

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Analyse der Lebersteifigkeit mittels Fibroscan® bei Patienten mit univentrikulären Herzen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Seema Karakaya (geb. Fani Yazdi)
2017

[Hier eingeben]

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan Univ.-Prof. Dr.med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Donner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Pillekamp

[Hier eingeben]

Education
Is the most powerful weapon
Which you can use
To change the world.

Nelson Mandela

For my parents and Sarah.

[Hier eingeben]

Seit über 30 Jahren wird die Fontan Operation bei Kindern mit univentrikulären Herzen angewandt. Das Prinzip beruht auf der direkten Konnektion beider Hohlvenen mit den Pulmonalarterien und Nutzung des singulären Ventrikels als Systemventrikel. Dazu existieren zwei dominierende Methoden. Der Laterale Tunnel besteht aus einem Conduit zwischen V. cava superior und inferior und ist am rechten Vorhof anastomosiert. Das extracardiale Conduit besteht aus einer Polytetrafluorethylen (PTFE) Rohrprothese die zwischen V. cava inferior und dem Pulmonalarterienstamm eingesetzt wird. Einige Institutionen schaffen zwischen dem lateralen Graft und dem rechten Vorhof eine Fenestrierung, die als Überlaufventil dient. Bei einer fenestrierten Fontan Zirkulation wird angenommen, dass der systemvenöse Druck geringer ist als in Zirkulationen ohne Fenestrierung.

Da die Lebenserwartung der Patienten mit einer Fontan Zirkulation zunehmend ansteigt, wendet sich das Interesse der Kliniker den Langzeitfolgen und der Langzeitüberlebensrate nach Fontan Operation zu. Hierzu zählen unter anderem die portale Hypertension gefolgt von Fibrose, Zirrhose und dem hepatozellulären Karzinom.

Im Jahr 2000 wurde von der Firma Echosens Paris der Fibroscan® entwickelt. Mit Hilfe einer Ultraschallmesssonde und eines Vibrationssenders lässt sich mit dem Fibroscan® die Leberelastizität ermitteln. Die vorliegende Arbeit untersucht, bei einem Kollektiv von Patienten vor und nach der Fontan Operation und im Langzeitverlauf, wie sich die Lebersteifigkeit entwickelt und ob sie mit Laborwerten zur Herz- und Leberfunktion korreliert. Hierzu wurden insgesamt 41 Patienten mit Fontan Zirkulation untersucht. Die erste Gruppe besteht aus neun Patienten, die seit ihrer Geburt begleitet wurden. Sie konnten vor und nach der Komplettierung untersucht werden und es stellte sich heraus, dass die Lebersteifigkeit direkt nach der Fontan Komplettierung ansteigt. Die Steifigkeit beruht in diesem Falle auf einem erhöhten zentralvenösen Druck infolge der veränderten Zirkulation. Die zweite Gruppe besteht aus 32 Patienten, die bereits im Kindes- und Jugendalter die Komplettierung erfuhren und im Langzeitverlauf mehrfach untersucht werden konnten. Es zeigte sich, dass die Höhe der Fibroscan® Werte in Abhängigkeit von der Zeit, die seit der Komplettierung vergangen ist, ansteigen und erhöht bleiben. Kein Unterschied konnte zwischen den fenestrierten und nicht fenestrierten Zirkulationen festgestellt werden. In Zukunft kann der Fibroscan® möglicherweise zur regelmäßigen Nachuntersuchung dieser Patienten verwendet werden und sich als ein hilfreiches diagnostisches Instrument für Veränderungen der systemvenösen Druckverhältnisse oder dem Entstehen einer Leberzirrhose etablieren.

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANP	atrial natriuretic peptide
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Atrioventrikulär
BDG	Bidirektionaler Glenn
BMI	Body Mass Index
BNP	brain natriuretic peptide
BT-Shunt	Blalock Taussig Shunt
CT	Computertomographie
DORV	Double outlet right ventricle
EF	Ejektions Fraktion
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HRHS	Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
INR	International normalized ratio
KOF	Körperoberfläche
kPa	Kilo Pascal
MHz	Megahertz
MPAP	mean pulmonary artery pressure
MRPAP	mean right pulmonary artery pressure
MRT	Magnetresonanztomographie
PFTE	Polytetrafluorethylen
PLE	Protein Verlust Enteropathie

TCPC	Totale Cavopulmonale Konnektion
TE	Transiente Elastographie
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
V.	Vena
Vv.	Venae

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	- 1 -
1.1 FRAGESTELLUNG UND THEMATIK DER UNTERSUCHUNG	- 1 -
1.2 EINFÜHRUNG IN DIE FONTAN OPERATION	- 2 -
1.3. INDIKATIONEN ZUR FONTAN OPERATION UND IHREN MODIFIKATIONEN	- 2 -
1.3.1 Das hypoplastische Rechtsherzsyndrom (HRHS), Tricuspidal- und Pulmonalatresie	- 2 -
1.3.2. Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)	- 5 -
1.4. DIE SCHRITTWEISE KOMPLETTIERUNG DER FONTAN ZIRKULATION	- 6 -
1.4.1 Vorausgehende Palliativeingriffe	- 6 -
1.4.2 Der Bidirektionale Glenn Shunt (BDG)	- 8 -
1.4.3 Die Totale CavoPulmonale Konnektion (TCPC)	- 9 -
1.5 DIE FENESTRIERTE FONTAN ZIRKULATION	- 11 -
1.6 VORAUSSETZUNGEN UND INDIKATIONEN ZUR FONTAN OPERATION	- 12 -
1.7 KOMPLIKATIONEN NACH FONTAN OPERATION	- 13 -
1.7.2 Kardiale Komplikationen	- 14 -
1.7.3 Extrakardiale Komplikationen	- 15 -
1.7.4 Hepatische Komplikationen	- 15 -
1.7.5 Koagulopathie	- 17 -
1.7.6. ANTIKOAGULATION BEI PATIENTIN MIT FONTAN ZIRKULATION	- 18 -
1.7.7 Enterales Proteinverlustsyndrom	- 18 -
1.8. DIE BEDEUTUNG VON BNP (BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE) IN DER DETEKTION EINER KARDIALEN INSUFFIZIENZ NACH FONTAN OPERATION	- 19 -
1.9. DIE TRANSIENTE ELASTOGRAPHIE	- 20 -
1.9.1 Methode und klinische Anwendung	- 20 -
2. MATERIAL UND METHODEN	- 22 -
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	- 22 -
2.2 DIE FIBROSCAN® UNTERSUCHUNG	- 27 -
2.3 LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN	- 35 -
2.4 DIAGNOSTISCHE HERZKATHETER UNTERSUCHUNGEN	- 36 -
2.5 STATISTISCHE TESTVERFAHREN	- 36 -
3. ERGEBNISSE	- 38 -
3.1 AUSWERTUNGEN FÜR ALLE PATIENTEN	- 38 -
3.1.1 Vergleich von Fibroscan® Werten zwischen Patienten mit Fontan Zirkulation und einer gesunder Kontrollgruppe	- 38 -
3.1.2 Vergleich von Fibroscan® Werten von Patienten mit und Patienten ohne Fenestrierung der Fontan Zirkulation	- 38 -
3.1.3 Abhängigkeit des Fibroscan® Wertes von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung	- 39 -
3.2. ERGEBISSE FÜR DIE GRUPPE I, PERIOPERATIVER FIBROSCAN®	- 40 -
3.2.1 Fibroscan® vor und nach der Komplettierung der Fontan Zirkulation	- 40 -
3.2.2 Abhängigkeit des Fibroscan® Wertes von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung	- 41 -

3.2.3 ASAT unmittelbar vor und nach der Fontan Komplettierung	- 42 -
3.2.4 ALAT unmittelbar vor und nach der Komplettierung	- 42 -
3.2.5 Gamma-GT unmittelbar vor und nach der Komplettierung	- 42 -
3.2.6 BNP unmittelbar vor und nach der Fontan Komplettierung	- 43 -
3.3. ERGEBNISSE GRUPPE II, PATIENTEN IM LANGZEITVERLAUF NACH FONTAN KOMPLETTIERUNG	- 44 -
3.3.1 Abhängigkeit des Fibroscan® Wertes von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung	- 44 -
3.3.2 Lebersteifigkeit in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Fenestrierung im Tunnel	- 44 -
3.3.3 ASAT in Abhängigkeit vom Fibroscan®	- 45 -
3.3.4 ALAT in Abhängigkeit vom Fibroscan®	- 46 -
3.3.5 Gamma-GT in Abhängigkeit vom Fibroscan®	- 47 -
3.3.6 BNP in Abhängigkeit vom Fibroscan®	- 48 -
3.3.7 Korrelation zwischen Durchmesser der Vena cava inferior und dem Fibroscan®	- 49 -
3.3.8 Korrelation zwischen Drücken in der Vena cava inferior und dem Fibroscan®-	- 49 -
3.3.9 Korrelation zwischen ventrikulärem enddiastolischen Druck und Fibroscan®	- 50 -
3.3.10 Korrelation zwischen mittlerem Pulmonalarteriendruck und Fibroscan® ..	- 51 -
3.3.11 Korrelation zwischen mittlerem Druck des rechten Pulmonalarterienstammes und dem Fibroscan®	- 52 -
DISKUSSION	- 53 -
4.1 ÜBERLEBENSRATE VON KINDERN, JUGENDLICHEN UND JUNGEN ERWACHSENEN MIT EINEM UNIVENTRIKULÄREN HERZEN NACH EINER (MOD.) FONTAN	- 53 -
4.2 VORTEILE DER FENESTRIERUNG	- 54 -
4.3 HEPATOPATHIE NACH FONTAN KOMPLETTIERUNG	- 55 -
4.4 TRANSIENTE ELASTOGRAPHIE BEI PÄDIATRISCHEN PATIENTEN	- 56 -
4.5 TRANSIENTE ELASTOGRAPHIE ZUR DIAGNOSTIK VON HEPATOPATHIEN	- 57 -
4.6 TRANSIENTE ELASTOGRAPHIE BEI PATIENTEN MIT FONTAN ZIRKULATION	- 57 -
4.7 RELEVANZ DER SERUMTRANSAMINASEN	- 59 -
4.8 BEDEUTUNG DER HERZKATHETER-DRÜCKE UND DES V.CAVA INFERIOR DURCHMESSERS	- 60 -
5. FAZIT	- 61 -
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 63 -
7. LITERATURVERZEICHNIS	- 64 -

1. Einleitung

1.1 Fragestellung und Thematik der Untersuchung

Das Prinzip der Fontan Operation wurde 1971 eingeführt und war damals ein kardiochirurgischer Durchbruch in der Behandlung von Patienten mit funktionell singulärem Ventrikel und Tricuspidalatresie. [1]

Seit nunmehr über 30 Jahren konnte in der Behandlung von Patienten mit univentrikulären Herzen, durch chirurgische und intensivmedizinische Fortschritte, die Letalität der Patienten mit univentrikulärer kardialer Morphologie signifikant gesenkt werden.

Heute wird die Fontan Palliation für eine anatomisch sehr heterogene Gruppe von Vitien angewandt. So kann eine Tricuspidalklappen-, oder auch Pulmonalklappenatresie in Verbindung mit einer Hypoplasie, oder unzureichenden Anlage des rechten Ventrikels, zu einem singulären, morphologisch linken Ventrikel führen und diese spezielle operative Intervention erfordern.

Funktionell singuläre Ventrikel finden sich auch bei unbalancierten atrioventrikulären Septumdefekten, seltenen Formen von Double-outlet-right-ventricle (DORV) oder Transposition der großen Arterien mit Ventrikelseptumdefekt.

Ebenso weisen auch die Mitralatresie und das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) einen funktionell singulären rechten Ventrikel auf. [2,3,4,5]

Einige Patienten mit einer Fontan Zirkulation haben indessen mehr als vier Jahrzehnte überlebt. Folglich hat sich der Fokus der Kliniker der Langzeitüberlebensrate und den Langzeitfolgen zugewandt. Neben der Erfassung und Untersuchung der Sterblichkeit, werden immer häufiger Studien bezüglich der Lebensqualität, dem funktionellen Status und potentiellen Risikofaktoren, wie das Auftreten von Arrhythmien, und eine progrediente Verschlechterung der Ventrikelfunktion für diese jungen Erwachsenen durchgeführt. [1]

Die, durch die Fontan Zirkulation veränderten Druckverhältnisse im systemvenösen Kreislauf führen, unter anderem, in der Leber zu Folgeschäden. Die insgesamt deutlich veränderte Hämodynamik führt zu portaler Hypertension und venösem Rückstau. Dadurch können Leberfibrose und –zirrhose entstehen. [6]

In einigen Fällen wurde sogar die Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) beobachtet. [7]

Daher könnte die frühzeitige, nicht invasive Diagnose einer beginnenden Leberfibrose die weitere Betreuung der Patienten beeinflussen, mögliche Komplikationen verhindern und eine rechtzeitige Vorbereitung für eine Herztransplantation erlauben.

Inwieweit die Methode der transienten Elastographie in diesem Patientengut einen Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufskontrolle erlangen könnte und welcher Zusammenhang zwischen transienter Elastographie und laborchemischen Parametern besteht, ist Gegenstand der geplanten Untersuchung.

1.2 Einführung in die Fontan Operation

Die Methode der Fontan Operation wurde erstmals im Jahre 1971 von Fontan und Baudet publiziert. Ziel ihrer neuen Operationstechnik war eine palliative Methode zu etablieren, die für Patienten mit univentrikulärer Zirkulation eine klinische Verbesserung bedeutete und die Vermischung von oxygeniertem und venösem Blut verhinderte. [8]

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden nur Eingriffe zur Behandlung der Tricuspidalatresie vorgenommen, die eine Zirkulation mit Mischblut herstellten.

Hierzu gehörten unter anderem die Pott-Anastomose, eine Seit-zu-Seit Anastomose zwischen Aorta descendens und dem linken Pulmonalarterienast und der Blalock-TaussigShunt, eine Anastomose zwischen A. subclavia oder A. carotis communis und der A. pulmonalis. Diese palliativen Eingriffe führten jedoch nur zu geringen klinischen Verbesserungen und verhinderten nicht die Mischung von venösem und oxygeniertem Blut. Bei der Fontan Zirkulation wird dagegen, nach der Komplettierung der drei erforderlichen Schritte, der vollständige Rückfluss aus den Vv. cavae in der Lunge oxygeniert und gelangt in den systemischen Ventrikel. [9]

1.3. Indikationen zur Fontan Operation und ihren Modifikationen

1.3.1 Das hypoplastische Rechtsherzsyndrom (HRHS), Tricuspidal- und Pulmonalatresie

Das Hypoplastische Rechtsherzsyndrom (HRHS) umfasst Vitien bei denen der rechte Ventrikel hypoplastisch ist. Ursachen dafür können eine Pulmonal- oder Trikuspidalatresie oder eine Kombination beider Vitien sein.

Bei der Trikuspidalatresie ist die Trikuspidalklappe im zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer nicht korrekt angelegt. Stattdessen besteht an ihrer Stelle eine undurchlässige Membran. Diese verhindert den Fluss des Blutes aus den Vv. cavea superior und inferior in den rechten Ventrikel und in den Pulmonalkreislauf (Abbildung 1). Hier ist es notwendig dass

der Blutfluss über einen Atriumseptumdefekt in den linken Vorhof und über einen Ventrikelseptumdefekt in den rechten Ventrikel zurückfließt. Wenn keine zusätzliche Pulmonalatresie oder Pulmonalstenose besteht, erfolgt der Fluss dann in die pulmonale Zirkulation.

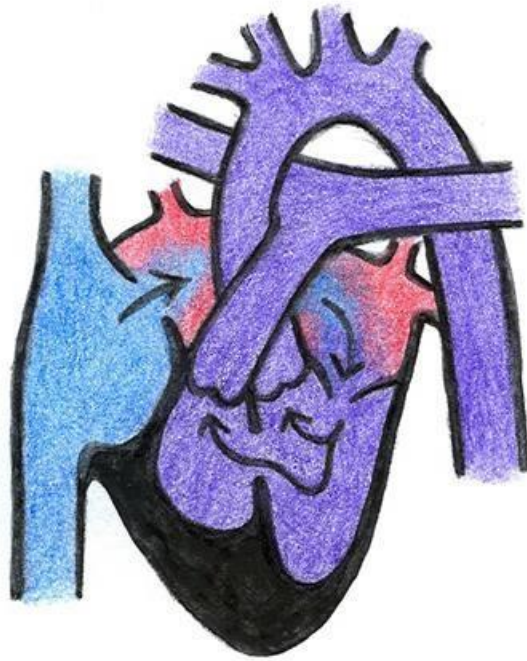


Abb.1: Tricuspidalatresie mit Ventrikelseptumdefekt

Der Blutfluss erfolgt aus den Vv. cavea superior und inferior in den rechten Vorhof, von dort aus über einen Vorhofseptumdefekt in den linken Vorhof und über die Mitralklappe in den linken Ventrikel. Von dort aus gelangt das Blut über einen Ventrikelseptumdefekt in den rechten Ventrikel und dann in den Pulmonalkreislauf. Nach Oxygenierung in der Lunge gelang das Blut in den linken Vorhof und Ventrikel. Dort erfolgt die Durchmischung von oxygeniertem und venösem Blut. In der Folge sind die Patienten zyanotisch. [Abb.1:Tricuspidalatresie,

http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/Trikuspidalatresie_04b.jpg

Der erforderliche Atriumseptumdefekt ist meist ausreichend groß. Nur bei wenigen Neugeborenen muss er nach der Geburt katheterinterventionell mittels eines RashkindManövers oder einer Ballonatrioseptostomie geschaffen oder vergrößert werden. Der Ductus arteriosus muss durch Gabe von Prostaglandinen offen gehalten werden. Außerdem bedürfen diese Kinder einer Shuntverbindung zwischen Aorta und Pulmonalarterie und eine ausreichende Oxygenierung des Pulmonalkreislaufes und der Koronarien zu gewährleisten. [8]

Bei der Pulmonalatresie ist die Pulmonalklappe teilweise oder komplett verschlossen. Zusätzlich besteht meist ein Ventrikelseptumdefekt (Abbildung 2 und 3). Das venöse Blut fließt aus dem rechten Vorhof in den rechten Ventrikel und über den Ventrikelseptumdefekt in den linken Ventrikel. Von dort gelangt das Blut in die Aorta und die systemische Zirkulation.

Retrograder Fluss findet über den persistierenden Ductus arteriosus in die Pulmonalarterien statt. Die Patienten leiden unter Zyanose.

Das Ausmaß der Hypoplasie des rechten Ventrikels kann deutlich variieren. In seltenen Fällen kann der rechte Ventrikel, nach Rekonstruktion der Pulmonalklappe, eine suffiziente Pumpfunktion übernehmen. In den meisten Fällen entspricht das Vorgehen dem der Behandlung der Patienten mit einer Trikuspidalatresie. [10]

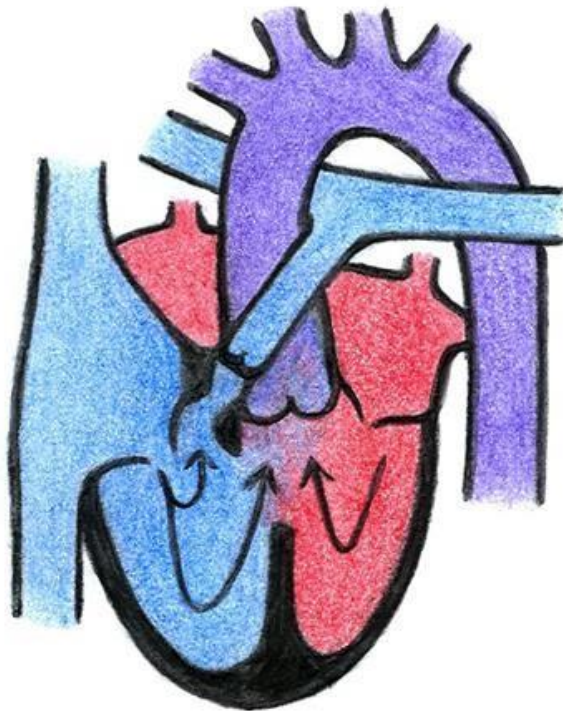


Abb.2: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt

Aufgrund des Ventrikelseptumdefektes kommt es zur Vermischung von oxygeniertem und venösem Blut. Dieses Mischblut gelangt in die systemische Zirkulation.

[Abb.2: Pulmonalatresie mit VSD,

http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/Pulmonalatresie_VSD_04b.jpg]

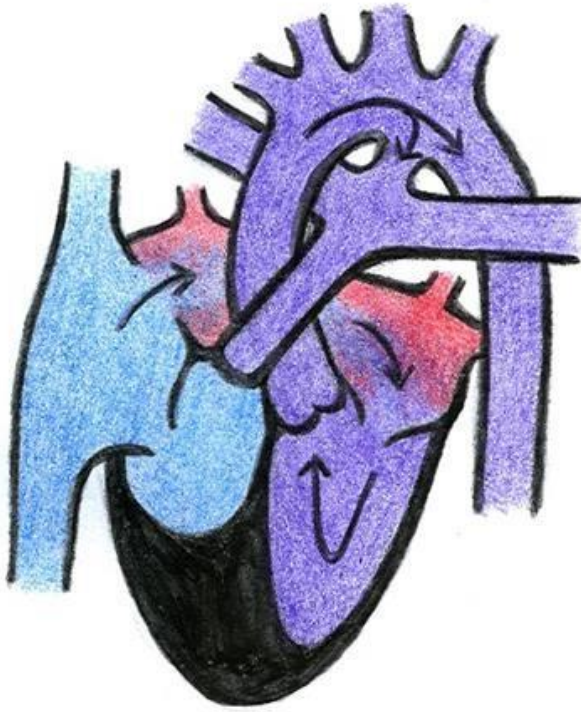


Abb.3: Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt und hypoplastischem rechten Ventrikel

Das Blut aus den Vv. cavae gelangt über den Atriumseptumdefekt in den linken Vorhof. Dort mischt es sich mit dem arteriellen Blut aus den Lungenvenen. Das Mischblut gelangt durch den linken Vorhof in die systemische Zirkulation. Die Perfusion des Pulmonalkreislaufes erfolgt retrograd über den persistierenden Ductus arteriosus.

