong, MD, PHD,‡ Dong-Jin Oh, MD, PHD‡, *Global 2-Dimensional Strain as a new Prognosticator in Patients With Heart Failure*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. Vol. 54, No. 7, 2009.
81. Heimdal, A., et al., *Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound*. *J Am Soc Echocardiogr*, 1998. 11(11): p. 1013-9.
82. Davidson Neil C.; Struthers, A.D., *Brain natriuretic peptide*. *Journal of Hypertension*, 1994. 12: p. 329-336.
83. Takayoshi Tsutomoto, A.W., Kelko Maeda, Tomoko Hisanaga, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai, Masato Ohnishi, Yoshihisa Sugimoto, Masahiko Kinoshita, *Attenuation of Compensation of Endogenous Cardiac Natriuretic Peptide System in Chronic Heart Failure; Prgnostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 1997. 96: p. 509-516.
84. Maisel, A., *B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congesive heart failure*. *Circulation*, 2002. 105: p. 2328-2331.
85. Lorena Maries, I.M., *Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP)*. *Cardiovasc J Africa*, 2013. 24(7): p. 286-289.
86. Schwachtgen, L., et al., *Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children*. *Z Kardiol*, 2005. 94(6): p. 399-404.
87. Koch, A.M., et al., *B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection*. *Eur J Heart Fail*, 2008. 10(1): p. 60-2.
88. Ohuchi, *Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation?* *J Cardiol.*, 2016. 68(3).
89. Konate A., B.J., Reaud S., Quemener E., Fouchard-Hubert I., Oberti F., Cales P. , *Liver stiffness measurement by transient elastography: predictive factors of accuracy, success and reproducibility*. *Hepatology*, 2006. 44, Supp.1: 452A.
90. Fraquelli, M., et al., *Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease*. *Gut*, 2007. 56(7): p. 968-73.

91. Boursier, J., et al., *Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. 6(11): p. 1263-9.
92. Tunon, M.J., et al., *Rabbit hemorrhagic viral disease: characterization of a new animal model of fulminant liver failure*. J Lab Clin Med, 2003. 141(4): p. 272-8.
93. Becky Chen, R.A.S., Derek G. Human, James E. Potts, Orlee R. Guttman., *Assessment of Liver Stiffness in Pediatric Fontan Patients Using Transient Elastography*. Can J Gastroenterol Hepatol., 2016. 2016:7125193.
94. Martínez SM1, C.G., Navasa M, Forn X., *Noninvasive assessment of liver fibrosis*. Hepatology., 2011. 53(1): p. 325-35.
95. de Lédinghen V1, V.J., *Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis*. Expert Rev Med Devices., 2010. 7(6): p. 811-23.
96. Yoo BW1, C.J., Eun LY2, Park HK3, Park YH3, Kim SU4., *Congestive hepatopathy after Fontan operation and related factors assessed by transient elastography*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2014. 148(4): p. 1498-505.
97. Wu FM1, O.A., Raza R, Harney S, Ukomadu C, Landzberg MJ, Valente AM, Breitbart RE, Singh MN, Gauvreau K, Jonas MM., *Transient elastography may identify Fontan patients with unfavorable hemodynamics and advanced hepatic fibrosis*. Congenit Heart Dis., 2014. 9(5): p. 438-47.
98. Cheung, Y.F., D.J. Penny, and A.N. Redington, *Serial assessment of left ventricular diastolic function after Fontan procedure*. Heart, 2000. 83(4): p. 420-4.
99. Lefkowitz, J.H. and L. Mendez, *Morphologic features of hepatic injury in cardiac disease and shock*. J Hepatol, 1986. 2(3): p. 313-27.
100. Myers, R.P., et al., *Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations*. Hepatology, 2003. 37(2): p. 393-400.
101. Ngo, Y., et al., *A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C*. Clin Chem, 2006. 52(10): p. 1887-96.
102. Uhm, J.Y., et al., *Postoperative use of oral sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease*. Pediatr Cardiol, 2010. 31(4): p. 515-20.
103. Barnett, C.F. and R.F. Machado, *Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension*. Vasc Health Risk Manag, 2006. 2(4): p. 411-22.
104. Giardini A, B.A., Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM., *Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients*. Eur Heart J., 2008. 29: p. 1681–1687.
105. Ovaert C, T.D., Dewolf D, Ottenkamp J, Dessy H, Moons P, Gewillig M, Mertens L., *The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation*. Cardiol Young., 2009: p. 1–9.