[Abb.3:http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/Pulmonalatresie_ohneVSD_04b.jpg]

1.3.2. Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)

Beim hypoplastischen Linksherzsyndrom liegt eine Hypoplasie des linken Ventrikels vor. Diese ist Folge einer Atresie der Mitralk- oder Aortenklappe. Als Folge dieser Atresie oder Hypoplasie ist meist auch der Aortenbogen hypoplastisch. Das venöse Blut aus den Vv. cavae superior und inferior gelangt in den rechten Vorhof. Dazu mischt sich oxygeniertes Blut aus dem linken Vorhof, welches über einen Atriumseptumdefekt in den rechten Vorhof und in den rechten Ventrikel gelangt. Von hier aus gelangt der Blutfluss in die pulmonale Strombahn und über den Ductus arteriosus in die systemische Zirkulation (Abbildung 4). Der persistierende Ductus arteriosus ist in dieser Zirkulation überlebensnotwendig um die Perfusion der Organe zu sichern.

Die Patienten leiden unter zunehmender lebensbedrohlicher Zyanose, vor allem wenn sich der Ductus arteriosus nach der Geburt langsam verschließt.

Für das Überleben dieser Patienten ist die Persistenz des Ductus arteriosus und ein ausreichend großer Atriumseptumdefekt ausschlaggebend. [10,11]

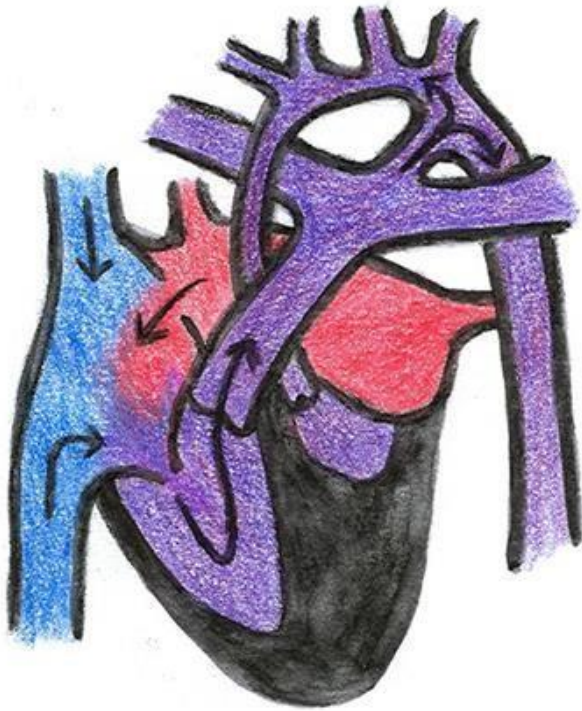


Abb. 4: Hypoplastisches Linksherzsyndrom mit Atresie der Aorten- und Mitralklappe

Die Folge der Atresie der Aorten- und Mitralklappe ist ein hypoplastischer Aortenbogen. Das oxygenierte Blut aus dem Pulmonalkreislauf gelangt über den Atriumseptumdefekt in der rechten Vorhof zurück. Die Perfusion des systemischen Kreislaufs erfolgt über der persistierenden Ductus arteriosus.

[Abb.4: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_04.jpg

1.4. Die schrittweise Komplettierung der Fontan Zirkulation

Die Fontan Zirkulation ist, ungeachtet ihrer guten klinischen Ergebnisse, keine anatomische Korrektur sondern ein palliativer Eingriff. Durch drei aufeinanderfolgende operative Schritte wird eine suffiziente Kreislauffunktion mit einem singulären systemischen Ventrikel hergestellt.

1.4.1 Vorausgehende Palliativeingriffe

Der erste Schritt bei einem hypoplastischen Linksherz ist die sogenannte Norwood Operation, die im Neugeborenenalter durchgeführt wird. Ziel dieser Operation ist die

Sicherstellung der Perfusion des Lungen- und des Systemkreislaufs. In der Neugeborenenphase werden als Vorbereitung auf die endgültige Korrektur chirurgisch aortopulmonale Anastomosen angelegt und der Ductus arteriosus pharmakologisch durch die Gabe von Prostaglandinen, und interventionell, durch Stentimplantation offen gehalten. [12]

Eine häufig angelegte aortopulmonale Anastomose zur Sicherstellung der pulmonalen Durchblutung ist die Blalock-Taussig Anastomose bei der ein Ast der Arteria subclavia oder der Arteria carotis communis mit der Arteria pulmonalis anastomosiert wird. [12,13]

Außerdem wird das Vorhofseptum entfernt, um durch einen Rechts-Links-Shunt einen ungehinderten Abfluss des Lungenvenenblutes in den linken Ventrikel zu gewährleisten. Der hypoplastische Aortenbogen wird unter Verwendung der Pulmonalarterie rekonstruiert und eine Neo-Aorta geschaffen (Abbildung 5).

Das Resultat dieses ersten Schrittes ist ein zyanotischer Patient mit einer transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung von etwa 85%. Der Nachteil ist die chronische Volumenbelastung des systemischen Ventrikels. [13]

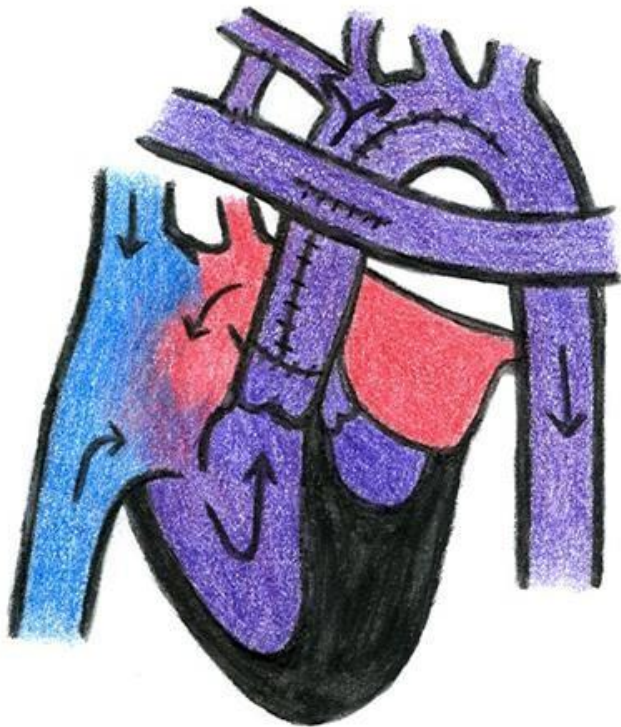


Abb.5: Norwood Operation

Hier wurde die hypoplastische Aorta aufgetrennt und mit einem Patch rekonstruiert. Der Ductus arteriosus ist durchtrennt. Die Perfusion des Systemkreislaufs erfolgt über eine Anastomose

zwischen einem Ast der Aorta ascendens und dem Pulmonalarterienstamm. Dessen Verbindung zum rechten Vorhof wurde getrennt. Der rechte Ventrikel fungiert nun als systemischer Ventrikel.

[Abb.5:Norwood-Operation,http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Norwood04b.jpg]

1.4.2 Der Bidirektionale Glenn Shunt (BDG)

Der zweite Schritt der Fontan Palliation wird im Alter von 4-12 Monaten durchgeführt. Hierbei wird die obere cavopulmonale Anastomose oder der bidirektionale Glenn Shunt geschaffen. Ziel dieses operativen Schrittes ist die Verbesserung der Oxygenierung und die Volumenentlastung des singulären Ventrikels.

Beim bidirektionalen Glenn Shunt wird die V.cava superior mit dem rechten Ast der Pulmonalarterie anastomosiert. Der venöse Rückstrom aus der oberen Körperhälfte gelangt direkt in die Lunge, der Rückstrom aus der unteren Körperhälfte gelangt weiter durch die rechte Herzhälfte in den systemischen Ventrikel. Es resultiert eine teilweise Kreislaufftrennung, weil das Blut aus der oberen Körperhälfte direkt in die Lunge gelangt und dort oxygeniert wird (Abbildung 6). Die Patienten haben nach diesem Schritt eine transkutan gemessene Sauerstoffsättigung von etwa 90%. [13]

Später kann die Fontan Zirkulation in einem weiteren Schritt komplettiert werden.

In der Bjork Modifikation wurde versucht mittels Verwendung eines Perikard-Patches den hypoplastischen rechten Ventrikel in die Zirkulation mit einzubeziehen. Durch den Druck und das Volumen des Blutflusses ist es möglich, dass der an Größe und Muskelmasse zunimmt und die Zirkulation unterstützt. [14]

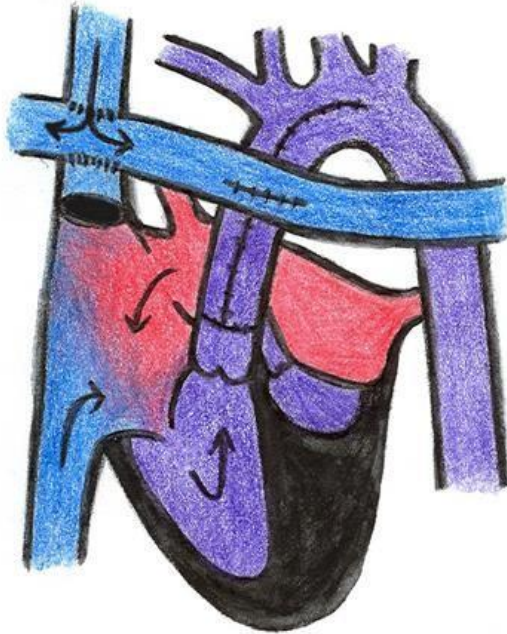


Abb.6: Bidirektionaler Glenn Shunt (BDG) oder obere cavopulmonale Anastomose

Es wurde eine Anastomose zwischen V. cava superior und dem Pulmonalarterienstamm angelegt. Der BT-Shunt wurde entfernt. Das venöse Blut aus der oberen Körperhälfte gelangt nun direkt in die Lungenstrombahn. Der rechte Ventrikel ist durch weniger Blutvolumen entlastet.

[Abb.6:Bidirektionaler Glenn Shunt, obere cavopulmonale Anastomose
http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Hemifontan04b.jpg,]

1.4.3 Die Totale CavoPulmonale Konnektion (TCPC)

Ende der 1980er Jahre wurde die Totale cavopulmonale Konnektion zum Standardverfahren in der operativen Therapie univentrikulärer Herzen.

Hierbei schafft man, unter Verzicht auf der rechten Vorhof, eine vollständige Kreislauftrennung. Mittels End-zu-Seit-Anastomose wird die V.cava superior mit der rechten Pulmonalarterie verbunden. Mit dem posterioren Anteil des rechten Vorhofes wird ein intraatrialer Tunnel geformt. Die V.cava inferior wird mit einem Patch mit dem Pulmonalarterienstamm anastomosiert. [4] Dadurch gelangt nun das gesamte venöse Blut aus dem Körper direkt in die Lunge und wird dort oxygeniert (Abbildung 7). Diese vollständige Kreislauftrennung führt zu annähernd physiologischen Sauerstoffsättigungen und einer weiteren Volumenentlastung des systemischen Ventrikels. [13]

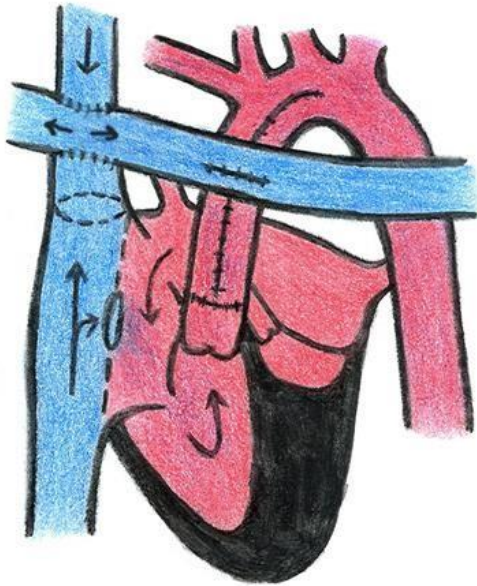


Abb.7: Totale cavopulmonale Konnektion (TCPC), Fontan Operation

Mittels eines Conduits wurde eine Anastomose zwischen V. cava inferior und der Pulmonalarterie geschaffen. Das gesamte venöse Blut fließt nun auf direktem Wege in die pulmonale Strombahn. Systemischer und pulmonaler Kreislauf sind vollständig getrennt. In dieser Abbildung sieht man im Conduit eine Fenestrierung die als Überlaufventil dient.

[Abb7.Totale cavopulmonale Konnektion, http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Fontan04b.jpg]

Zur Verbindung von V.cava inferior und Pulmonalarterie existieren zwei verschiedene Methoden.

Der laterale Tunnel besteht aus einem Conduit zwischen V.cava superior und inferior und ist am rechten Vorhof anastomosiert. Vorteilhaft ist die vergleichsweise einfache technische Durchführbarkeit. Der laminare Blutfluss über die Anastomosen hat nur einen geringen Strömungsenergieverlust zur Folge. Diese Verbindung erlaubt Wachstum der umgebenden Strukturen und könnte bereits bei Kindern unter einem Jahr angewandt werden. Meistens wird sie jedoch bei Kindern im Alter von 2-4 Jahren durchgeführt. Häufig wird ein Mindestgewicht von 12 kg vorausgesetzt. [15,16,17]

Der rechte Vorhof und der Sinusknoten bleiben hierbei überwiegend Teil des Niederdrucksystems. Hierdurch soll das Risiko für Arrhythmien geringer sein. [18,19,20] Sinusknoten Dysfunktionen traten jedoch weiterhin regelmäßig auf, darüber hinaus persistierten postoperative Komplikationen wie massive Aszites und Pleuraergüsse. [21] Die Mechanismen, die dazu führen sind hormoneller und hydrostatischer Art. Durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und der darauf folgenden

Freisetzung von Vasopressin verbleibt insgesamt mehr Flüssigkeit im Körper. Ursache dieser Reaktion ist eine vorausgehende peri-und postoperative inflammatorische Reaktion des Körpers und das darauf folgende Kapillarleck. Hämodynamische Faktoren wie Stase im portalvenösen System und erhöhter systemvenöser Druck tragen zu dieser Reaktion bei. [18]

Die zweite Option ist das extrakardiale Conduit welches 1990 eingeführt wurde. Hier wird eine 18-24 mm lange Rohrprothese aus Polytetrafluorethylen (PTFE), einem Polymer aus Fluor und Kohlenstoff zwischen V.cava inferior und Pulmonalarterienstamm eingesetzt. Der Durchmesser dieser Prothese beträgt 16-18 mm.

Der rechte Vorhof wird hierbei nicht in die Zirkulation integriert und bleibt vollständig frei von Manipulationen. Diese Option kann sogar ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden. [4,17,22]

Der laminare Blutfluss minimiert das Risiko von Thrombosen und Embolien. Postoperative Druckmessungen belegen nur minimale Druckgradienten über den Anastomosen. [19]

Prinzipiell ist es nicht möglich in der neonatalen Periode direkt eine Fontan Zirkulation zu etablieren, da der pulmonale Gefäßwiderstand noch erhöht ist und die betroffenen Gefäße (Vv. cavae, Aa. pulmonales) zu klein. Selbst wenn der Gefäßwiderstand abgesunken ist, wird ein zweizeitiges Herangehen empfohlen. Dem Körper wird hierbei die Möglichkeit gegeben sich an die veränderte Hämodynamik zu gewöhnen. [4]

1.5 Die fenestrierte Fontan Zirkulation

Die Fenestrierung wurde von Laks und Bridges 1990 eingeführt. Sie beinhaltet eine Öffnung zwischen lateralem Graft und rechtem Vorhof und erlaubt bei erhöhtem Druck den Übertritt von venösem Blut aus dem Conduit in den rechten Vorhof. [14]

Dieser Rechts-Links Shunt soll den venösen Druck und das Risiko der Einflusstauung senken. Der pulmonale Blutfluss und Druck im rechten Vorhof wird dadurch geringer gehalten als in Zirkulationen ohne Fenestrierung.

Nachdem sich die Hämodynamik im postoperativen Verlauf stabilisiert hat kann das Fenster zu einem späteren Zeitpunkt katheterinterventionell verschlossen werden. [4,14] Die primäre Fensterung und der spätere Verschluss hat zu verringerter Morbidität und Mortalität geführt. [23]

In einigen Zentren wird das Fenster unabhängig vom Risikoprofil des jeweiligen Patienten routinemäßig angelegt. Bei Persistenz des Fensters scheint das Risiko für thromboembolische Ereignisse und paradoxe Embolien erhöht zu sein, daher werden aufgrund der veränderten Hämodynamik und des persistierenden Rechts-Links-Shunts über der Fenestrierung diese Patienten systemisch effektiv mit z.B. Marcumar® antikoaguliert [1]

1.6 Voraussetzungen und Indikationen zur Fontan Operation

Initial definierten Fontan und Choussat 1978 zwei Eignungskriterien für eine erfolgreiche Operation. Das Herzzeitvolumen sollte ausreichend hoch und der zentralvenöse Druck möglichst gering sein. [8] Diese Kriterien wurden im Laufe der folgenden Jahre erweitert und konkretisiert.

Postoperativ soll der Druck im linken Vorhof möglichst gering sein, Voraussetzung hierfür ist eine gute Kontraktilität und ausreichendes Auswurfvolumen des linken Ventrikels. Des Weiteren muss der transpulmonale Druckgradient ausreichend gering sein, um einer Insuffizienz der Zirkulation vorzubeugen.

Die hämodynamische Evaluation vor der Operation hat auch zum Ziel zu prognostizieren wie sich die Umstellung auf die Fontan Zirkulation auf Lunge und Herz auswirken wird. [4] Choussat et al. postulierten folgende Selektionskriterien zur erfolgreichen Durchführung der Fontan Operation, wobei in den vergangenen Jahrzehnten die strikte Einhaltung der Kriterien nicht mehr als absolute Bedingung gesehen wird.

Die Patienten sollten demnach folgende zehn Kriterien erfüllen:

1. Alter der Patienten über 4 Jahre
2. Keine Stenosierung oder Distorsion im Bereich der Pulmonalarterien
3. Fehlen von System-oder Pulmonalvenenanomalien (z.B. Heterotaxiesyndrom)
4. Normale systolische und diastolische Funktion des Systemventrikels EF >50%, enddiastolischer Druck des Systemventrikels <12 mmHg
5. Ausreichender Pulmonalarterienkaliber $>250\text{mm}^2/\text{m}^2$ KOF
6. AV-Klappen ohne Insuffizienz oder Stenose
7. Pulmonalarterieller Mitteldruck unter 15mmHg
8. Niedriger Pulmonaler Gefäßwiderstand
9. Fehlen von Herzrhythmusstörungen mit Schrittmacherindikation
10. Normale Größe des rechten Vorhofes [4]

Offensichtlich ist die Durchführbarkeit und Prognose der Fontan Operation bei Patienten mit Pulmonalarterien von physiologischer Größe und niedrigem pulmonalem Blutdruck besser, da das Blut passiv, ohne Pumpfunktion des rechten Ventrikels, die Lunge passieren muss. [4]

Der Blutfluss durch die Lunge ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Bieten die Pulmonalarterien beispielsweise hohe Widerstände wird der passive Einstrom des Blutes behindert oder gar unmöglich. In solchen Fällen ist das Risiko des Versagens der Zirkulation recht hoch. Es können generalisierte Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse, Lungenödeme und sogar Zustände mit enteralem Proteinverlust auftreten. [8,24]

1.7 Komplikationen nach Fontan Operation

Inzwischen ist die Fontan Operation die Methode der Wahl zur Palliation einer Vielzahl von komplexen univentrikulären Herzfehlern. Trotz der guten operativen Ergebnisse und der sinkenden Mortalität bestehen weiterhin eine Vielzahl von Komplikationen für Patienten mit Fontan Zirkulation. [25] Langzeitkomplikationen der Fontan Zirkulation werden erst seit wenigen Jahren bekannt, da nun eine größere Anzahl der Patienten das Erwachsenenalter erreicht. [24]

Bereits in den ersten Lebensmonaten der Patienten kommt es durch die ersten palliativen Eingriffe wie den aorto-pulmonalen Shunt oder das Banding der Pulmonalarterie zur vermehrten Volumenbelastung des Ventrikels. Der singuläre Ventrikel hypertrophiert, dilatiert und es besteht das Risiko dass im Verlauf diastolische und systolische Funktionsstörungen auftreten [5]

Diese ventrikuläre Dysfunktion kann Folge der operativen Eingriffe sein, aber auch schon vorher aufgrund der kongenitalen Malformation bestehen. Nach der Komplettierung kommt es teilweise zu einer Rückbildung der Hypertrophie. Postoperativ haben die Patienten häufig zunächst eine verbesserte ventrikuläre Funktion. [26,27]

Die Komplikationen nach Fontan Palliation sind zurückzuführen auf erhöhten zentralvenösen Druck, venöse Stauung und chronisch erniedrigtes kardiales Auswurfvolumen. [4] Darauf folgen eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Kardiomegalie, ventrikuläre Dysfunktionen, Herzrhythmusstörungen, Hepatomegalie, lymphatischen Dysfunktionen mit enteralem Proteinverlustsyndrom, Thromboembolien, Aszites und Ödeme. [28,29]

Trotz der großen Anzahl an Komplikationen bedürfen bis zu 90% der Überlebenden auch 20 Jahre nach Komplettierung keiner Herztransplantation. Die häufigsten späten Todesursachen sind Thromboembolien, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod, wobei der plötzliche Herztod meist auf Herzrhythmusstörungen zurückzuführen ist. [30,31] Die Sterblichkeit ist abhängig von der Anzahl der bestehenden Risikofaktoren. [27]

Mit erhöhter Mortalität werden vor allem systemische oder pulmonalvenöse Anomalien, AVKlappeninsuffizienz, pulmonalarterieller Druck über 15 mmHg und eine verlängerte kardiopulmonale Bypasszeit assoziiert [32]

Außerdem werden univentrikuläre Herzsyndrome und andere kongenitale Herzfehler, ausgenommen der Tricuspidalatresie, Operation in den frühen Entwicklungsjahren der Fontan Operation, Heterotaxie Syndrome, geringes Alter zum Zeitpunkt der Operation und Herzinsuffizienz NYHA III oder IV bereits zum Zeitpunkt der Operation mit erhöhter Mortalität assoziiert. [16,18,24,33,34,35]

Die Morphologie des singulären systemischen Ventrikels hat auf das Ergebnis scheinbar keinen signifikanten Einfluss. Patienten mit linksventrikulärer Morphologie haben eine 10 Jahresüberlebensrate von 92% +/- 4%, diejenigen mit rechtsventrikulärer Morphologie haben eine 10 Jahresüberlebensrate von 91% +/- 3%. [30,36]

Wenn eine schwere ventrikuläre Dysfunktion vorliegt und die medikamentöse Therapie keine Verbesserung mehr bewirkt ist die Herztransplantation die einzige therapeutische Option. [16]

Sollte die ventrikuläre Funktion weitgehend erhalten sein, ist die Konversion mittels lateralem Tunnel bei persistierenden Ödemen und Pleuraergüssen eine mögliche Option. Nach Konversion in eine TCPC mit lateralem Tunnel und Fenestrierung konnte in einigen Fällen eine klinische Verbesserung erzielt werden. [15,16,18]

Mittelfristig in einem Zeitraum von fünf bis 18 Jahren nach der Fontan Komplettierung sind die Mehrzahl der Patienten in einem weitgehend befriedigenden klinischen Zustand. Der singuläre systemische Ventrikel ist in vielen Fällen hypertrophiert.

Insgesamt haben die Patienten in Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine geringere Belastbarkeit. [37]

1.7.2 Kardiale Komplikationen

Die häufigste kardiale Komplikation nach Fontan Operation ist die Hypertrophie und Dilatation des systemischen Ventrikels mit konsekutiver Funktionsstörung. [29] Das führt zu

veränderter Blutflussgeschwindigkeit, begünstigt Stase des Blutes, Arrhythmien und thromboembolische Ereignisse. Durch Dilatation des Ventrikels kommt es zudem zu reduzierter Kontraktilität und verringertem Herzzeitvolumen. Die Gefügedilatation des Herzskelettes kann Klappeninsuffizienzen verursachen. [29]

Postoperative Vernarbungen im rechten Vorhof und am Reizleitungssystem führen zu Arrhythmien die im Verlauf eine Herzschrittmacherimplantation oder elektrophysiologische Untersuchung mit Katheterablation notwendig machen können. [34,38]

1.7.3 Extrakardiale Komplikationen

Die, durch die Fontan Zirkulation veränderte Hämodynamik, führt auch zu extrakardialen Komplikationen. Der Pulmonalarterienwiderstand kann durch Umbauprozesse infolge der Volumenbelastung ansteigen und den passiven Blutfluss weiter erschweren.

Insuffizienz, Stenose oder Thrombose des Conduits sind potenziell lebensbedrohliche Komplikationen, die einer kardiochirurgischen Intervention bedürfen.

Außerdem können sich im Verlauf Kollateralen ausbilden. Rechts-Links- oder Links-Rechts Shunt begünstigen die Entstehung von arteriovenösen und venovenösen Kollateralgefäßen. Die Ätiologie von pulmonalen arteriovenösen Fisteln ist bislang nicht vollständig verstanden. Scheinbar tragen die Abwesenheit von pulsatilem Blutfluss und der ungleichmäßige Strom in den Pulmonalarterien zu ihrer Entstehung bei. [29]

Durch den chronisch erhöhten zentralvenösen Druck entstehen außerdem abdominelle Komplikationen wie Aszites, Lymphödeme, Hepatopathien und enterales Proteinverlustsyndrom. [38]

1.7.4 Hepatische Komplikationen

Mit der Fontan Zirkulation steigt der zentralvenöse Druck und das Herzzeitvolumen sinkt. [27] In Verbindung mit Hypoxie ist, vor allem in diesem Falle, das Risiko für hepatische Schäden erhöht. Chronische portale Hypertension führt zu zentrolobulärer Fibrose, Nekrose, Zirrhose des Parenchyms, Aszites, Koagulopathie und enteralem Proteinverlustsyndrom.

Die Patienten erfahren Jahre bis Jahrzehnte nach der Fontan Komplettierung eine langsam progrediente Verschlechterung ihres Zustandes. Studien haben gezeigt dass etwa 40 % der Patienten mit Fontan Zirkulation Transaminasenerhöhungen, 25% Gerinnungsfaktormangel und 7% niedriges Serumalbumin aufweisen. [27]

Es besteht eine Abhängigkeit zwischen erhöhtem zentralvenösen Druck, Hepatopathie und enteralem Proteinverlustsyndrom. Der chronisch erhöhte Venendruck wie er beispielsweise auch bei einer Perikarditis constrictiva und Trikuspidalklappenstenose auftritt führt zu einer schleichenden Leberschädigung. [39]

1.7.4.1 Histomorphologische Veränderungen der Leber nach Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose

Mittels Abdomen Sonographie können hepatische Veränderungen gut detektiert werden.

Man erkennt in der Kontrastmittel-Sonographie oder der KontrastmittelComputertomographie inhomogene parenchymale Kontrastmittelanreicherungen und hypervaskularisierte Knoten. [27]

Der Goldstandard der histologischen Untersuchung ist die Leberbiopsie.

Histomorphologisch können mittels Leberbiopsie atrophes Parenchym, erweiterte Sinus und sinusoidale Kollagenablagerungen nachgewiesen werden. Seltener ist hepatisches Narbengewebe mit teilweisem Verlust der hepatischen Architektur. Inflammatorische Reaktionen konnten in Biopsien bislang nicht nachgewiesen werden und kommen daher scheinbar nicht vor. [27]

Die genannten morphologischen Veränderungen werden vor allem durch den stets erhöhten zentralvenösen Druck ausgelöst und können bis zur Leberzirrhose führen. [40] Das Ausmaß der Leberschädigung und Leberfibrose korreliert mit erhöhtem zentralvenösem Druck und der Dauer der Fontanzirkulation. [27]

Ebenfalls konnten intrahepatisch benigne arterielle Formationen nachgewiesen werden. Diese waren zuvor nur bei Patienten mit portaler Hypertension beschrieben und werden mit der Entstehung des hepatozellulären Karzinoms assoziiert. [27]

1.7.4.2 Laborchemische Veränderungen bei einer Fontan Zirkulation

Laborchemisch können zeitweilig gestörte Leberfunktionsparameter gemessen werden. Die Serum Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gesamtbilirubin und die Alkalische Phosphatase (AP) können erhöht, Gerinnungsfaktoren wie Faktor V können erniedrigt sein.

Ungeachtet des Umbaus des Leberparenchyms sind die Syntheseparameter nur leicht verändert und korrelieren nicht mit dem Ausmaß der histologischen Veränderungen. Klinische Symptome treten erst bei Abfall des Plasmaalbumins auf. Bei Koexistenz von Hypoalbuminämie und chronisch erhöhtem zentralvenösen Druck ist häufig das enterale

Proteinverlustsyndrom ursächlich. [27]

1.7.5 Koagulopathie im Zusammenhang mit einer Fontan Zirkulation

Thromboembolische Ereignisse treten bei Patienten mit Fontan Zirkulation mit einer Häufigkeit von 3,9 pro 100 Patientenjahre auf. [39] Entsprechend der Virchow Trias sind multiple Risikofaktoren zur Entwicklung von Thrombose und Embolie vorhanden. Eine veränderte Blutflussgeschwindigkeit oder Stase kann im rechten Vorhof auftreten. Durch die histologischen Veränderungen in der Leber kommt es vermutlich zu hepatischen Funktionsstörungen und einer darauf folgenden veränderten Zusammensetzung der Gerinnungsfaktoren. [39]

Patienten mit einer Totalen Cavopulmonalen Konnektion erleiden seltener Thromboembolien als Patienten mit einer klassischen Fontan Zirkulation weil der rechte Vorhof als Ursprung der Embolien nicht in die Zirkulation integriert ist. [39]

Das Risiko für thromboembolische Komplikationen steigt 15 Jahre nach der Fontan Komplettierung bedeutend an.

Wahrscheinlich tragen veränderte Konzentrationen von Gerinnungsfaktoren dazu bei. [30, 41,42,43,44] Auch bei asymptomatischen Patienten wurden vermehrt atriale Emboli gefunden. [45]

Mit bis zu 75 % wird der Protein C Mangel beschrieben, 50% der Patienten mit Fontan Zirkulation weisen einen Plasminogen Mangel auf. [42] Jüngst erschienene Studien dokumentieren vier Jahre nach Fontan Komplettierung einen Protein C Mangel bei 25% der Patienten, auch AT III und Protein S Mangelzustände werden beschrieben. Außerdem leiden diese Patienten häufig vermehrt unter Vorhofflimmern einhergehend mit erniedrigtem kardialen Auswurfvolumen wodurch Thromboembolien begünstigt werden. [41]

Präoperative Gerinnungsanalysen vor BDG oder vor TCPC haben gezeigt, dass Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits eine signifikant verminderte Aktivität des Protein C, der Faktoren II, V, VII, IX, X, Plasminogen, Fibrinogen und AT III aufweisen. Insgesamt herrscht eine Dysbalance zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren. Diese gleicht sich vermutlich in zeitlichem Abstand zur Komplettierung wieder aus. Einige Patienten haben Jahrzehnte nach der Komplettierung kein auffälliges Gerinnungsmuster mehr. [46, 47,48] Der Mechanismus dieser Veränderung bleibt bislang unklar. Auch eine Korrelation mit einer bestimmten Modifikation kann nicht belegt werden.

Eine Korrelation von Koagulopathie mit postoperativ auftretender ventrikulärer Dysfunktion ist häufig, eine Vorhersage über die postoperative hepatische Funktion lässt sich jedoch nicht treffen. [42,48]

1.7.6. Antikoagulation bei Patientin mit Fontan Zirkulation

Bezüglich einer generellen Antikoagulation der Fontan Patienten gibt es unterschiedliche Meinungen und Empfehlungen. In der Regel wird von der generellen systemischen Antikoagulation aller Patienten mit Fontan Zirkulation abgeraten. Erst bei bestehendem Risikoprofil wie beispielsweise einem manifesten Protein C Mangel, Überaktivität von Faktor VIII, Vorhofflimmern oder geringem kardialen Auswurfvolumen soll ASS oder Marcumar® verordnet werden. [4,39]

Bisher zeichnet sich der Konsens ab Hochrisikopatienten (externes Conduit, geringes HZV) einer Therapie mit ASS, Kumarin Derivaten oder Clopidogrel zu unterziehen. [1] Welches Medikament in dieser Population überlegen ist, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. [49,50,51,52]

Regelmäßige Gerinnungsscreening, Monitoring der Hämodynamik scheinen sinnvoll zu sein. Einige Zentren empfehlen außerdem den Verzicht auf orale Kontrazeptiva, andere raten, unabhängig vom Gerinnungsstatus, zu reinen Gestagenpräparaten (z.B. Cerazette). [4,39]

1.7.7 Enterales Proteinverlustsyndrom bei Patienten mit einer Fontan Zirkulation

Das enterale Proteinverlustsyndrom (PLE, protein losing enteropathy) ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach der Fontan Komplettierung. Die Inzidenz der PLE liegt bei 3,7%, tritt im Median 2,7 Jahre nach Komplettierung auf und hat eine hohe Letalität und Mortalität. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt ab Diagnosestellung 43-59%, nach 10 Jahren haben nur 20% der Patienten überlebt. [12,13,54,59,60,61,62]

Der erhöhte zentralvenöse Druck in den Vv. cava inferior und superior führt zu intestinalem Blutrückstau und Leckage in den gastrointestinalen Raum. Hierdurch werden täglich 3-5% des Serumalbumins über den Gastrointestinal Trakt verloren (normal 0,1-1,7%). [39] Die systemische venöse Hypertonie hat Stauungszeichen wie Pleuraergüsse, Aszites und Lymphödeme zur Folge. Durch den Verlust von Lymphozyten, Chylomikronen und Serumproteinen wie Albumin und Immunglobulinen kommt es zu generalisierten Ödemen, Immundefizienz und Hypocalciämie. Man konnte nachweisen, dass persistierende Hypoxämie zu einer Vasokonstriktion führt und den enteralen Proteinverlust triggert.

Die Patienten weisen im Vergleich zu anderen Untersuchten keine schwerere Leberschädigung auf. Es wird vermutet, dass außer der hepatischen Hypertension und der Leberfibrose noch weitere, derzeit unbekannt, Faktoren bei der Entstehung des enteralen Eiweißverlustsyndroms eine Rolle spielen. [27]

Die Risikofaktoren für das enterale Proteinverlustsyndrom sind vielfältig. Am wahrscheinlichsten ist ein multimodales Geschehen welches weiterer Evaluation bedarf. Auch eine immunologische Ursache wird diskutiert. Beim enteralen Proteinverlustsyndrom kommt es zum CRP Anstieg und selektivem enteralen Verlust von CD4+- und NK-Zellen. [13,63,64]

In den vergangenen Jahren wurden zur Therapie des enteralen Proteinverlustes verschiedene Ansätze erprobt. Einerseits existiert der diätetische Ansatz mit gesteigerter Kalorienzufuhr, Diuretika Gabe und Aminosäureinfusionen. Andere Studien versuchen durch Gabe von Inotropika, systemischen Vasodilatoren, Kortikosteroide und Ocreotid Infusionen die PLE zu behandeln. Diese Therapieansätze haben jedoch nur einen kurzweiligen Effekt. Oft kommt es zu Rezidiven. Derzeit gibt es keine definitive Therapieempfehlung.

Die PLE bleibt weiterhin eine der großen Herausforderungen in der Langzeitbehandlung der Patienten mit Fontan Zirkulation. [1]

1.8. Die Bedeutung von BNP (brain natriuretic peptide) in der Detektion einer kardialen Insuffizienz nach Fontan Operation

BNP gehört zu einer Familie von Peptiden welche zur kardiovaskulären Homöostase beitragen. Sie fördern Natriuresis und Diuresis, wirken als Vasodilatoren und haben antimitotische Effekte auf das kardiovaskuläre Gewebe. [65]

Zwei der Peptide, ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP, werden vor allem bei Dehnung des kardialen Gewebes und bei Volumenbelastung von den Myozyten des Herzens sezerniert. Die Synthese erfolgt in Form von Präprohormonen. Die endokrin aktiven C-terminalen cANP und cBNP und das inaktive N-terminale Ende können im Plasma nachgewiesen werden. [65]

Bei ventrikulärer Dysfunktion ist dieses Peptidsystem in höchstem Maße aktiviert. Auch bei Zuständen mit erhöhtem Vorhofdruck oder gesteigertem zentralem Blutvolumen, wie Nierenversagen oder Aszites im Rahmen einer Leberzirrhose ist die ANP und BNP Sekretion erhöht. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind die kardialen natriuretischen Peptide Marker zur Identifizierung von Herzversagen und sichere Prädiktoren von Mortalität und Morbidität. In Vergleichs Studien war BNP dem ANP deutlich überlegen. [65]

BNP und NT-pro-BNP werden bei Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz, als Screening Parameter für systolische ventrikuläre Dysfunktion verwendet werden. Sie gelten

als prognostische Parameter für Mortalität und Hospitalisierung. BNP und NT-pro-BNP können auch zur Verlaufskontrolle bei herzinsuffizienten Patienten genutzt werden. [66]

BNP und NT-pro-BNP gelten als verlässliche Marker für ventrikuläre Dysfunktion im erwachsenen Patientenkollektiv. [66] Auch bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz und Herzversagen können erhöhte BNP Spiegel nachgewiesen werden. [67]

Erhöhtes, oder im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren ansteigendes BNP wird mit steigender Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht. Es korreliert auch mit der Art der kardialen Erkrankung und der Prognose [66,67] Erhöhte BNP Werte werden auch bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen nach Behandlung mit Anthracyclinen gefunden. [68]

BNP und NT-pro-BNP scheinen somit ebenfalls bei pädiatrischen Patienten ein Marker der ventrikulären Dysfunktion sein und können bei asymptomatischen gefährdeten Patienten zum Monitoring eingesetzt werden. [68]

1.9. Die Transiente Elastographie

Die Transiente Elastographie (Fibroscan[®], Echosens, Frankreich Paris, TE) ist eine relativ junge Methode zur Messung der Lebersteifigkeit. [69] Sie ist nicht invasiv und kann bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung eine Zirrhose durch Messung der Lebersteifigkeit feststellen.

Die ersten Publikationen zu dieser Methode erschienen im Jahre 2000, heute sind weltweit über 2000 Fibroscan[®] Geräte im Einsatz. Der Fibroscan[®] ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die eine rasche und schmerzlose Bestimmung der Leberdichte ermöglicht. Mittels Fibroscan[®] lassen sich Rückschlüsse auf den hepatischen Fibrosestatus ziehen. [70]

Das Prinzip der Methode beruht auf einem mechanischen, schmerzlosen Impuls, der auf der Körperoberfläche des Patienten durch einen Vibrationssender in einer Ultraschallmesssonde von 5 MHz ausgelöst wird. Diese Stoßkraft lässt eine niederfrequente elastische Welle von 50 Hz (Scherwelle) entstehen, die sich mit einer Geschwindigkeit von 1 m/s über die Leber ausbreitet. Anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwelle lassen sich die Leberelastizität und Leberdichte ermitteln. Dabei ist die Geschwindigkeit der elastischen Welle direkt proportional zu den Eigenschaften des Lebergewebes. Das bedeutet, dass das Lebergewebe umso härter ist, desto höher sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit der elastischen Welle darstellt. [72]

Eine hohe Elastographie bedeutet somit eine ausgeprägt feste Leberbeschaffenheit (progrediente Fibrose oder Zirrhose).

Die Angabe der Leberdichte (stiffness (E)) erfolgt in kPa und wird nach folgender Formel aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit (V) und der Dichte (p) berechnet: $E=3pV^2$. [70]

Im vergangenen Jahrzehnt beschäftigten sich diverse experimentelle Studien mit Methoden der Bestimmung der Gewebselastizität bzw. Steifigkeit [70]

Mehrere Studien an Patienten mit chronischer Lebererkrankung haben gezeigt, dass mittels Transienter Elastographie der Grad der Fibrose und Zirrhose zutreffend diagnostiziert werden kann. [69]

Einige größere Studien erzielten für die Diagnose einer Leberzirrhose bei einem Schwellenwert zwischen 12,5-14,6 kPa Sensitivitäten von 77-87% und Spezifitäten von 91-97%. Lörke et. al erreichten beispielsweise bei einem Schwellenwert von 13 kPa eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 82%. [59]

Bedacht werden muss, dass mit der Transienten Elastographie die Steifigkeit oder Elastizität der Leber bestimmt wird, welche auch durch verschiedene Faktoren wie extrahepatische Cholestase und entzündliche Aktivität beeinflusst werden kann. [69]

Die Lebersteifigkeit wird jedoch nicht ausschließlich durch Fibrose und Zirrhose bestimmt, sondern auch portale Hypertension und intrahepatische entzündliche Aktivität haben einen Einfluss auf die gemessene Elastizität. [71]

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der folgenden Untersuchung wurde ein Patientenkollektiv aus insgesamt 41 Patienten zusammengestellt. Alle Patienten waren zwischen Oktober 2009 und August 2013 regelmäßig in der kinderkardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellig. Hier wurden durch Fachärzte der kinderkardiologischen Ambulanz klinische, echokardiologische und laborchemische Befunde erhoben.

Bei einigen Patienten wurden im Rahmen von weiterführenden Fragestellungen eine Herzkatheter Diagnostik durchgeführt. Diese Ergebnisse waren für die vorliegende Arbeit zugänglich.

Die Fibroscan® Untersuchung erfolgte in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (Ärztlicher Direktor Herr Prof. Dr. D. Häussinger).

Die Auswahl der Patienten erfolgte aufgrund ihrer primären Diagnose. Mittels Diagnosen Schlüssel wurde die Datenbank der kinderkardiologischen Ambulanz nach folgenden Schlagworten durchsucht: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, hypoplastischer linker Ventrikel, hypoplastisches Rechtsherzsyndrom, hypoplastischer rechter Ventrikel, Tricuspidalstenose oder -atresie, Pulmonalstenose oder -Atresie.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf begutachtet und freigegeben. Die Genehmigung des Ethikantrages erfolgte am 23.03.2011. Die Studiennummer lautet 3547.

Alle Patienten und ihre Eltern gaben vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis. Es konnten unten angegebene Patienten für die Studie gewonnen werden.