106. M., B., *Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies*. Heart. , 2010. 96(12): p. 911-6.
107. Uzun O, W.J., Bhole V, Stumper O., *Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan*. Ann Thorac Surg., 2006. 82(6): p. e39-40.
108. Anders Hebert, A.S.J., Lars Idorn, Keld E Sørensen, and Lars Søndergaard, *The effect of Bosentan on exercise capacity in Fontan patients; rationale and design for the TEMPO study*. BMC Cardiovasc Disord, 2013. 13: p. 36.
109. Abd El Rahman, M.Y., et al., *Value of the new Doppler-derived myocardial performance index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of fallot*. Pediatr Cardiol, 2002. 23(5): p. 502-7.
110. Yoshimura, N., et al., *Risk factors influencing early and late mortality after total cavopulmonary connection*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. 20(3): p. 598-602.
111. Snider, A.R.S.R., *Echokardiography in pediatric Heart Disease*: Mosby Verlag.
112. A. Willruth, A.G., W. Merz, U. Gembruch, *Speckle tracking – ein neues Ultraschallverfahren zur Beurteilung der fetalen Myokardfunktion*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2012. 216(03): p. 114-121.
113. Vitarelli, A., et al., *Quantitative assessment of systolic and diastolic ventricular function with tissue Doppler imaging after Fontan type of operation*. Int J Cardiol, 2005. 102(1): p. 61-9.
114. Alsoufi B., G.S., Kim D., Shashidharan S., Kanter K., Maher K., Kogon B., *The impact of dominant ventricle morphology on palliation outcomes of single ventricle anomalies*. Ann Thorac Surg., 2016. 102(2).
115. Man, B.L. and Y.F. Cheung, *Plasma brain natriuretic peptide and systemic ventricular function in asymptomatic patients late after the Fontan procedure*. Heart Vessels, 2007. 22(6): p. 398-403.
116. Hui, W., et al., *Quantitative analysis of right atrial performance after surgical repair of tetralogy of Fallot*. Cardiol Young, 2004. 14(5): p. 520-6.
117. Riesenkampff, E., et al., *Integrated analysis of atrioventricular interactions in tetralogy of Fallot*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 299(2): p. H364-71.
118. Lechner E1, S.-L.E., Hofer A, Gitter R, Mair R, Biebl A, Tulzer G., *Aminoterminal brain-type natriuretic peptide levels correlate with heart failure in patients with bidirectional Glenn anastomosis and with morbidity after the Fontan operation*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2009. 138(3): p. 560-4.
119. Robbers-Visser D1, K.L., van Osch-Gevers L, Strengers JL, Boersma E, de Rijke YB, Boomsma F, Bogers AJ, Helbing WA., *Clinical outcome 5 to 18 years after the Fontan operation performed on children younger than 5 years*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2009. 138(1): p. 89-95.

120. Lechner, E.G., R.; Mair, R.; Pinter, M.; Schreier- Lechner, E.; Vondrys, D.; Tulzer, G., *Aminoterminal- brain natriuretic peptide levels in children and adolescents after Fontan operation correlate with congestive heart failure.*
121. Camposilvan, S., et al., *Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation.* Ann Thorac Surg, 2008. 86(1): p. 177-82.
122. Mauss, D.S., *Bestimmung des Fibrosegrades der Leber; FibroScan - eine Alternative zur Leberpunktion?* Hepatitis&more, 2/2007.

## 7 Publikationen

- Friedrich-Rust M, **Koch C**, Rentzsch A, Sarrazin C, Schwarz P, Herrmann E, Lindinger A, Sarrazin U, Poynard T, Schäfers HJ, Zeuzem S, Abdul-Khaliq H.

Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Mar;135(3):560-7.

## Kongressbeiträge

- **Koch C**, Friedrich-Rust M, Rentzsch A, Fournier C, Herrmann E, Sarrazin C, Sarrazin U, Zeuzem S, Abdul-Khaliq H.

Nachweis von Fibroseveränderungen in der Leber bei Kindern mit Fontan-Zirkulation. Nicht-invasive Beurteilung mittels transientser Elastographie und biochemischen Labortests.

Poster-Präsentation auf dem Kongress für Pädiatrische Kardiologie in Neu-Ulm vom 06.-09.10.2007.

- **Koch C**, Friedrich-Rust M, Rentzsch A, Fournier C, Herrmann E, Schwarz P, Lindinger A, Zeuzem S, Schäfers HJ, Abdul-Khaliq H.

Evidence of liver fibrosis in children with Fontan circulation. Noninvasive assesement by a novel Doppler elastography and biochemical marker test.

Vortrag bei der Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) in Warschau vom 16.-19.05.2007.

- Rädle-Hurst T, Königstein K, **Koch C**, Lindinger A, Grünhage F, Rädle J, Lammert F, Abdul-Khaliq H.

Unterscheiden sich Patienten mit Fontan-Zirkulation hinsichtlich der Lebersteifigkeit von anderen Patienten mit rechtspräkardialer Stauung? Poster-Präsentation auf dem Kongress für Pädiatrische Kardiologie in Weimar vom 03.-06.10.2009.

## 8 Dank

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie Herrn Professor Hashim Abdul-Khaliq für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung während der Untersuchung, der Auswertung der Daten sowie der Verfassung der Dissertation.

Außerdem danke ich Herrn Professor Zeuzem und seinem Team für die Bereitstellung der Methode des FibroScan-Gerätes.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Dr. Mireen Friedrich-Rust für die Übernahme der Untersuchung der Patienten mit dem FibroScan und die Unterstützung bei der Analyse der hepatischen Parameter. Weiterhin danke ich Céline Fournier von Echosens S.A. (Paris, France) für die Überarbeitung der Rohdaten, um das Problem der Überschätzung der Leberfibrose bei Kindern zu beseitigen und für hilfreiche Diskussionen.

Außerdem möchte ich Dank aussprechen an Professor Hermann (Abteilung für Klinische Chemie und Labormedizin, am Universitätsklinikum des Saarlandes Uniklinikum des Saarlandes) für die Analysen der Blutproben.

Herzlich bedanken möchte ich mich weiterhin bei Herrn Dr. Axel Rentzsch für die kontinuierliche Betreuung der Arbeit und Unterstützung bei der Analyse der myokardialen Funktion mit Hilfe der 2D-Strain-Methode und der Gewebe Doppler Echokardiographie.

Zudem gilt ein sehr großes Dankeschön Frau Christa Franzen, die mir bei der Verfassung der Arbeit in Sachen Layout und EDV-Kenntnisse oft helfend unter die Arme griff und auch bei jeglichen anderen Fragen sich als rettender Engel erwies.

Ich danke weiterhin allen Ärzten und Mitarbeitern der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, die mir bei verschiedensten Problemen immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber und bei Herrn Schöpe (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und

Medizinische Informatik an der Universität des Saarlandes) für die initiale Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ebenso gilt ein großer Dank meinem Ehemann, der mir beim Abschluss der Arbeit mit Motivation und freier Zeit zur Seite stand.

Unbedingt bedanken möchte ich mich auch bei meinen Freunden, die mir durch stetiges Erinnern und Anspornen ein bedeutenswerter Antrieb waren in der Fertigstellung der Arbeit. Namentlich nennen möchte ich Mathias Hohl fürs Korrekturlesen und Georg Schmidt für die Hilfestellung bei der endgültigen Formatierung.

Ganz besonders herzlich danken möchte ich natürlich meinen Eltern, die mich in meinem Werdegang in jeglicher Hinsicht unterstützen und fördern und immer für mich da sind.