Tabelle1: Gruppe I, Perioperativer Fibroscan® , Untersuchung vor und nach der Komplettierung zur Fontan Zirkulation

Nr.	Geschlecht	Diagnose°	Alter in Monaten	Alter bei FS vor TCPC*	Alter bei TCPC*	Alter bei FS nach TCPC*	Zeit zw. TCPC und FS*	Fenestration J/N	Dauermedikation
I	m	DC, TS, PA, HLV	51	28	36	38	2 J	J	Warfarin
II	m	UvAVC, PS, PA	69	35	40	68	28 J	J	Furosemid, Metoprolol, Warfarin
III	m	DILV, LTGA	40	18	25	26	1 J	J	Metoprolol, Warfarin
IV	w	UvAVC, PS, TA	75	38	42	45	3 J	J	Furosemid, Spironolacton, Warfarin
V	w	HLHS, MA, AA	89	43	47	50	3 J	J	Warfarin, Spironolacton
VI	m	HLV, AA,	51	17	41	43	2 N	N	Warfarin, Spironolacton, Metoprolol
VII	m	HLHS, MS	51	24	32	34	2 J	J	Warfarin, Spironolacton, Hydrochlorothiazid, Metoprolol
VIII	w	TA	50	1	34	35	1 J	J	Warfarin
IX	m	DORV, LTGA	91	45	65	66	1 N	N	Warfarin

Tabelle1: Patienten Charakteristika der Patienten die unmittelbar vor und nach der Komplettierung der Fontan Zirkulation untersucht wurden. Stand 8/2013, Angabe Geschlecht m=männlich, w=weiblich

°DC=Dextrocardia, TS=Tricuspid stenosis, TA=Tricuspid atresia, PA=Pulmonal atresia, PS=Pulmonary stenosis, MA=Mitral atresia, MS=Mitral stenosis, AA= Aortic atresia, HLV= hypoplastic left ventricle, HLHS=hypoplastic left heart syndrome, HRHS=hypoplastic right heart syndrome, HRV=hypoplastic right ventricle, AVSD=Atrioventricular septum defect, ASD=Atriumseptumdefect, VSD=Ventricularseptumdefect, UvAVC=univentricular AV-Connection, DILV=double inlet left ventricle, DORV=double outlet right ventricle LTGA=L-transposition of the great arteries, FS=Fibroscan® , *Angaben in Monaten

Tabelle 2: Gruppe II**Fibroscan® im Langzeitverlauf nach Komplettierung zur Fontan Zirkulation**

Nr.	Geschlecht	Diagnose°	Alter in Monaten	Alter bei TCPC*	Alter bei FS1*	Zeit zw. TCPC und FS*	Fenestration J/N	Dauermedikation
1	W	UvAVC, TA	291	75	253	176	N	0
2	m	HLHS, VSD, MS	126	53	69	17	J	Warfarin, Lisinopril, Bisoprolol
3	w	UvAVC, HLV, PS, ASD	200	58	169	111	N	0
4	w	UvAVC, PS, HRV, VSD	197	78	162	84	N	0
5	w	UvAVC	272	142	153	111	J	0
6	w	UvAVC	292	195	254	59	J	Warfarin
7	m	PA, HRHS, ASD	164	17	96	81	N	Digoxin, ASS
8	m	DTGA, VSD, PS, ASD	293	74	247	173	N	Digoxin, Warfarin
9	m	LTGA, AVSD,	92	47	54	7	N	ASS, Captopril, Metoprolol, Spironolacton, Hydrochlorothiazid
10	w	UvAVC, PS, ASD, VSD	75	42	45	3	J	Furosemid, Spironolacton, Warfarin
11	w	UvAVC, HLHS	210	19	166	149	N	ASS, Enalapril
12	m	HLV, AVSD	295	169	239	70	J	ASS, Captopril
13	w	HLHS, MA, ASD	89	47	50	3	J	Warfarin, Spironolacton
14	m	UvAVC, HRV, PS	330	105	289	184	N	Captopril
15^	m	DILV, LTGA, PS	347	98	323	225	N	Digoxin, Lisinopril, Sotalol

16	w	UvAVC, PS, HRV, AVS, VSD	208	83	157	74	N	ASS
17	w	UvAVC, TA	312	21	285	264	N	0
18	w	UvAVC, ASD, VSD, PS	308	270	272	2	J	Warfarin
19	w	LTGA, DISV, HRV, VSD, PS	109	29	59	30	J	Warfarin
20	w	DC, AVSD, DORV, PS	261	31	153	122	J	ASS, Enalapril
21	m	UvAVC, VSD, ASD	385	167	343	176	J	Warfarin , Captopril, Hydrochlorothiazid, Digoxin, Bisoprolol,
22	w	UvAVC, DILV, PS	278	45	241	196	J	0
23	m	UvAVC, PS, HRV, ASD	96	27	51	24	N	0
24	m	UvAVC, HLHS, DORV, MA	138	46	104	58	J	Warfarin
25	w	UvAVC, PA, VSD, ASD, PS	248	140	197	57	N	Warfarin
26	w	DC, DORV, HLV, PS	392	166	343	177	N	0
27	m	AVSD, DTGA, PA	173	38	140	102	N	Digoxin
28	m	DILV, LTGA	40	25	26	1	J	Metoprolol, Warfarin
29	m	UvAVC, PS, HRV	187	42	157	115	J	Warfarin , Digoxin
30	m	UvAVC, VSD,	133	45	72	27	J	Warfarin , Sotalol

		DTGA						
31	m	DILV, LTGA, PS	145	14	117	103	J	Warfarin
32	w	DORV, PS, HLV	207	71	152	81	N	Warfarin, Enalapril,

Tabelle2: Patienten Charakteristika der Patienten im Langzeitverlauf nach der Komplettierung der Fontan Zirkulation. Stand 8/2013, Angabe Geschlecht m=männlich, w=weiblich

°DC=Dextrocardia, TS=Tricuspid stenosis, TA=Tricuspid atresia, PA=Pulmonal atresia, PS=Pulmonary stenosis, MA=Mitral atresia, MS=Mitral stenosis, AA= Aortic atresia, HLV=hypoplastic left ventricle, HLHS=hypoplastic left heart syndrome, HRHS=hypoplastic right heart syndrome, HRV=hypoplastic right ventricle, AVSD=Atrioventricular septum defect, ASD=Atriumseptumdefect, VSD=Ventricularseptumdefect, UvAVC=univentricular AV-Connection, DILV=double inlet left ventricle, DORV=double outlet right ventricle LTGA=L-transposition of the great arteries, FS=Fibroscan®, *Angaben in Monaten, ^Aufgrund Steatohepatis ausgeschlossen

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt.

Die erste Gruppe besteht aus 9 Patienten, die seit ihrer Geburt begleitet wurden. Hier konnten Daten von vor der Fontan Komplettierung und von nach der Komplettierung dokumentiert werden (Tabelle 1).

In dieser Gruppe sind drei Patienten weiblich, sechs männlich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 63 Monate = 5,25 Jahre (40 -91 Monate). Die Komplettierung der Fontan Zirkulation wurde im Alter von 25-65 Monaten durchgeführt (Mittel 40,2 Monate). Bis auf zwei Patienten (VI und IX) waren alle mit einer Fenestrierung versehen worden. Es gelang bei allen Patienten vor und nach der TCPC eine Fibroscan® Untersuchung durchzuführen. Die zweite Fibroscan® Untersuchung erfolgte einen bis maximal 28 Monate nach der Komplettierung (Mittel 4,7 Monate).

Die zweite Gruppe besteht aus 32 Patienten, welche im Kindes- oder Jugendalter bereits einer TCPC unterzogen worden waren. Diese konnten im Langzeitverlauf nach der Komplettierung teilweise mehrfach untersucht werden (Tabelle 2).

16 von ihnen hatten im Rahmen der Operation eine Fenestrierung erhalten.

Die Gruppe untergliedert sich in 17 Mädchen und 15 Jungen. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenauswertung (August 2013) betrug im Mittel 215,4 Monate (= 17,9 Jahre, 40 - 392 Monate). Das Alter zum Zeitpunkt der TCPC betrug im Mittel 77 Monate (=6,45

Jahre, 17 - 270 Monate). Bei 31 Patienten konnte mindestens eine valide Fibroscan® Untersuchung durchgeführt werden. Diese erfolgte im Mittel 95,6 Monate (= 7,9 Jahre) nach der Komplettierung. Bei zwölf Patienten konnte im Verlauf eine zweite Fibroscan® Untersuchung erfolgen. Diese zweite Untersuchung fand im Mittel 118,5 Monate (=9,8 Jahre) nach der Komplettierung statt. Bei drei Patienten gelang eine dritte Fibroscan® Untersuchung. Diese erfolgte im Mittel 123 Monate(=10,2 Jahre) nach der Komplettierung. Ein Patient (Nr. 15) musste aufgrund einer histologisch gesicherten Steatosis hepatis von der Studie ausgeschlossen werden. Bei einer Patientin war eine valide Fibroscan® Untersuchung infolge Adipositas per magna nicht möglich. Die Patientin hatte bei einer Körpergröße von 168 cm und einem Gewicht von 102 kg einen Body-Mass-Index von 36,14. Diese Patientin wurde für die Studie nicht erfasst.

2.2 Die Fibroscan® Untersuchung

Die Patienten wurden mit ihren Eltern in die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie begleitet. Dort wurde durch einen Oberarzt der Abteilung zuerst abdomensonographisch die Leber im Abdomen untersucht. Dann wurde die Fibroscan® Messung durchgeführt.

2.2.1 Der Aufbau des Gerätes

Der Fibroscan® besteht aus einem Bildschirm, einer Tastatur und einer Sonde mit Halter. Die Ultraschallsonde besteht aus einem Griff mit zwei Schaltern, dem elektrodynamischen Wandler (Vibrator), der blauen Leuchtdiode (LED blau), dem Ultraschallwandler und dem Verbindungskabel zum Rahmengestell. (Abbildung 8).

Die Leberhärtemessung wird mittels der beiden Schalter am Handgriff gestartet. Das Mittelstück der Sonde bildet der Vibrator. Zwischen ihm und dem Handgriff befindet sich die Leuchtdiode, die während einer Messung blau aufleuchtet. Der Ultraschallumwandler an der Spitze der Sonde wird auf der Haut des Patienten platziert und ist der einzige Teil des Fibroscan®, der mit der Körperoberfläche in Kontakt tritt. [72]



Abb. 8: Fibroscan®

[Abb.8: Fibroscan, http://www.fibroscan.com/images/fibroscan/quality/Bandeau_products.jpg]

2.2.2 Sondentypen

Der Fibroscan® von Echosens wird mit verschiedenen Sondentypen angeboten. Welcher Sondentyp in der aktuellen Untersuchung im Einsatz ist lässt wird im Display unter dem Punkt „Exam“ angezeigt. Zusätzlich befindet sich auf jeder Sonde eine Markierung mit dem jeweiligen Buchstaben. Die Sonden unterscheiden sich in der möglichen Tiefe der Messung und dem optimalen Thorax Perimeter. In unseren Untersuchungen wurde die Sonde S2 eingesetzt, welche eine Messung in der Tiefe von 20 bis 50 mm optimal vornimmt. Sie ist für einen Thorax Perimeter zwischen 45 und 75cm geeignet.

Die S1 Sonde wird für eine Tiefe von 15 bis 40mm und einen Thorax Perimeter unter 45cm empfohlen. Beide genannten Sonden applizieren den Impuls mit einer Frequenz von 5 MHz. Die Sonde M misst in einer Tiefe von 25 bis 65mm, sie soll bei einem Thorax Perimeter von über 45 cm angewendet werden. Im Gegensatz zu den bisher genannten Sonden wird der Impuls mit einer Frequenz von 3,5 MHz ausgelöst.

Ganz aktuell ist die XL Sonde, sie misst in einer Tiefe zwischen 35 und 75 mm und soll bei Patienten mit einem BMI von über 30kg/m^2 , einem Thorax Perimeter von über 110 cm und einer Dicke des Subcutangewebes von über 2,5 cm eingesetzt werden. Leider stand diese Sonde zum Studienzeitraum noch nicht zur Verfügung. [72]

2.2.3 Starten des Gerätes

Der Fibroscan® wird gestartet, indem man auf der Vorderseite unter dem Bildschirm den Ein-/Aus-Schalter betätigt. Das Betriebssystem und die Software werden nach Einschalten automatisch hochgefahren. Das Archivfenster der Software öffnet sich und zeigt eine Liste mit allen, von diesem Gerät, durchgeführten Untersuchungen an. Nun hat man Zugang zu allen, bisher aufgezeichneten Daten. Eine neue Untersuchung kann durchgeführt werden nachdem die Schaltfläche „Öffnen“ angeklickt wurde. Das Untersuchungsformular zur Dokumentation der Patientendaten wird dann angezeigt. Hier sind nun Patientencode, Name, Vorname, Geburtsdatum und Bediener des Geräts einzugeben. Danach wird auf die Schaltfläche „OK“ geklickt. Jetzt öffnet sich das Erfassungsfenster einer Untersuchung und die Messung kann begonnen werden. Das Monitorbild während einer Untersuchungsdurchführung gliedert sich in folgende Abschnitte: eingegebene Patientendaten, Datum, Untersuchungszeit, TM- und A-Modus, Druckbalken, Deformationsgraddarstellung, Median der Leberdichte (stiffness in kPa), IQR-Wert (Interquartilintervall in kPa), Trefferquote in Prozent (Success-Rate), die aktuelle Elastizität (CS-Wert in kPa) und die Anzahl der gültigen und ungültigen Messungen (Abbildung 9). [72]



Abb.9: Monitorbild

Links von oben nach unten: Patientendaten: Nachname und Vorname, Geburtsdatum, Name des Untersuchers, Datum und Zeit der Untersuchung, Sondentyp, Steifigkeit in kPa, IQR (Interquartilintervall) in kPa, CS (aktuelle Elastizität) in kPa, success rate Trefferquote in %, Bildmitte: Druck- und Kontaktindikator, rechts: Elastogramm

[Abb.9: Monitorbild, <http://hepcbc.ca/wp->

2.2.4 Positionen des Patienten und des Untersuchers

Der Patient befindet sich während der Messung in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege. Der rechte Arm liegt in maximaler Abduktionsstellung über dem Kopf. Um optimale Untersuchungsbedingungen zu erzielen wird der Patient gebeten nicht zu sprechen und ruhig zu atmen. Der Untersucher sitzt neben dem Patienten (Abbildung 10). Der Bediener richtet seinen Blick einerseits auf die Ultraschallsonde und die Messstelle, sowie andererseits auf den Fibroscan®-Bildschirm. Der Elastographiekopf wird in der rechten Hand gehalten, der rechte Zeigefinger wird zwischen Sonde und Vibrationssender positioniert, ohne diesen zu berühren. Mit der linken Hand kann eine Messung gestartet werden und die zwei Schaltknöpfe an der Sonde bedient werden. [72]



Abb.10: Patientenposition

[Abb.10: Patientenposition, <http://www.fibroscan.com/images/fibroscan/fs502t.jpg>]

2.2.5 Positionierung der Ultraschallsonde

Die Fibroscan®-Untersuchung wird interkostal am rechten Leberlappen auf der mittleren Axillarlinie in Höhe des Xiphoids, senkrecht zur Körperoberfläche durchgeführt. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist in dieser Position der größte Querschnitt der Leber zu erfassen. Falsche Werte erhält man wenn man den Schallkopf am oberen oder unteren Leberrand aufsetzt. Die Sonde beinhaltet einen Fühler, von dem der Druck gemessen wird, der von dem Untersucher auf die Haut des Patienten angewendet wird. Der Druck wird durch eine Darstellung als Balken im Erfassungsfenster und die blauen LED Leuchten am Handgriff der Sonde wiedergegeben. Die Anzeige der Druckdarstellung soll sich im „grünen Bereich“ befinden. Ein orangefarbener Balken deutet auf einen zu niedrigen Druck auf die Sonde hin.

In diesem Falle kann die Messung nicht gestartet werden. Ein roter Balken weist auf zu hohen Druck auf die Sonde hin. Außerdem erscheint in diesem Falle eine Warnmeldung im Informationsfenster. Auch hier bleibt die Sonde inaktiv, sodass keine Messung erfolgen kann. [72]

Zur Beurteilung der richtigen Sondenposition des Fibroscan® werden im Erfassungsfenster zwei Ultraschallbilder, der A- und TM-Modus, angezeigt. Hier werden größere Gefäße und andere heterogene Strukturen innerhalb der Leber angezeigt. Die Durchführung der Lebersteifigkeitsmessung ist nur in Lebergewebe möglich. Eine Messung über anderen Strukturen wie Lungengewebe oder Rippen führt zu falschen Ergebnissen. (Abbildung11). Der A-Modus spiegelt dabei das in die Leber gesendete aktuelle Ultraschallsignal als Linie wieder. Bestenfalls wird eine lineare Gerade innerhalb dieses Systems angezeigt. Heterogene Strukturen, die durch Ausschwenkungen der Signalgeraden oder durch einen konkavbogigen Linienvorlauf gekennzeichnet sind, sind zu vermeiden. In diesen Fall sollte eine neue Sondenpositionierung erfolgen. Der TM-Modus zeigt das gesendete

Ultraschallsignal in zeitabhängigen Graustufen an. [72]

Bei der Positionierung der Sonde ist darauf zu achten, dass innerhalb dieser Anzeige homogene gleichfarbige graue Strukturen zu erkennen sind. Heterogene Beschaffenheit, wie weiße hellere Konstitutionen oder ein immer schwärzer werdendes Bild innerhalb dieses Modus, weisen auf Gefäße oder falsches Gewebe im ausgewählten Messbereich hin. Hier würde eine inkorrekte Messung erfolgen, daher sollte der Untersucher einen neuen Leberbezirk zu Untersuchung auswählen. [72]

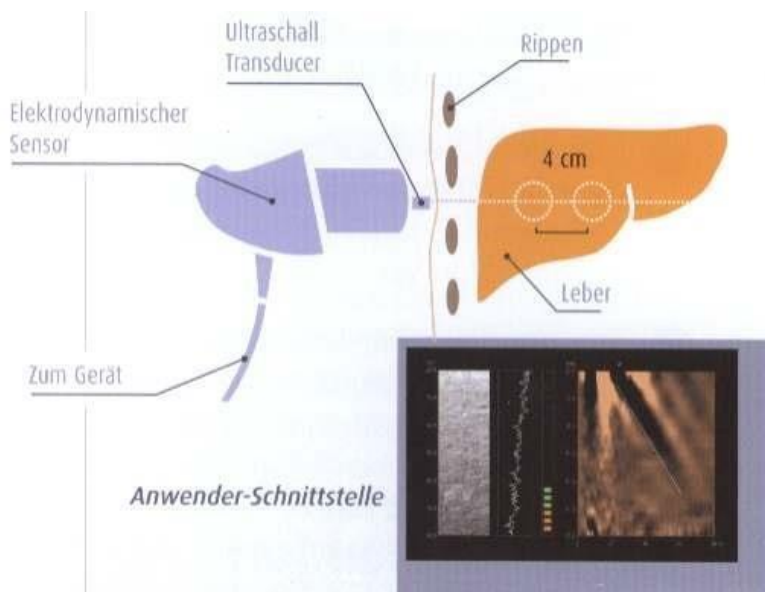


Abb.11: Untersuchungsprinzip der Fibroscan® Untersuchung

Der Fibroscan® arbeitet mit Schallwellen. Die Sonde mit dem Schallkopf wird von außen auf die Haut gesetzt. Zum besseren Kontakt wird Ultraschallgel aufgetragen. Die Schallwellen, die der Kopf aussendet werden vom Leberparenchym reflektiert.

[Abb.11: Untersuchungsprinzip, <http://www.hepatitis-heinsberg.de/images/fibroscan-untersuchung1.jpg>]

2.2.6 Durchführung der transienten Elastographie

Durch Betätigung der zwei Schalter an der Sonde startet die Messung der Lebersteifigkeit. Die Lebersteifigkeit wird nach erfolgter Messung im Display angezeigt. Pro Patient werden zehn Messungen durchgeführt. Die Erfassung eines einzelnen Wertes dauert etwa 15 Sekunden, sodass die Untersuchungszeit in der Regel zehn bis 15 Minuten beträgt. Ist die Sonde geeignet positioniert werden alle Messungen an derselben Stelle durchgeführt. Als Endergebnis einer vollständigen Untersuchung wird der gemittelte Median berechnet, welcher die Leberdichte widerspiegelt. [72]

Am rechten Bildrand des Erfassungsfensters ist während einer Untersuchungsdurchführung die bildliche Darstellung des Deformationsgrades der Leber aufgezeichnet. Sie zeigt anhand der Ausbreitung der elastischen Ultraschallwelle, dargestellt als weiße gerade Linie, die in der Leber vorhandenen Deformitäten in Abhängigkeit von Zeit (horizontale Achse) und Tiefe (vertikale Achse) an.

Der Verlauf der elastischen Welle gestaltet sich verschieden steil. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwelle ist hierbei direkt proportional zur Neigung der weißen Linie. Je steiler diese abfällt, desto größer sind die Ausbreitungsgeschwindigkeit und die Lebersteifigkeit. [72]

Insgesamt besteht mittels dieser Darstellung die Möglichkeit, die gemessenen Fibroscan® Werte bezüglich ihrer Genauigkeit einzuschätzen. Es lassen sich drei charakteristische Abbildungen der weißen Linie (A-Welle, E-Welle und Angled-Welle) innerhalb dieses Fensters unterscheiden. In diesen Fällen sind die gemessenen Elastographien nicht korrekt und liegen in einem zu hohen Bereich, sodass die Ergebnisse der Untersuchung nicht verwendbar sind. Als A-Welle bezeichnet man die Darstellung der weißen Linie an einer abgebildeten Rippe im Fenster, die sich im Verlauf nach kaudal aufspaltet. Des Weiteren kann in der bildlichen Deformationsdarstellung eine sogenannte E-Welle (enlarged wave) auftreten. Diese ist dadurch charakterisiert, dass sich die weiße Gerade an einer Rippe abzeichnet, die sich im Verlauf verbreitert. Als dritte Möglichkeit kann eine sogenannte

„Angled Wave“ dargestellt werden. Hierbei verläuft die weiße Linie an einer Rippendarstellung, die im Verlauf durch eine Abknickung innerhalb der Deformationsabbildung gekennzeichnet ist. In allen drei Fällen sollte eine Umpositionierung der Ultraschallmesssonde in einen anderen Interkostalraum erfolgen. Ist dieses nicht möglich, da sich kein genauere Messbereich identifizieren lässt, ist die Sonde beispielsweise bei einer A-Wellen-Darstellung so lange zu bewegen, bis sich die weiße Linie der Ausbreitungsgeschwindigkeit innerhalb des Deformationsfensters am rechten äußeren Rippenrand entlang abzeichnet. Mittels Betätigung der Leertaste der Tastatur kann eine Messreihe wiederholt werden. [72]

Die Fibroscan® Untersuchung wird nach zehn gültigen Messungen durch die Schaltfläche „Ende“ mittels der Bedienungskonsole gestoppt. Es erscheint eine Bildschirmansicht, die die Daten der Untersuchung zusammenfasst (Abbildung12). [72]



Abb.12: Monitoransicht

[Abb.12: Monitoransicht,

2.2.7 Gültigkeitskriterien für durchgeführte Messungen

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollte auf eine optimale Platzierung der Ultraschallsonde Wert gelegt werden. Die Elastizität (stiffness in kPa) ist der Zentralwert aller gültigen Fibroscan®-Messungen. Die Software zeigt im Erfassungsbild sowohl die Anzahl der gültigen Messungen, als auch die Erfolgsquote (Success-Rate) in Prozent an.

Es sollte eine Success-Rate >60% erzielt werden. Der Wert des Interquartilintervalls (IQRWert) umfasst 50% der gültigen Messungen und darf für eine Untersuchung nicht über einem Drittel der ermittelten Leberdichte liegen. Bei einem IQR-Wert von $\leq 1/3$ der Leberdichte kann von einem gültigen Fibroscan®-Ergebnis ausgegangen werden. [72] Bei den Messungen, des in unserer Studie, beschriebenen Patientenkollektivs betrug die Erfolgsquote durchgehend 100%.

2.2.8 Interpretation der Ergebnisse

Die mittels Fibroscan® gemessenen Werte betragen 2,5 bis 75 kPa. Sie sind sofort verfügbar und untersucherunabhängig beliebigfach reproduzierbar. Die Validität der Messung hängt von zwei Parametern ab. Die IQR (interquartile range) bildet die Variabilität der validen Messungen ab und sollte nicht mehr als 20-30% vom Median abweichen. Die angezeigte Erfolgsquote sollte mindestens 60 % betragen. Sie bildet den Anteil der erfolgreichen Messungen dividiert durch die Anzahl der totalen Erfassungen. [72]

Die transiente Elastographie ist schmerzfrei, bettseitig und beim nicht nüchternen Patienten durchzuführen. Die Messung bezieht sich auf einen Zylinder von 1cm Breite und 4cm Länge. Das gemessene Volumen ist etwa hundert Mal grösser als das Biopsat bei einer Leberbiopsie. Daher wird angenommen, dass die transiente Elastographie das Leberparenchym repräsentativer darstellt. [70]

2.2.9 Limitationen und Reproduzierbarkeit

Die Fibroscan®-Untersuchung kann bei Adipösen und Patienten mit schmalen Intercostalräumen schwer durchzuführen sein. Bei Patienten die unter Aszites leiden ist sie nicht durchführbar. Die Durchfallquote beträgt 2,4% bis 9,4%. [70]

Vor allem Patienten mit einem BMI von über 28 kg/m² waren nicht, oder nur schwierig zu untersuchen. Es ist jedoch nicht das absolute Gewicht des Patienten sondern der adipöse Thorax und das daraus resultierende Subcutangewebe. Der adipöse Brustkorb, schwächt die elastische Welle und den Ultraschall ab, dadurch ist die Untersuchung nicht möglich. Die neue XL Sonde soll dieses Problem in Zukunft beheben.

Die Reproduzierbarkeit der Fibroscan® Ergebnisse ist exzellent. In Studien wurde der Methode eine ausgezeichnete Inter- und Intrauntersucher Reproduzierbarkeit von 0,984 (ICC = intraclass correlation coefficient) zugesprochen. [70]

2.2.10 Normalwerte

Der Mittelwert der transienten Elastographie beträgt in gesunden Kontrollgruppen 5,5 kPa +/- 1,6 kPa. Die Lebersteifigkeit war überwiegend unabhängig vom Alter der Untersuchten. Männer hatten im Mittel höhere Werte als weibliche Studienteilnehmer (5,8 kPa +/- 1,5 kPa vs. 5,2 kPa +/- 1,6 kPa). [70]

2.2.11 Transiente Elastographie bei Kindern

Eine 2007 publizierte Studie beschreibt die Validität der Fibroscan® Ergebnisse im pädiatrischen Patientenkollektiv. Es wurden Kinder untersucht, die an einer chronischen Lebererkrankung litten und bereits mit Leberzirrhose diagnostiziert worden waren. In dieser Population korrelierte die Lebersteifigkeit mit der Anzahl der Thrombozyten, dem Gesamtbilirubin im Serum, dem Albumin im Serum, und den Transaminasen ASAT, ALAT, und gamma-GT. [59,73] Die Normwerte betragen bei Kindern 4,7 - 6,47 kPa. [74]

2.2.12 Transiente Elastographie und portale Hypertension

Für die Diagnose der portalen Hypertension (Lebervenenverschlussdruckgradient > 6mmHg) liegt der Cut-off Wert bei 8 kPa. Bei einem Cut-off Wert von 8,7 kPa liegen die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bei 90%, 81%, 81% und 90%. Bei erheblicher portaler Hypertension (Lebervenenverschlussdruckgradient > 10mmHg) betragen die Messwerte 11,7 kPa bis 21 kPa. Bei einem Cut-off Wert von 21 kPa liegen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bei 90%, 93%, 92% und 91%. [70]

2.2.13 Transiente Elastographie bei Patienten mit Fontan Zirkulation

Bei Patienten mit Fontan Zirkulation wurde die hepatische Dysfunktion bisher mittels laborchemischen Parametern ermittelt und klassifiziert. Fibrotest und Acti-Test sind weithin verbreitet. (Fibrotest: Alter, Geschlecht, Alpha2-Makroglobulin, Apolipoprotein-A2, Bilirubin, Haptoglobin, gamma-GT, ALAT; Acti Test: Alpha2-Makroglobulin, Apolipoprotein-A2, Bilirubin, Haptoglobin, gamma-GT, ALAT)

Die Lebersteifigkeit, die mittels Fibroscan® gemessen wurde, korrelierte signifikant mit den Fibrosemarkern (Fibrotest) und den nekroseinflammatorischen Markern, die im Acti-Test erfasst werden. [73]

In der transienten Elastographie konnten bei Patienten mit Fontan Zirkulation erhöhte Steifigkeitswerte festgestellt werden. Die Steifigkeit korreliert signifikant mit dem Alter der Patienten und dem Zeitintervall seit der Fontan Komplettierung. Außerdem besteht eine

signifikante Korrelation zwischen dem ALAT Spiegel im Serum und eine negative Korrelation zum Gerinnungsfaktor Faktor V.

Die Fibrosemarker korrelierten signifikant mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Fontan Operation. Keine Korrelation ergab sich zwischen Fibrosemarkern und dem Zeitintervall seit Fontan Operation. [75]

2.3 Laborchemische Untersuchungen

Im Rahmen von routinemäßige Blutuntersuchungen konnten bei allen Patienten des Kollektivs mindestens einmal die Lebertransaminasen (ASAT, ALAT und gamma-GT), und das BNP bestimmt werden. Veränderungen der Normwerte des Labores des UKD (Universitätsklinikum Düsseldorf) im Zeitraum der Studie konnten mittels Korrekturfaktor ausgeglichen werden.

2.4 Diagnostische Herzkatheter Untersuchungen

Bei 16 der Patienten aus der Gruppe II stehen katheterinterventionell gemessene angiographische und hämodynamische Untersuchungsdaten zur Verfügung. Die Daten beinhalten die Durchmesser der V. cava inferior, linker und rechter Pulmonalarterie und hämodynamische Drücke im Pulmonalarterienstamm, enddiastolischem Druck im systemischen Ventrikel und den mittleren und maximalen Druck in der Vena cava inferior. Für die Gruppe I waren diese Daten nicht zu erheben, weil unmittelbar nach der Fontan Komplettierung eine Herzkatheter Untersuchung vorerst nicht indiziert war.

2.5 Statistische Testverfahren

Zur Datenerfassung wurden primär Excel Tabellen angelegt. Für die Analyse wurden diese in das Tabellen Format von Graph Pad prism (GraphPad Software, Inc. 7825 Fay Avenue, La Jolla, CA 92037 USA) übertragen.

Die berechneten Korrelationen quantifizieren zu welchem Grade zwei Variablen in Beziehung zueinander stehen. Der Korrelationskoeffizient gibt an wie sehr eine Variable sich in Abhängigkeit zu der anderen verändert. Zur Erhebung der Korrelationen wurde die nichtparametrische Spearman'sche Rangkorrelation verwendet. Ein Korrelationskoeffizient $r=1$ wird als sichere Korrelation gewertet. Ein p Wert kleiner oder gleich 5% wird als statistisch signifikant gewertet. Das entspricht einem Wert von $\alpha = 0,05$.

Der ungepaarte t-Test vergleicht die Mittelwerte zweier ungleicher Gruppen und setzt voraus dass die Werte einer Gaußschen Normalverteilung unterliegen. Der gepaarte t-Test unterscheidet sich durch die Verwendung von gepaarten Gruppen.

Der Mann Whitney Test ist ein nicht parametrischer Test der Verteilungen in zwei ungleichen Gruppen vergleicht.

Zur Analyse, ob das Vorhandensein einer Fenestrierung mit niedrigeren Fibroscan® Werten assoziiert ist verwendeten wir den Mann Whitney Test. Der gleiche Test wurde verwendet, um zu untersuchen ob die Fibroscan® Werte unseres gesamten Patientenkollektives im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe höher sind.

Auch gebrauchten wir denn Mann Whitney Test um zu untersuchen ob der zeitliche Abstand zur Fontan Komplettierung zu einer Erhöhung des Fibroscan® Wertes führt.

In der Gruppe I wurden folgende Werte erhoben: Fibroscan® Wert vor und nach der Komplettierung, ebenso Daten für ALAT, ASAT, gamma-GT und BNP vor und nach der Komplettierung. Mittels ungepaartem t-Test wurde ermittelt, ob die Werte nach der Komplettierung signifikant ansteigen.

Des Weiteren wurde geprüft, ob die vergangene Zeit seit Fontan Komplettierung zu höheren Fibroscan® Werten führt und eine signifikante Korrelation besteht.

Für die Gruppe II wurden die gleichen Daten erhoben und in gleicher Weise analysiert. Außerdem wurden die durch Herzkatheter-Untersuchungen erhobene Daten wie Vena cava inferior Druck und Durchmesser, mittlerer Pulmonalarteriendruck (MPAP), mittlerer rechter Pulmonalarteriendruck (MRPAP) und ventrikulärer enddiastolischer Druck (VEDP) verwendet. Es wurde mittels Spearman`scher Rangkorrelation überprüft, ob die Herzkatheter Werte eine Abhängigkeit zu den Fibroscan® Werten aufweisen.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertungen für alle Patienten

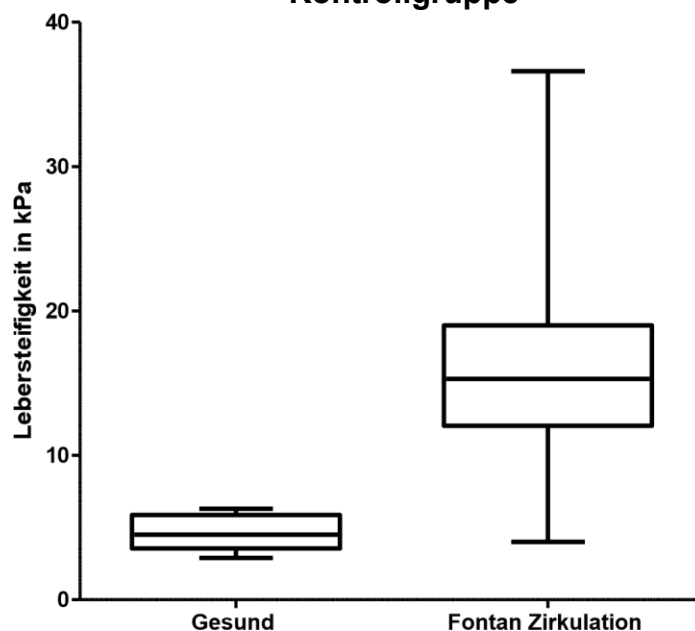
3.1.1 Vergleich von Fibroscan® Werten zwischen Patienten mit Fontan Zirkulation und einer gesunden Kontrollgruppe

Insgesamt waren 57 Fibroscan® Werte von Patienten mit Fontan Zirkulation verfügbar.

Verglichen wurden diese mit 14 Werten einer gesunden Kontrollgruppe.

Der Mittelwert der Kontrollgruppe beträgt 4,614 kPa (min. 2,9 kPa, Median 4,5 kPa, max. 6,3 kPa). In der Gruppe der Patienten mit Fontan Zirkulation beträgt der Mittelwert 15,99 kPa (min. 4 kPa; median 15,3 kPa; max. 36,6 kPa). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikant, $p < 0,0001$.

Vergleich zwischen Patienten mit Fontan Zirkulation und gesunder Kontrollgruppe

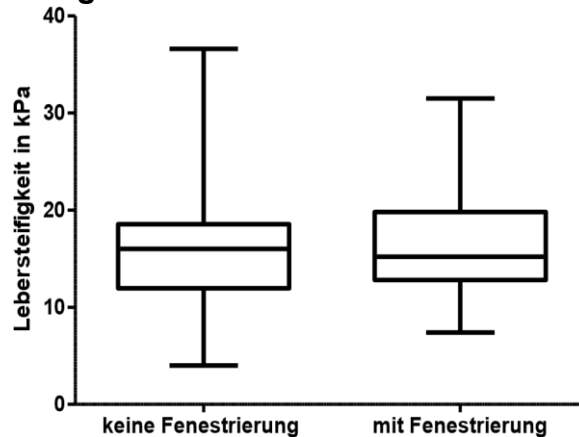


3.1.2 Vergleich von Fibroscan® Werten von Patienten mit und Patienten ohne Fenestrierung der Fontan Zirkulation

Im Patientenkollektiv waren 25 Patienten mit einer nicht fenestrierten Fontan Zirkulation und 31 mit einer fenestrierten Zirkulation. Der Median der Fibroscan® Werte in der Gruppe der Patienten ohne Fenestrierung beträgt 16 kPa (min. 4,0 kPa, max. 36,6 kPa). Der Mittelwert liegt bei 16 kPa. In der Gruppe der Patienten mit einer fenestrierten Fontan Zirkulation liegt der Mittelwert der transienten Elastographie bei 16,2 kPa, der Median bei 15,2 kPa (min 7,4

kPa; max. 31,5 kPa). Mittels Mann Whitney Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, der p-Wert beträgt $p=0,44$.

Vergleich von Fibroscan® Werten von Patienten mit und Patienten ohne Fenestrierung der Fontan Zirkulation



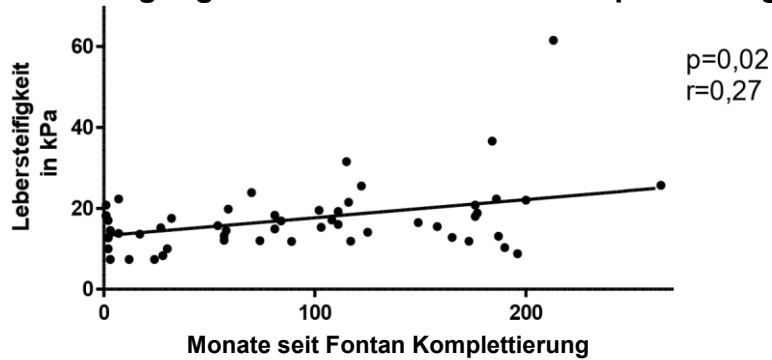
3.1.3 Abhängigkeit des Fibroscan® Wertes von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung

Da einige Patienten im Laufe der Nachsorgeuntersuchungen mehrere Fibroscan® Untersuchungen durchliefen waren in diesem Punkt 58 Werte verfügbar. Korreliert werden diese Werte mit der Zeit die seit der Komplettierung der Fontan Zirkulation vergangen ist.

Die minimale Zeitspanne beträgt einen Monat, die maximale 264 Monate nach Komplettierung. Der niedrigste Fibroscan® Wert beträgt 4 kPa, der höchste 61,5 kPa (Mittel 16,8 kPa; Median 15,4 kPa). Basierend auf einem einseitigen Konfidenzniveau von 95% ist die Korrelation zwischen dem Fibroscan® Wert und der Zeit die seit der Komplettierung vergangen ist statistisch signifikant. Der p-Wert beträgt 0,02.

Die Abhängigkeit der Fibroscan® Werte von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung werden durch Darstellung der linearen Regression deutlicher.

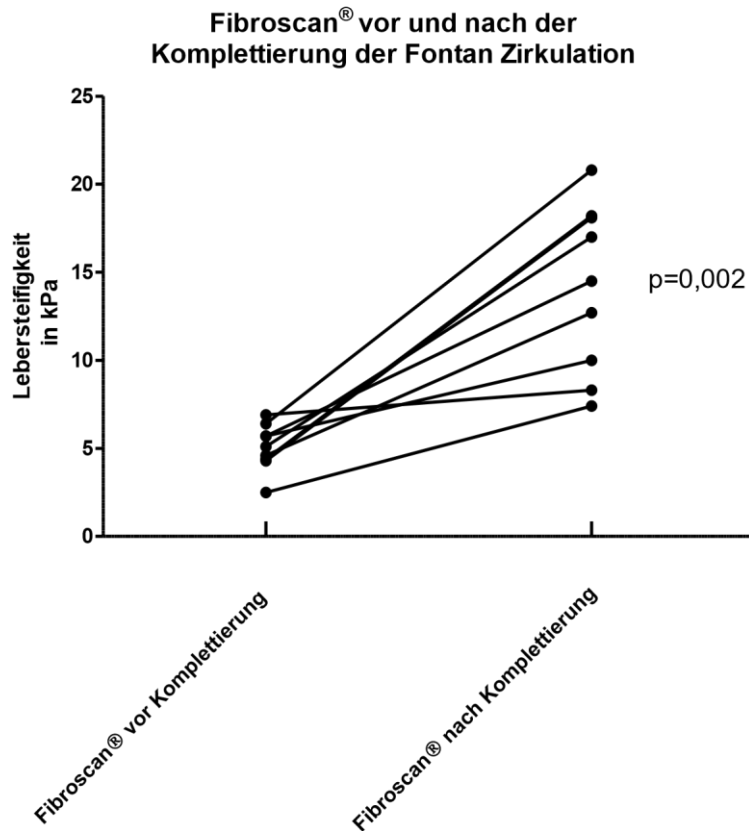
Abhängigkeit des Fibroscan® Wertes von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung



3.2. Ergebnisse für die Gruppe I, Perioperativer Fibroscan®

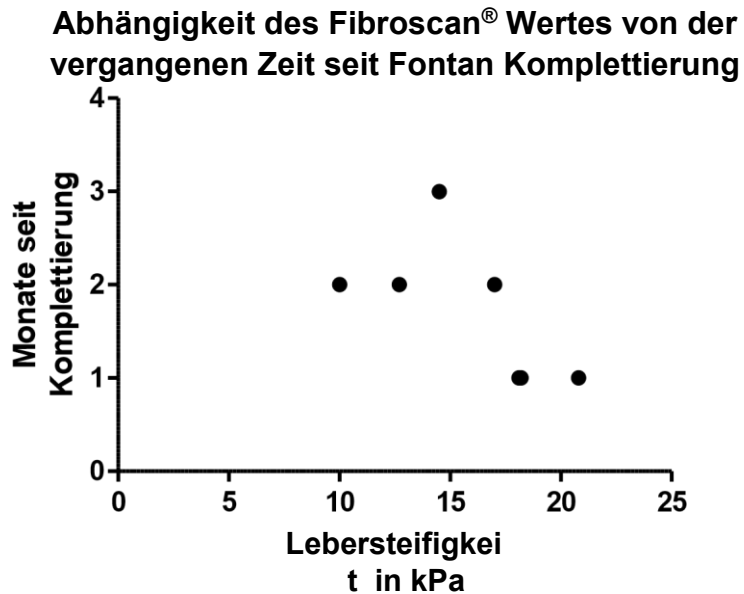
3.2.1 Fibroscan® vor und nach der Komplettierung der Fontan Zirkulation

Ziel dieser Analyse war es herauszufinden, welchen Einfluss die Anlage einer (mod.) totalen cavopulmonalen Anastomose und die damit veränderten hämodynamischen Eigenschaften auf die Lebersteifigkeit haben. In dieser Gruppe sind neun Datenpaare verfügbar. Vor der Fontan Komplettierung war der niedrigste Fibroscan® Wert bei 2,5 kPa; maximal 6,9 kPa, median 5,1 kPa; Mittelwert 5 kPa. Nach der Komplettierung liegt der minimale Wert bei 7,4 kPa; maximal 20,8kPa, Median 14,5kPa; Mittelwert 14,1 kPa. Der p-Wert liegt hierbei bei 0,0002. Demnach wird gezeigt, dass der Fibroscan® Wert unmittelbar nach der Fontan Komplettierung bereits signifikant ansteigt.



3.2.2 Abhängigkeit des Fibroscan® Wertes von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung

Ziel dieser Analyse ist es zu untersuchen ob der Fibroscan® Wert sich direkt nach der Fontan Komplettierung verändert. Es wurde versucht die Patienten dieser Gruppe I zeitnah nach der Komplettierung zu untersuchen. Zwei Patienten konnten nicht innerhalb der ersten ein bis zwei Monate nach der Fontan Komplettierung die Fibroscan® Untersuchung durchlaufen. Daher waren für diese Berechnung nur sieben Werte verfügbar. Im Mittel fand die zweite Messung 1,7 Monate (Median 2 Monate) nach der Komplettierung statt, mindestens einen Monat, maximal 3 Monate danach. Die Korrelation ist statistisch signifikant, der p-Wert beträgt 0,04. Der Fibroscan® Wert steigt also kurz nach der Komplettierung der Fontan Zirkulation bereits signifikant an.



3.2.3 ASAT unmittelbar vor und nach der Fontan Komplettierung

Für die ASAT sind sieben Datenpaare verfügbar. Der niedrigste Wert lag vor der Komplettierung bei 29U/l und postoperativ bei 10U/l. Der höchste Wert lag vor Komplettierung bei 51 U/l und danach bei 81U/l. Der Median betrug präoperativ 37 U/l, der Mittelwert 38, U/l. Nach der Komplettierung betrug der Median 46U/l und der Mittelwert 47, U/l. Der t-Test für diese Korrelation ergibt einen p-Wert von 0,16 und ist damit nicht signifikant.

3.2.4 ALAT unmittelbar vor und nach der Komplettierung

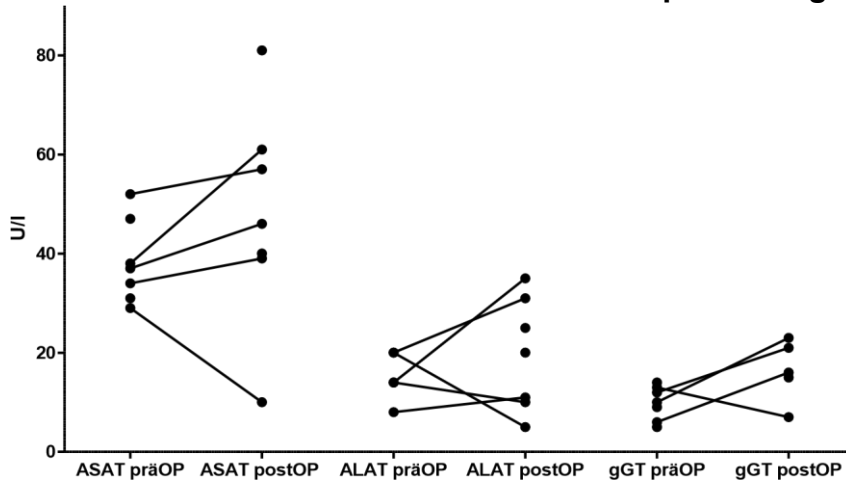
Für die ALAT sind ebenfalls sieben Datenpaare verfügbar. Der niedrigste gemessene Wert lag präoperativ bei 8U/l und unmittelbar nach der Komplettierung bei 5U/l. Der höchste Wert lag vor Komplettierung bei 20 U/l, postoperativ bei 35U/l. Der Median war vorher 14 U/l, der Mittelwert 15,71U/l. Nach der Komplettierung betrug der Median 20U/l und der Mittelwert 19,57U/l. Der t-Test für diese Korrelation ergibt einen p-Wert von 0,21 und ist damit nicht signifikant.

3.2.5 Gamma-GT unmittelbar vor und nach der Komplettierung

Für die gamma-GT sind sieben Datenpaare verfügbar. Der niedrigste gemessene Wert lag vor der Komplettierung bei 5U/l und nach der Komplettierung bei 7U/l. Der höchste Wert lag präoperativ bei 14 U/l, nachher bei 23U/l. Der Median lag vorher bei 10 U/l, der Mittelwert

bei 9,86U/l. Postoperativ betrug der Median 18,5U/l und der Mittelwert 17,177U/l. Der t-Test für diese Korrelation ergibt einen p-Wert von 0,01 und zeigt eine statistische Signifikanz.

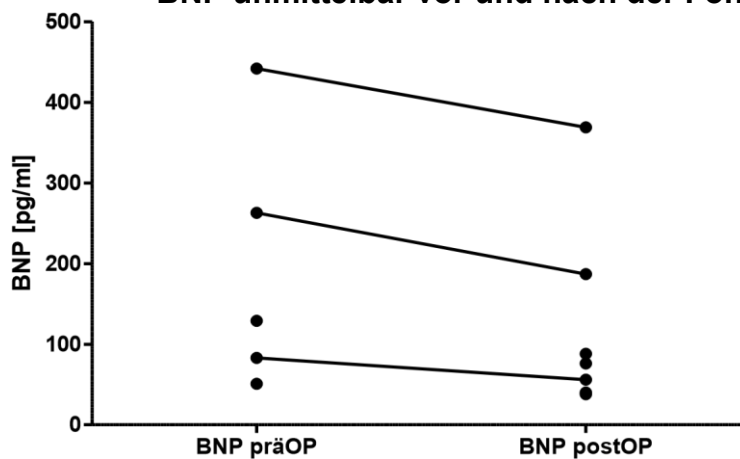
Transaminasen unmittelbar vor und nach der Fontan Komplettierung



3.2.6 BNP unmittelbar vor und nach der Fontan Komplettierung

In diesem Datensatz sind 5 Paare verfügbar. Der niedrigste Wert liegt vor der Komplettierung bei 51U/l, nach der Komplettierung 38U/l. Maximal konnten vorher 442 U/l, nachher 369 U/l gemessen werden. Der Mittelwert war vorher 194U/l; nachher 122 U/l. Der Median lag vorher bei 129 U/l und nachher bei 76U/l. Der p-Wert liegt bei 0,2 und ist statistisch nicht signifikant.

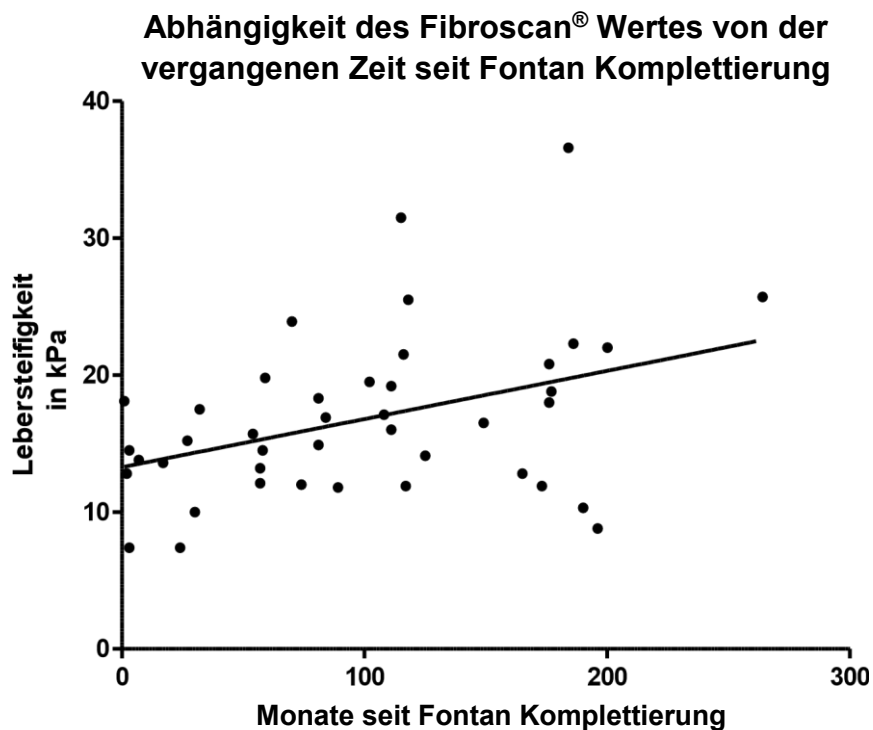
BNP unmittelbar vor und nach der Fontan Komplettierung



3.3. Ergebnisse Gruppe II, Patienten im Langzeitverlauf nach Fontan Komplettierung

3.3.1 Abhängigkeit des Fibroscan® Wertes von der vergangenen Zeit seit Fontan Komplettierung

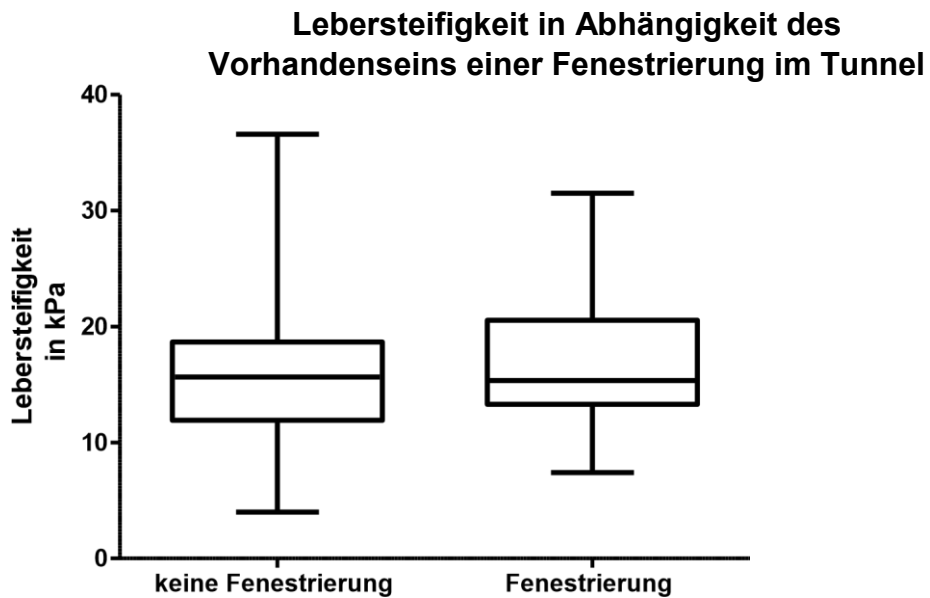
In der Gruppe II sind 42 Messwerte der transienten Elastographie in verschiedenen Abständen zur erfolgten Komplettierung vorhanden. Die geringste Zeit beträgt einen Monat nach Komplettierung, die maximale Zeit 264 Monate (entspricht 22 Jahre); Der Mittelwert ist 99 Monate, der Median 96 Monate. Die Korrelation zwischen Fibroscan® Wert und der Dauer der bestehenden Fontan Zirkulation ist statistisch signifikant. Der p-Wert beträgt 0,01. Der Fibroscan® Wert steigt mit zeitlichem Abstand zur Fontan Komplettierung signifikant an.



3.3.2 Lebersteifigkeit in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Fenestrierung im Tunnel

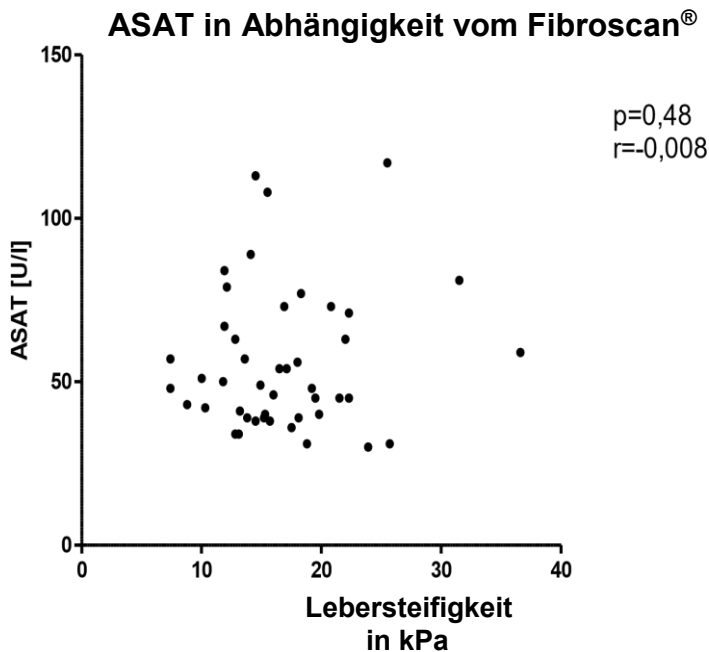
In der Gruppe II finden sich 24 Patienten die eine Zirkulation mit Fenestrierung haben, 24 Patienten haben keine Fenestrierung in der Zirkulation. Der niedrigste Fibroscan® Wert in der fenestrierten Kohorte beträgt 4 kPa (Median 15,65 kPa, Mittelwert 15,98 kPa), in der Gruppe der Patienten ohne Fenestrierung in der Zirkulation 7,4 kPa (Median 15,35 kPa, Mittelwert 16,70 kPa). Der höchste Wert beträgt in der Kohorte mit Fenestrierung 36,6 kPa, in der ohne Fenestrierung 31,5 kPa. Der Mann Whitney Test ergibt einen p-Wert von 0,29

und belegt keinen signifikanten Unterschied der Lebersteifigkeit zwischen den Gruppen mit und ohne Fenestrierung in der Zirkulation.



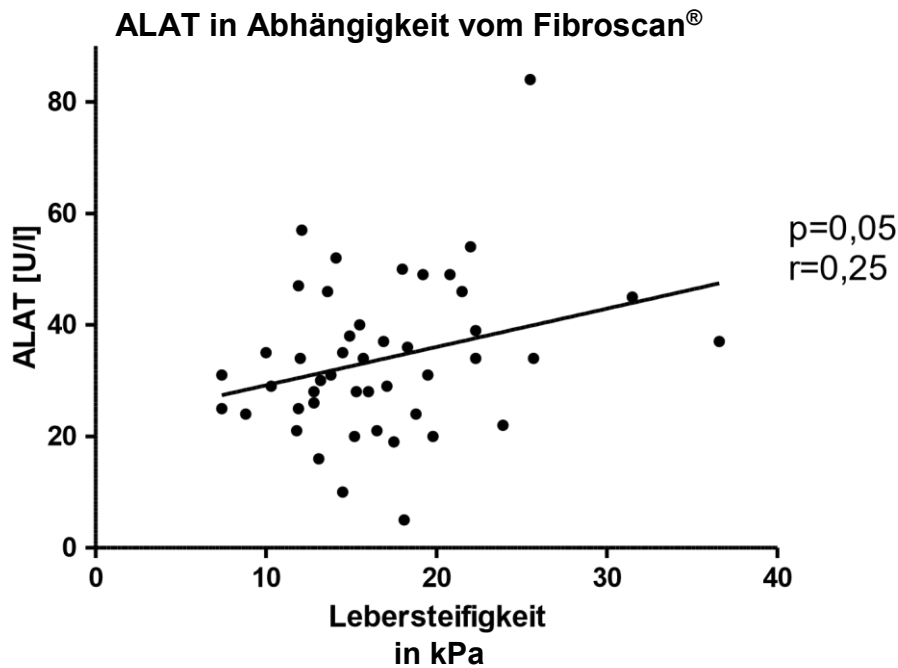
3.3.3 ASAT in Abhängigkeit vom Fibroscan®

Für die ASAT sind 48 Datenpaare verfügbar. Der Mittelwert liegt bei 56,7 U/l, der Median bei 49,5 U/l (min. 30U/l, max. 117 U/l). Die Korrelation zu den Daten der transienten Elastographie ist nicht signifikant. Der p-Wert liegt bei 0,48.



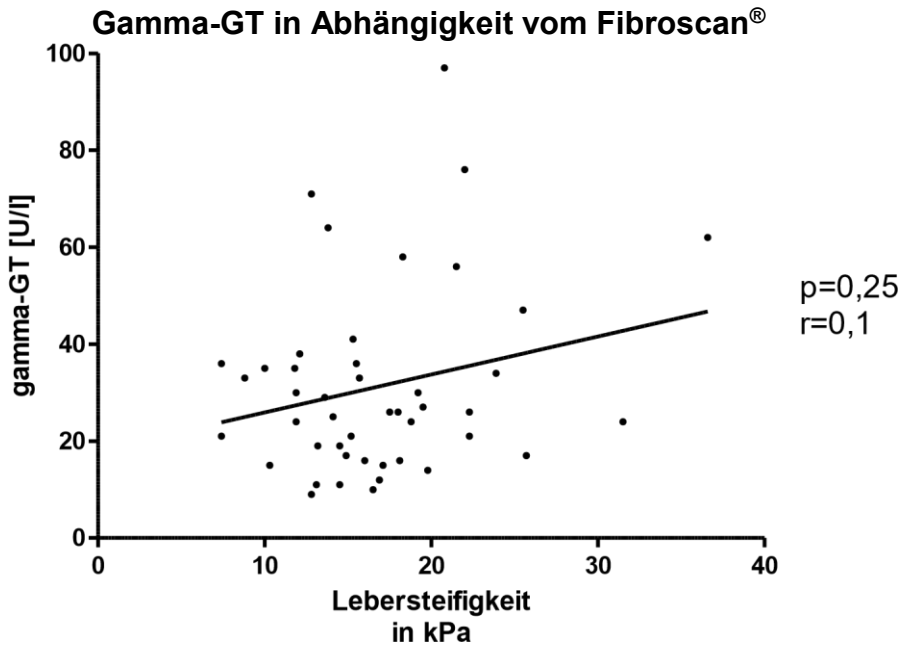
3.3.4 ALAT in Abhängigkeit vom Fibroscan®

Für die ALAT sind 50 Datenpaare verfügbar. Der Mittelwert liegt bei 34,24U/l, der Median bei 32,5U/l (min. 5U/l, max. 84U/l). Der p-Wert liegt bei 0,05. Die Korrelation zwischen der transienten Elastographie und der ALAT ist signifikant.



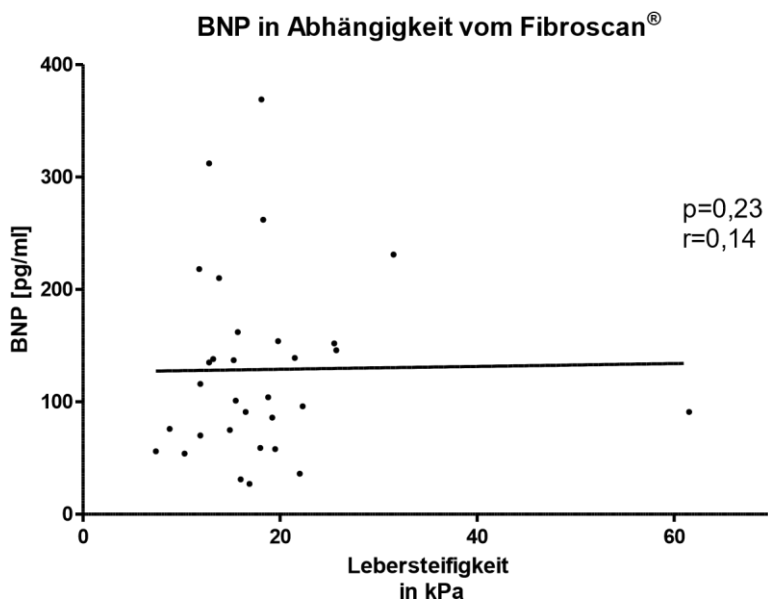
3.3.5 Gamma-GT in Abhängigkeit vom Fibroscan®

Für die gamma-GT sind 49 Datenpaare verfügbar. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 9U/l, der höchste bei 97U/l. Der Mittelwert beträgt 31,06U/l, der Median 26 U/l (min. 9U/l, max. 97U/l). Der p-Wert beträgt 0,25. Es gibt keine signifikante Korrelation zwischen gamma-GT und Fibroscan® Werten.

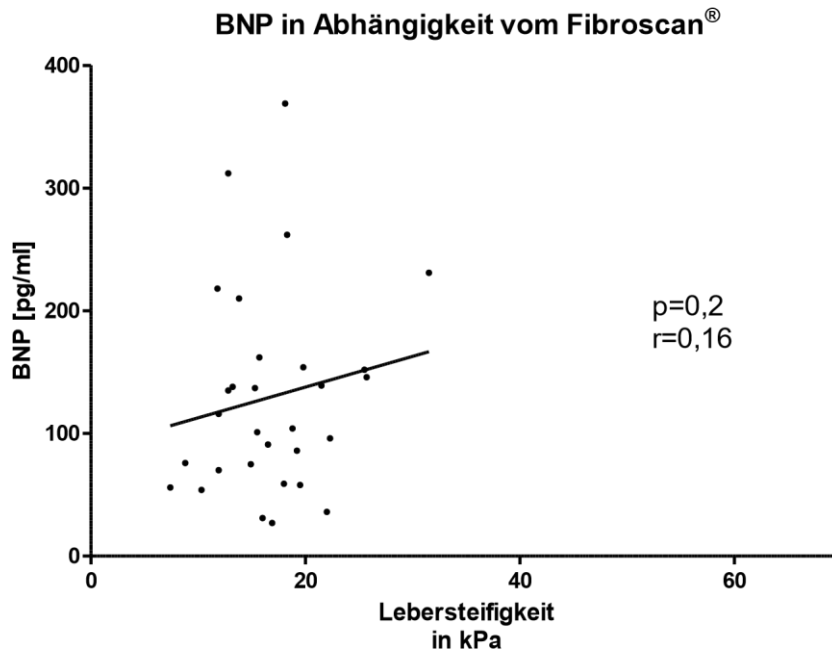


3.3.6 BNP in Abhängigkeit vom Fibroscan®

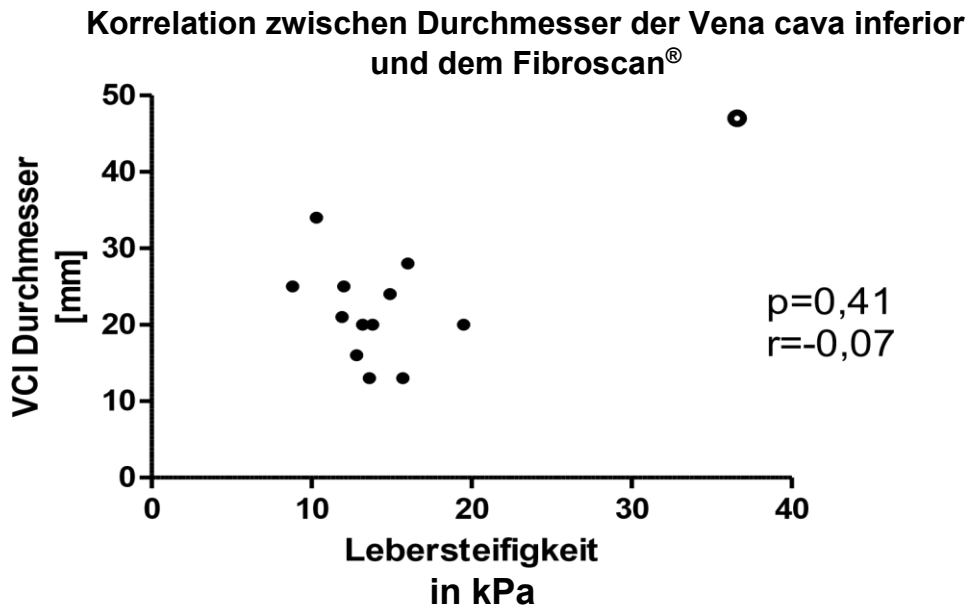
Für das Serum-BNP sind uns 35 Datenpaare verfügbar. Der Mittelwert liegt bei 146,1 pg/ml, der Median bei 135 pg/ml (min.27pg/ml, max. 417pg/ml). Der p-Wert liegt bei 0,23. Die Korrelation zwischen der transienten Elastographie und dem BNP im Serum ist somit nicht signifikant.



Zur besseren Illustration wird die Korrelation zwischen BNP und Fibroscan® nochmals ohne den Ausreißer mit dem Fibroscan® Wert von 61,5 kPa dargestellt.



3.3.7 Korrelation zwischen Durchmesser der Vena cava inferior und dem Fibroscan® In der Gruppe II, den Patienten, die im Langzeitverlauf untersucht wurden, sind 13 katheterinterventionell gemessene Durchmesser der V. cava inferior vorhanden. Der niedrigste Wert liegt bei 13 mm (Median 21 mm, Mittelwert 23 mm), der höchste gemessene Wert liegt bei 47 mm. Die Korrelation zu den Fibroscan® Werten ist mit einem p-Wert von 0,41 nicht signifikant.



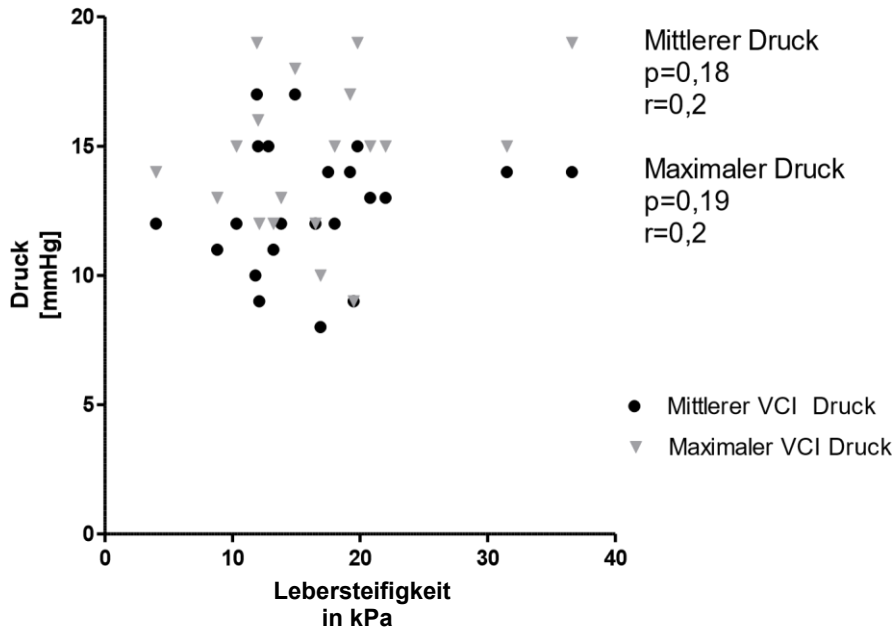
Der Ausreißer ○ ist der bereits oben erwähnte Patient Nr. 15 aus der Gruppe II. Eine Analyse unter Ausschluss seiner Werte ergab keine signifikante Korrelation, $p=0,26$.

3.3.8 Korrelation zwischen Drücken in der Vena cava inferior und dem Fibroscan®

Für den Mitteldruck in der V.cava inferior sind 16 Messwerte verfügbar. Der niedrigste Messwert beträgt 9 mmHg, der maximale Wert beträgt 17 mmHg (Median 12,5 mmHg, Mittelwert 12,94 mmHg). Die Korrelation mit den Fibroscan® Werten ist mit einem p-Wert von 0,18 nicht signifikant.

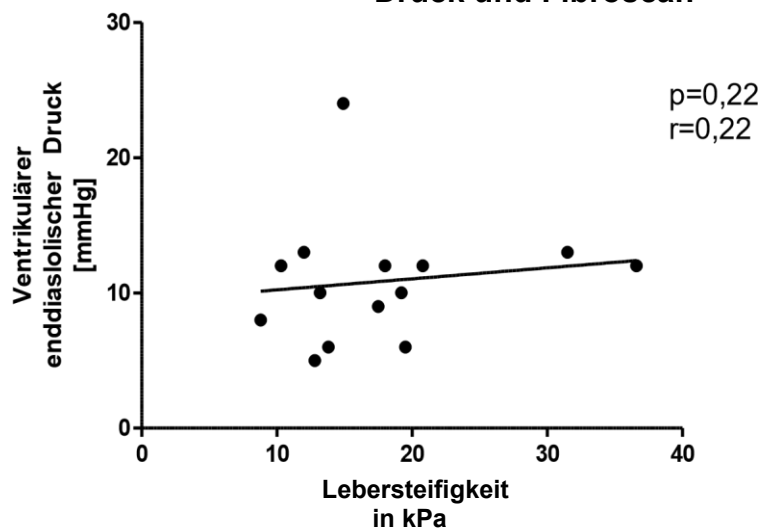
Für den maximalen Druck in der V.cava inferior sind 14 Messwerte verfügbar. Der niedrigste Messwert beträgt hier 9mmHg, der maximale Wert 19 mmHg (Median 15 mmHg, Mittelwert 14,79 mmHg). Die Korrelation mit den Fibroscan® Werten ist bei einem p-Wert von 0,19 nicht signifikant.

Korrelation zwischen Drücken in der Vena cava inferior und dem Fibroscan®

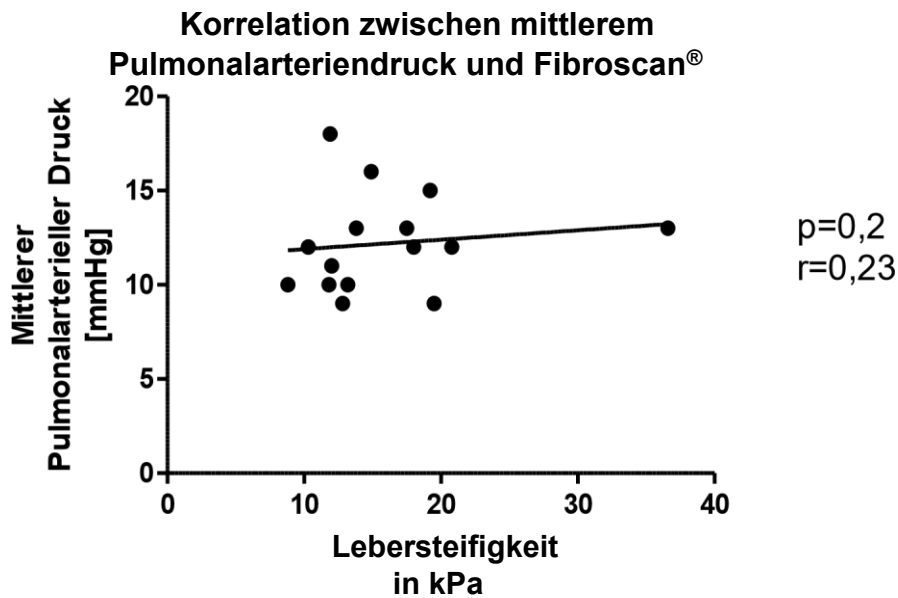


3.3.9 Korrelation zwischen ventrikulärem enddiastolischen Druck und Fibroscan® Bei den Patienten, die im Langzeitverlauf untersucht wurden (Gruppe II) waren 14 katheterinterventionell gemessene enddiastolischen Drücke des systemischen Ventrikels vorhanden. Der minimale Wert liegt bei 5 mmHg, der maximal gemessene Wert liegt bei 24 mmHg (Median 11 mmHg, Mittelwert 10,86 mmHg). Die Korrelation zu den Fibroscan® Werten der entsprechenden Patienten ist mit einem p-Wert von 0,22 nicht signifikant.

Korrelation zwischen ventrikulärem enddiastolischen Druck und Fibroscan®



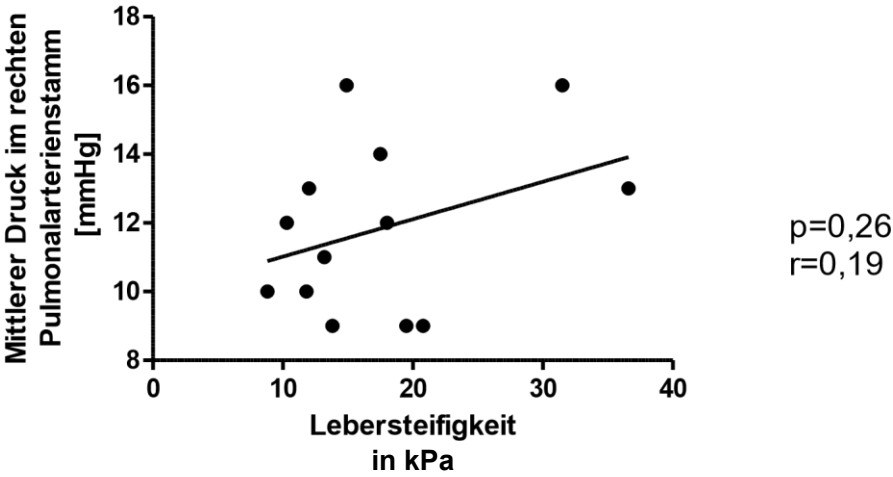
3.3.10 Korrelation zwischen mittlerem Pulmonalarteriendruck (MPAP) und Fibroscan® In der Patientengruppe II sind des Weiteren 15 katheterinterventionelle gemessene Drücke des Pulmonalarterienhauptstammes vorhanden. Der niedrigste Wert liegt bei 9 mmHg, der maximal gemessene Wert liegt bei 18 mmHg (Median 12 mmHg, Mittelwert 12 mmHg). Die Korrelation zu den Fibroscan® Werten der entsprechenden Patienten ist mit einem p-Wert von 0,2 nicht signifikant.



3.3.11 Korrelation zwischen mittlerem Druck des rechten Pulmonalarterienstammes (MRPAP) und dem Fibroscan®

In der Patientengruppe II waren 13 katheterinterventionell gemessene Drücke des rechten Pulmonalarterienstammes vorhanden. Der minimale Wert liegt bei 9 mmHg, der maximal gemessene Wert liegt bei 16 mmHg (Median 12 mmHg, Mittelwert 11,85 mmHg). Die Korrelation zu den Fibroscan® Werten der entsprechenden Patienten ist mit einem p-Wert von 0,26 nicht signifikant.

Korrelation zwischen mittlerem Druck des rechten Pulmonalarterienstammes und dem Fibroscan®



4. Diskussion

Etwa jedes 100ste Neugeborene in Deutschland hat einen angeborenen Herzfehler. Davon erreichen mittlerweile 90 % das Erwachsenenalter. In Deutschland leben derzeit ca. 200.000 Jugendliche und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. (Quelle: Kompetenznetz angeborene Herzfehler, Berlin).

4.1 Überlebensrate von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einem univentrikulären Herzen nach einer (mod.) Fontan Operation.

Die Fontan Operation hat sich in den vergangenen Jahrzehnten als eine palliative Therapieoption für Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen etabliert. [13, 76,77] Die heute angewandte stufenweise Komplettierung erlaubt die langsame Adaptierung des Organismus an die veränderte Hämodynamik. [29]

Kurz nach der Einführung der klassischen Fontan Prozedur lag die intraoperative Mortalität noch bei über 36,7%. Zwischen 1982 und 1989 sank die operative Mortalität stetig auf 15,7%. Damals hatten 70% der Patienten nach einer Fontan Operation ein Jahr überlebt. [24] Seit 1990 beträgt die operative Mortalität etwa 1-2%. [41,78,79]

Heute überleben bis zu 95% der Patienten sieben Jahre nach Fontan Komplettierung ohne Herztransplantation, 90% sogar bis zu 20 Jahre ohne jegliche Revisionseingriffe. [80,81]

Die 15 Jahre Überlebensrate der klassischen Fontan Operation (Atriopulmonale Anastomose) beträgt heute 81%, die des lateralen Tunnels 94%. [51,82,83,84]

Der laterale Tunnel und das extracardiale Conduit erzielen heute bessere Ergebnisse als die ursprüngliche atriopulmonale Anastomose. Die totale cavopulmonale Konnektion (TCPC) bietet den geringsten Energieverlust in der Zirkulation und hat sich als vorteilhafteste Methode gegenüber den anderen Verfahren etabliert. [13,85]

Die Fontan Operation bleibt eine palliative Prozedur, das klinische Ergebnis der Patienten verbessert sich jedoch stetig. Dadurch sehen sich Kliniker heute mit den Langzeitkomplikationen nach Fontan Komplettierung konfrontiert. [86,87,88]

Durch den veränderten Blutfluss kommt es direkt nach der Komplettierung zu einem erhöhten ZVD und einem chronisch erhöhtem systemvenösen Druck.

Vor allem die dadurch ausgelösten hepatischen Komplikationen rücken in den Fokus der Kliniker. Daher strebt man nach diagnostischen Mitteln die, im Gegensatz zur Leberbiopsie, repetitiv und risikoarm angewandt werden können.

4.2 Vorteile der Fenestrierung

Die Fenestrierung wird häufig bei Risikopatienten mit erhöhtem Lungengefäßwiderstand, eingeschränkter Ventrikelfunktion, präoperativ bereits dilatiertem Ventrikel und nach verlängerter kardiopumonaler Bypasszeit eingebracht. Das Ziel der Fenestrierung ist es einen Rechts-Links-Shunt zu schaffen damit es keinen venösen Rückstau in die Leber gibt. Daher erwartet man bei Patienten mit einer Fenestrierung in der Zirkulation tendenziell niedrigere Fibroscan® Werte. [13,85,89]

Der Nutzen der Fenestrierung wird kontrovers diskutiert. Es soll in der fenestrierten Zirkulation zu weniger Tachykardien kommen, darüber hinaus kann ein höheres Herzzeitvolumen erreicht werden und der zentralvenöse Druck wird gesenkt. [78] Der Rechts-Links-Shunt führt zu Übertritt von nicht oxygeniertem Blut in den systemischen Ventrikel und fördert dadurch Zyanose. Der Druck in den Pulmonalarterien ist jedoch geringer. [90]

Die mediane arterielle Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Fenestrierung beträgt 91%, bei Patienten ohne Fenestrierung 96%. [91] Die Patienten mit Fenestrierung sind dadurch weniger belastbar und erleiden häufiger paradoxe Embolien und Apoplex. [92] Daher wird von vielen Kinderkardiologen eine systemische Antikoagulation empfohlen.

Die Anlage eines Fensters zwischen Conduit und Vorhof erfolgt in manchen Zentren routinemäßig bei allen Patienten, der Verschluss erfolgt katheterinterventionell zu einem späteren Zeitpunkt. Die Patienten sollen ein besseres Ergebnis, postoperativ weniger Pleuraergüsse und langfristig niedrigere pulmonalarterielle Drücke haben. [23,36,93] Dadurch werden einige Risikofaktoren für frühe postoperative Mortalität teilweise reduziert. [31]

Andere bezweifeln den Langzeitbenefit der Fenestrierung. Möglicherweise ist eine Fenestrierung entbehrlich wenn die Komplettierung schrittweise und eine supportive Medikation mit Phosphodiesterase II Hemmern (Milrinon, Amrinone), Phosphodiesterase V Hemmer (Sildenafil) und PG I2 Hemmer (Beraprost sodium) erfolgt. [23,92]

Schlussendlich scheinen die hämodynamischen Effekte der Fenestrierung nicht vollständig verstanden und die klinische Konsequenz unklar zu sein. Die Indikation zur Anlage einer Fenestrierung ist Gegenstand weiterer Diskussionen. [31,90,94,95]

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte bezüglich der mittels transientser Elastographie gemessenen Lebersteifigkeit kein signifikanter Unterschied zwischen der fenestrierten Modifikation und der nicht fenestrierten Variante gefunden werden.

Es bleibt weiter unklar, ob die Fenestrierung in Bezug auf die hepatischen Langzeitkomplikationen einen evidenten Vorteil hat.

4.3 Hepatopathie nach Fontan Komplettierung

Mittlerweile ist es gesichert, dass sich bei Patienten nach einer Fontan Operation im Langzeitverlauf eine Leberfibrose und Leberzirrhose entwickeln kann. Diese Hepatopathie ist gekennzeichnet durch zentrilobuläre Fibrose um die Zentralvene welche bis in die Sinusoide reicht. [96]

Der Nachweis einer Leberzirrhose hat weitreichende klinische Auswirkungen. So ist die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose aufgrund der zahlreichen möglichen Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatozellulärem Karzinom und hepatorenalem oder hepatopulmonalem Syndrom vermindert. [7, 97]

Allerdings gibt es bisher keine Standards, wie diese Patienten frühzeitig und regelmäßig hepatologisch untersucht werden sollen.

Dies scheint jedoch zunehmend wichtiger zu werden, da Operationen nach dem Fontan Prinzip in den letzten Jahren bei immer mehr komplexen Herzfehlern durchgeführt werden, die Überlebensrate kontinuierlich steigt und die Operation immer frühzeitiger erfolgt, so dass die Zahl der Patienten, die das Erwachsenenalter erreicht, ansteigt. Mit der gesteigerten Lebenserwartung in dieser Patientengruppe nimmt andererseits auch die Langzeitmorbidity zu.

Die Leberbiopsie ist zwar immer noch der Goldstandard in der Diagnose und Klassifizierung von hepatischen Erkrankungen, geht aber bei erhöhtem venösen Druck und veränderten Konzentrationen mancher Gerinnungsfaktoren mit einer erhöhten Blutungsgefahr einher. Zudem müssen viele der Patienten mit einer Fontan Zirkulation eine antikoagulatorische Therapie aufgrund des erhöhten Thromboembolierisikos durchführen. [62]

Deshalb werden bislang vor allem bildgebende Verfahren, wie Sonographie, CT und MRT Diagnostik und laborchemische Untersuchungen herangezogen um das Ausmaß der Hepatopathie zu bewerten. [96,98]

Sonographisch lassen sich bei einem Teil der Patienten mit Fontan Zirkulation Hepato- und

Splenomegalie (53% und 9%) nachweisen, laborchemisch finden sich erhöhte Werte der Serumtransaminasen, insbesondere der gamma-GT (61%), und Hyperbilirubinämie (32%). 58% der Patienten weisen ein pathologisches Gerinnungsmuster mit diversen Veränderungen auf. [97,99,100]

CT- und MRT-morphologisch finden sich unübliche Kontrastmittelanreicherungen und hypervaskularisierte Knoten. Diese nehmen im zeitlichen Abstand zur Komplettierung zu. [69] Im Median haben 92% der Patienten 16,9 Jahre nach Fontan Komplettierung eine portale Fibrose, 100% haben Zeichen der sinusoidalen Fibrose. Bei histomorphologisch höherem Fibrosegrad sind die Thrombozyten erniedrigt. [101,102,103]

Ebenso steigt die Inzidenz der chronischen Cholestase etwa zehn Jahre nach Komplettierung an [42]

4.4 Transiente Elastographie bei pädiatrischen Patienten

Die transiente Elastographie ist überwiegend bei Patienten über 18 Jahren evaluiert worden. Sie ist aber auch bei pädiatrischen Patienten anwendbar. [74] Seit 2008 sind die kleineren S- und M-Sonden verfügbar. [104]

Einige Studien haben gezeigt dass die Untersuchung bei 96-100% der Kinder problemlos durchführbar ist. Die Ergebnisse korrelieren stark mit der sonographischen Beurteilung, dem Serumalbumin und der Thrombozytenzahl. Es werden Fibroscan Werte von 2,3-75 kPa ermittelt. [104,105]

Bei Werten von über 5 kPa ist eine Leberfibrose vorhanden, bei Werten über 12,5 kPa eine Leberzirrhose. Diese Werte stimmten mit histologischen Ergebnissen von Leberbiopsien überein. Weiterer Evaluation bedürfen die Messwerte zwischen 5-12,5 kPa. Hier ist noch unklar welches Fibrosestadium vorherrscht. [104,105]

In einer 2011 publizierten Studie wurden Fibroscan Werte bei 240 gesunden Kindern erhoben. Der mediane Wert lag hier bei 4,7 kPa. Es konnte eine signifikante Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Kinder nachgewiesen werden. Die gemessenen Werte waren 4,4 kPa, 4,73 kPa und 5,1 kPa für die Gruppen 0-5 Jahre, 6-11 Jahre und 12-18 Jahre. Eine Zunahme der Messwerte von 0,06 kPa pro Lebensjahr kann angenommen werden.

Mädchen in der Gruppe zwischen 11 und 18 Jahren hatten signifikant niedrigere Werte als Jungen des gleichen Alters (4,7 kPa vs. 5,6 kPa). Die Durchführbarkeit war bei allen Kindern problemlos, Bewegungsartefakte sind bei jüngeren Kindern häufiger. [74]

Goldschmidt et al. konnten 2012 bei der Untersuchung von 527 Kindern keine signifikanten Unterschiede der Fibroscan Werte abhängig von Alter oder Geschlecht der Kinder feststellen. Die Lebersteifigkeit lag im Mittel bei 4,5 kPa (2,5-8,9 kPa). [75]

Zur Etablierung von definitiven Cut-off Werten bei pädiatrischen Patienten werden noch weitere multizentrische Studien mit höheren Probandenzahlen notwendig werden.

4.5 Transiente Elastographie zur Diagnostik von Hepatopathien

Die transiente Elastographie gilt als vielversprechendes Instrument zur nicht invasiven Einschätzung des Leberstatus und kann bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen wie Hepatitis B- und C-Infektion, zystischer Fibrose, biliärer Atresie, M. Wilson und Autoimmunhepatitis, NASH und äthyltoxischer Hepatitis angewandt werden. [106] Die European Association for the Study of the Liver hat kürzlich die transiente Elastographie in ihre klinische Praxisleitlinie zur Diagnose der Leberfibrose bei Patienten mit Hepatitis C aufgenommen. [107]

Die sichere Evaluation der transienten Elastographie fand inzwischen an über 8000 Patienten mit chronischer Hepatitis C statt. Es wird eine hohe Korrelation im Vergleich zur Fibrosediagnostik mittels Biopsie erreicht. [108]

Bei einem Cut off Wert von 7-8 kPa können 70% der Patienten mit Leberfibrose identifiziert werden. Bei einem Cut off Wert von 14-15 kPa finden sich 85% der Patienten mit Leberzirrhose. [61,62] Heute haben sich für die Zirrhose Cut off Werte zwischen 12,5 bis 14,6 kPa etabliert, bei einem Cut off bei 11,1 kPa erreicht man eine Spezifität von 81% und eine Sensitivität von 96%. [109] Die Unterscheidung von weniger schwerwiegenden Fibrosestadien ist nicht sicher möglich. [61,110,111]

Falsch hohe Fibroscan® Werte werden bei akuter Hepatitis, extrahepatischer Cholestase, kardialer Dekompensation, Amyloidose und Adipositas gemessen. Keine Messung ist bei Patienten mit Leberteilresektion möglich. Vermutlich wird in den kommenden Jahren durch Weiterentwicklung der S und XL Sonde das Patienten Klientel ausgeweitet werden können. [59,109,112]

4.6 Transiente Elastographie bei Patienten mit Fontan Zirkulation

Mit der Transienten Elastographie konnten wir nachweisen, dass die Lebersteifigkeit unmittelbar nach der Fontan Komplettierung rapide ansteigt. Ursächlich für die Zunahme der Lebersteifigkeit sind die veränderte Hämodynamik und der erhöhte zentralvenöse Druck. Ein Parenchymbau findet kurz nach der Fontan Komplettierung nicht akut statt.

Der venöse Rückstau im Lebergefäßbett kann dann in der Folge intrahepatische Umbauprozesse induzieren, Hepatozyten werden durch fibröses Gewebe ersetzt. Darauf folgt in manchen Fällen die Leberzirrhose mit Aszites und Ösophagusvarizen und das Hepatozelluläre Karzinom. [7,76,97]

Auch noch nach zehn Jahre nach der Fontan Komplettierung werden bei den Patienten im Mittel erhöhte Fibroscan® Werte von 21,4 kPa gemessen [113]

In unserer Studie konnten wir feststellen, dass die Fibroscan® Werte abhängig von der Zeit, die seit Fontan Komplettierung vergangen war, signifikant höher waren. Friedrich-Rust et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Auch sie konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitintervall seit Fontal Komplettierung und dem gemessenen Fibroscan® Wert bestätigen. [6]

Offensichtlich ist die Transiente Elastographie geeignet um zwischen Hepatopathie nach Fontan Komplettierung und kardialer Zirrhose aufgrund von Rechtsherzinsuffizienz zu unterscheiden. Patienten mit Fontan Zirkulation weisen signifikant höhere Fibroscan® Werte auf. Im Mittel beträgt der Wert bei ihnen, bis zu fünf Jahren nach Komplettierung 21,1 kPa. Patienten mit erhöhtem ZVD infolge einer Rechtsherzinsuffizienz erreichen im Mittel nur 10,0 kPa. [107]

Colli et al. haben bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz mit Symptomen wie Dyspnoe, Orthopnoe und Lungenödem Fibroscan® Werte von 5,92-11,9 kPa gemessen. 21% der Untersuchten wiesen Werte von über 13,01 kPa auf, 58% Werte von über 7.65 kPa. Nach suffizienter Therapie der Herzinsuffizienz sanken die Fibroscan® Messwerte auf Normwerte ab, ebenso verhielt sich das BNP. Es korreliert mit den Fibroscan® Werten und sinkt bei erfolgreicher Therapie der Herzinsuffizienz gleichermaßen ab. [114] Entsprechende Korrelationen zwischen BNP und erhöhten Fibroscan® Werten konnten in der vorliegenden Arbeit auch nachgewiesen werden.

Da nach der Fontan Komplettierung akut veränderte Druckverhältnisse vorherrschen kann man die Fibroscan® Messwerte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und daraus resultierender hepatischer Stauung nicht exakt auf die Patienten mit einer Fontan Zirkulation übertragen.

Wahrscheinlich ist bei Patienten mit einer Fontan Zirkulation empfehlenswert die Lebersteifigkeit nach der Komplettierung der Zirkulation in regelmäßigen Abständen immer wieder zu bestimmen und bei einem Anstieg weiterführende Diagnostik einzuleiten. [115]

4.7 Relevanz der Serumtransaminasen

Neben der Leberbiopsie und verschiedenen bildgebenden Verfahren, werden im klinischen Alltag zur Erfassung der Leberfunktion die Serumtransaminasen herangezogen. Die Veränderung der Transaminasen im Patientenkollektiv mit Fontan Zirkulation scheinen nicht vorhanden oder nur sehr milde zu sein. Die Korrelation zwischen Grad der Fibrose und Erhöhung der Leberenzyme ist gering. [96,98]

In unserer Studie erfassten wir bei den Patienten die ASAT, ALAT und gamma-GT im Verlauf mehrfach. Eine signifikante Korrelation der Transaminasen mit dem Fibroscan® Wert konnten wir nur für die ALAT nachweisen. Friedrich-Rust et al. kamen 2008 zu dem gleichen Ergebnis.

Bei Kindern, die laborchemisch nachweisbar erhöhte Werte der Transaminasen, des Serumbilirubin, der Laktatdehydrogenase (LDH) und der alkalischen Phosphatase (AP) aufwiesen und somit den Verdacht auf eine Hepatopathie weckten waren die Fibroscan® Messwerte in gleichem Sinne erhöht. [6]

Schuppan et al. beschreiben bei Patienten mit einer Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) und bei Patienten mit einer Leberfibrose durch Hepatitis C eine im Verlauf häufig dauerhaft pathologisch erhöhte gamma-GT. Der Anstieg der gamma-GT korreliert signifikant mit dem Anstieg der Fibroscan® Messwerte. [62]

Bis zu 75% der Patienten mit einer Fontan Zirkulation haben noch 22 Jahre nach Komplettierung pathologisch veränderte Leberenzyme. Gamma-GT und Serumbilirubin steigen nach der Komplettierung signifikant an. 64% dieser Patienten hatten jedoch keine klinischen Zeichen einer hepatischen Dysfunktion.

Die Veränderungen der Transaminasen sind weitgehend unabhängig von der angewandten chirurgischen Technik. Die weiteren Plasma- und Syntheseparameter der Leber bleiben normwertig. [42,45]

Kaulitz et al. beschreiben ebenfalls eine mäßige Erhöhung der gamma-GT bei Patienten mit Fontan Zirkulation. Die ASAT war beim untersuchten Patientenkollektiv nach vier Jahren bei 21% pathologisch erhöht, die ALAT bei 27%. Vier Jahre nach der Komplettierung haben 81% der Untersuchten pathologisch erhöhte gamma-GT Werte. Der Anstieg korreliert signifikant mit dem systemventrikulären enddiastolischem Druck und dem mittleren Pulmonalarteriendruck. Keine Korrelation besteht in ihrem Patientenkollektiv mit der Dauer der Fontan Zirkulation. [116]

In der hier von uns untersuchten Population kann für die gamma-GT in Abhängigkeit vom Komplettierungszeitpunkt keine signifikante Dynamik beobachtet werden. Auch eine Korrelation mit den Fibroscan® Werten bleibt aus.

4.8 Bedeutung der Herzkatheter-Drücke und des V.cava inferior Durchmessers

Der systemventrikuläre enddiastolische Druck ist bei Patienten mit Fontan Zirkulation meist erhöht. Der Mittelwert in unserem Patientenkollektiv lag bei 10,9 mmHg, ähnlich war dies bei Ofei et al. die einen Mittelwert von 10 mmHg beschreiben. Patienten mit erhöhtem systemventrikulärem enddiastolischem Druck haben leberbiptisch auch eine beginnende Fibrose. [96]

Der Durchmesser der V. cava inferior kann Hinweise auf die hepatische Stauung geben. Yoo et al konnten zwischen dem sonographisch gemessenen Durchmesser der V. cava inferior und dem entsprechenden Fibroscan® Wert eine Korrelation nachweisen, $p=0,021$. Bei erhöhten Fibroscan Werten ist die V.cava inferior dilatiert. [107] Im Tierversuch wird die Lebersteifigkeit nachweislich durch den zentralvenösen Druck beeinflusst. Nach Abklemmen der V.cava inferior steigt der Fibroscan® Wert sofort auf Werte bis zu 27,8 kPa an und sinkt, nach Wiedereröffnen des Gefäßes innerhalb von fünf Minuten auf normale Werte ab. [54]

In unserem Patientenkollektiv konnte keine signifikante Korrelation der katheterinterventionell gemessenen kardialen Drücke oder der echokardiographisch ermittelten Durchmesser der V. cava inferior zu den Fibroscan® Werten festgestellt werden. Kritisch muss man bedenken, dass in unserer Studie die Herzkatheter Untersuchungen meist nicht zum selben Termin durchgeführt wurden wie die Fibroscan® Untersuchung. In einem zukünftigen Schritt könnten die Patienten zu einem definierten Zeitpunkt nach der Fontan Komplettierung die Herzkatheter Untersuchung und die Fibroscan® Messung erhalten. Dadurch erlangt man vollständige Daten deren Auswertung möglicherweise weitere Rückschlüsse auf den Zusammenhang von ventrikulären Drücken und Lebersteifigkeit zulassen.

5. Fazit

Nach der Fontan Komplettierung treten binnen kurzer Zeit relevante hämodynamische Druckveränderungen auf. Diese haben enormen Einfluss auf den venösen Druck in der Leber und im Portalvenensystem. Im Verlauf kommt es zu histomorphologischen Umbauprozessen des Parenchyms, wodurch sich Fibrose, Zirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom herausbilden können.

Besonders dieser Aspekt ist in der Langzeitbetreuung dieser Patient ein äußerst wichtiger. Frühzeitiges Erkennen jeglicher hepatischer Veränderung hat hohe prognostische Relevanz. [38] Die Patienten sollten daher regelmäßigen Screenings bezüglich des hepatischen Status unterzogen werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfiehlt in ihrer Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern eine jährliche Nachuntersuchung für Patienten mit einer Fontan Zirkulation (http://leitlinien.dgk.org/files/2011_PocketLeitlinien_Behandlung_EMAH.pdf, Seite 56-58).

Diese sollte ein EKG, eine Echokardiographie, eine laborchemische Blutuntersuchung, eine Sonographie der Leber und eine weitere bildgebende Untersuchung wie das CT oder MRT beinhalten. Die Herzkatheter Untersuchung wird bei klinischer Verschlechterung des Zustandes des Patienten, Ödemen, Arrhythmien und Hämoptysen empfohlen. [116]

Zur weiteren Untersuchung der hepatischen Funktion kann man die bereits bekannten nicht invasiven Fibrotest und Actitest heranziehen.

Da vor allem bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen die Bildgebung mittels CT, aufgrund der Strahlenbelastung, nicht das Mittel der Wahl darstellt und eine MRT Untersuchung nicht überall, jederzeit verfügbar ist, kann die transiente Elastographie möglicherweise bei diesem Patientenkollektiv einen diagnostischen Beitrag leisten. Vorteilhaft ist, dass die Patienten zur Fibroscan® Untersuchung, anders als bei der MRT-Untersuchung nicht sediert werden müssen. Die Fibroscan® Untersuchung ist somit weniger aufwendig und kostengünstiger. Vielleicht ist es in Zukunft sogar möglich die Anzahl der Leberbiopsien, die weiter als hoch risikoreicher Eingriff gesehen werden müssen, zu reduzieren.

Hierzu ist es notwendig, unter Berücksichtigung der veränderten zentralvenösen Druckverhältnisse, für dieses spezielle Kollektiv Verlaufswerte zu etablieren.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Patienten mit einer Fontan Zirkulation aufgrund der veränderten Hämodynamik akut einen Anstieg des zentralvenösen Druckes erleiden und

primär keine Erkrankung der Leber haben kann man die Transiente Elastographie nutzen um im Longitudinalverlauf die Patienten mit einer Fontan Zirkulation zu screenen.

Wir haben festgestellt, dass unmittelbar nach der Komplettierung der Fontan Zirkulation die Werte der Transienten Elastographie signifikant ansteigen. In Zukunft sollten für diese spezielle Patientengruppe Grenzwerte definieren werden. Hier ist besonders wichtig den Longitudinalverlauf zu betrachten, da ein plötzlicher Anstieg des Fibroscan® Wertes möglicherweise ein Hinweis für eine akute Verschlechterung der Zirkulation des betreffenden Patienten sein könnte. Die Transiente Elastographie könnte in Zukunft möglicherweise angewandt werden um nach Komplettierung einer Fontan Zirkulation die Patienten regelmäßig zu untersuchen und eine relevante hepatische Stauung frühzeitig zu detektieren, bevor sie klinische Symptome zeigen und eine Fibrose entwickeln. Hierzu wird es nötig sein, vor allem in Korrelation mit dem derzeitigen Goldstandard, der Leberbiopsie, aber auch Abdomen Ultraschall und Serummarkern geeignete Cut-off Werte für dieses spezielle Patientenkollektiv festzulegen. In der Zusammenschau mit laborchemisch erhobenen Parametern wie Serumbilirubin und INR soll die transiente Elastographie in Zukunft ein hilfreiches diagnostisches Instrument darstellen [120]

Es ist auch möglich, dass Verschlechterungen nicht detektiert werden, weil der Fibroscan® Wert bei den Patienten mit einer Fontan Zirkulation bereits erhöht ist. Diese Fragestellung gilt es in zukünftigen Studien noch zu untersuchen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Tricuspidalatresie,

http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/Trikuspidalatresie_04b.jpg, 28.06.2017

Abb.2: Pulmonalatresie mit VSD,

http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/Pulmonalatresie_VSD_04b.jpg, 28.06.2017

Abb.3: Pulmonalatresie ohne VSD und hypoplastischem rechten Ventrikel,

http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/Pulmonalatresie_ohneVSD_04b.jpg, 28.06.2017

Abb.4: Hypoplastisches Linksherzsyndrom,

http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_04.jpg, 28.06.2017

Abb.5: Norwood-Operation,

http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Norwood04b.jpg, 28.06.2017

Abb.6: Bidirektionaler Glenn Shunt, obere cavopulmonale Anastomose,

http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Hemifontan04b.jpg, 28.06.2017

Abb.7: Totale cavopulmonale Konnektion, TCPC, Fontan Operation

http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Fontan04b.jpg, 28.06.2017

Abb.8: Fibroscan,

http://www.fibroscan.com/images/fibroscan/quality/Bandeau_products.jpg, 28.06.2017

Abb.9: Monitorbild,

http://hepcbc.ca/wp-content/uploads/2012/11/Fibroscan1_20120604_CReitz_600pxWIDE.jpg, 28.06.2017

Abb.10: Patientenposition, <http://www.fibroscan.com/images/fibroscan/fs502t.jpg>,

28.06.2017

Abb.11: Untersuchungsprinzip, <http://www.hepatitis-heinsberg.de/images/fibroscanuntersuchung-1.jpg>,

28.06.2017

Abb.12: Monitoransicht,

http://www.medfuehrer.de/cms/?s=cms_image&f=6&n=10&ns=931&sn=36&iiid=1006737&title=Abb.+3%3A+Transiente+hepatische+Elastographie.+Leichte+Handhabung%2C+schnelle+Durchf%FCrbarkeit+und+fehlende+Strahlenbelastung+und+sonstige+Nebenwirkungen+machen+die+Methode+f%FCr+eine+Verlaufsbeobachtung+%28auch+bei+Kindern%29+geeignet&, 28.06.2017

7. Literaturverzeichnis

1. Circulation, **2008** Jan 1;117(1):13-5
Fontan operation after 3 decades: what we have learned
Gersony WM
2. Kinderkrankenschwester. **2006** Oct;25(10):410-3
Fontan operation
Kozlik-Feldmann R, Netz H
3. Pädiatrische Kardiologie, **2002**, 5. Aufl, (Hrsg.):. Urban & Fischer
Keck EW, Hausdorf G
4. Heart **2005**;91:839–846
Congenital heart disease, The Fontan Circulation
Gewillig M
5. Steinkopff Verlag Deutschland, Aufl. 1, Jahr **2008**, S.143-150,
Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)
Schmaltz AA
6. J Thorac Cardiovasc Surg. **2008** Mar, 135(3):560-7.
Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using
transient elastography and biochemical fibrosis markers
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
7. J Thorac Cardiovasc Surg. **2005** Jun, 129(6):1348-52.
Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure:
Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and
hepatocellular carcinoma Ghaferi AA, Hutchins GM
8. Thorax. **1971** May; 26(3):240-8.
Surgical repair of tricuspid atresia
Fontan F, Baudet E
9. Herz 4(**1992**) 199-212
The history of right heart bypass before Fontan
Robicsek F

10. J Thorac Cardiovasc Surg **1979**; 3:452-458
Right atrial- right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia
Björk VO, Olin CL, Bjarke BB, Thoren CA

11. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 85, **1983**, 647-660
Repair of tricuspid atresia in 100 patients
Fontan F, Deville C, Qaegebeur J, Ottenkamp J, Sourdille N, Choussat A, Brom GA

12. Herz 4, **1992** 246-253
Surgical evaluation of the modified Fontan procedure Weipert
J, Meisner H, Haehnel C, Paek SU, Sebening F

13. Herz, 32, **2007**, Nr. 3, Urban&Vogel
Entwicklung der Fontan-Prozedur als Behandlungskonzept für Kinder mit angeborenen komplexen Herzfehlern
Kuroczynski W

14. <http://www.FontanOperation.com>
Sivasubramanian M
Institute of Child Health and Hospital for Sick Children, India

15. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 92, **1986**, 1049-1064
The Fontan operation: ventricular hypertrophy, age, and date of operation as risk faktors
Kirklin JK, Blachstone EH, Kirklin JW, Pacifico AD, Bargeron LM

16. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 111, **1996**, 1169-1176
Conversion of modified Fontan procedure to lateral atrial tunnel cavopulmonary anastomosis
Kreutzer J, Keane JF, Lock JE, Walsh eP, Jonas RA, Castaneda AR, Mayer JE

17. Arch Med Sci. Aug 29, **2014**, 10(4): 706–710.
Intra- or extracardiac Fontan operation? A simple strategy when to do what
Kuroczynski W, Senft D, Elsaesser A, Kampmann C

18. Rev Bras Cir Cardiovasc. **2009** Dec;24, (4):463-9.
Fontan operation: a technique in evolution
Fantini FA, Gontijo B, Martins C, Lopes RM, Vrandecic EC, Goulart E, Lazarini L, Ferber L, Vrandecic E, Vrandecic M

19. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 96, **1988**, 682-695

Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations
de Leval M, Dubini G, Migliavacca F

20. *Pediatr Cardiol*, 28, **2007**, 433- 437
Results of 100 Consecutive Extracardiac Conduit Fontan Operations
Ocello S, Salviato N, Marcelletti CF

21. *Am J Cardiol*, **1988**; 61:602-604
Results of the Modified Fontan Operation in Adults
Humes RA, Mair DD, Porter CJ, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK

22. *Ann Thorac Surg.*, **2014**, Dec;98(6):2181-6
The Modified Fontan Procedure With Use of Extracardiac Conduit in Adults:
Analysis of 32 Consecutive Patients
Ly M, Roubertie F, Kasdi R, Chatti S, Vergnat M, Luu D, Le Bret E, Roussin R,
Capderou A, Belli E

23. *Herz* 4, **1992**, 242-245 The fenestrated Fontan procedure.
Bridges ND, Castaneda AR

24. *Circulation*, **1992**, 85, 469-496
Five to fifteen year follow up after Fontan operation
Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK

25. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 112, **1996**, 658-664
Modified Fontan operation in functionally univentricular hearts: preoperative risk factors and intermediate results
Kaulitz R, Ziemer G, Luhmer I, Kallfelz HC

26. *Circulation*, **1992**, 86:1753-1761
Function in Single Left Ventricle After Fontan Operation
Sluysmans T, Sanders SP, Veld M van der, Matitiau A, Parness IA, Spevak PJ,
Mayer JE, Colan SD

27. *Heart*, **2007**, May;93(5):579-84
Hepatic changes in the failing Fontan circulation
Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, Hacking N, Stedman B, Millward-Sadler H, Haw M, Cope R, Salmon AP, Sivaprakasam MC, Kendall T, Keeton BR, Iredale JP, Veldtman GR

28. Monatsschrift Kinderheilkunde Volume 144, **1996**, Number 12, 1306-1312, Modifizierte Fontan-Operation als definitive Palliation bei Patienten mit funktionell univentrikulärem Herz Kaulitz R, Ziemer G
29. Fonta Clin Radiol., **2015**, Mar;70(3):295-303
Fontan procedure: imaging of normal post-surgical anatomy and the spectrum of cardiac and extracardiac complications
Navarro-Aguilar V, Flors L, Calvillo P, Merlos P, Buendía F, Igual B, Melero-Ferrer J, Soriano JR, Leiva-Salinas C
30. Ann Thorac Surg., **2009**, Oct; 88(4):1291-9.
Fontan palliation in the modern era: factors impacting mortality and morbidity
Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, Nugent M, Simpson P, Mitchell ME, Ghanayem NS, Pelech AN, Marla R, Hoffman GM
31. J Thorac Cardiovasc Surg., **2014**, Dec;148(6):2517-2524.e1.
The modern Fontan operation shows no increase in mortality out to 20 years: A new paradigm
Dabal RJ, Kirklin JK, Kukreja M, Brown RN, Cleveland DC, Eddins MC, Lau Y
32. Indian Heart J., **2004**, Jul-Aug;56(4):320-7
Surgical outcome of staged univentricular-type repairs for patients with univentricular physiology and pulmonary hypertension
Chowdhury UK, Airan B, Kothari SS, Sharma R, Subramaniam GK, Bhan A, Saxena A, Juneja R, Venugopal P
33. Ann Thorac Surg, **1992**, 54:1025-30
Fontan Procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome
Norwood WI, Jacobs ML, Murphy JD
34. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 106, **1993**, 1126-1132
Specific sequelae after Fontan operation at mid- and long-term follow-up
Cromme-Dijkhuis AH, Hess J, Hählen K, Henkens CMA, Bink-Boelkens MTE, Eygelaar AA, Bos E
35. Circulation 81, **1990**, 1520-1536 Outcome After a "Perfect" Fontan Operation
Fontan F, Kriklin JW, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Titto F, Blackstone EH
36. Pediatric Cardiology, Springer Science+Business Media New York, **2014**, The Fontan Procedure: Now What?
Abdulla R

37. J Thorac Cardiovasc Surg., **2009**, Jul;138 (1):89-95.
Clinical outcome 5 to 18 years after the Fontan operation performed on children younger than 5 years
Robbers-Visser D, Kapusta L, van Osch-Gevers L, Strengers JL, Boersma E, de Rijke YB, Boomsma F, Bogers AJ, Helbing WA
38. Pediatric Cardiology, Springer Science+Business Media New York, **2014**,
10.1007/s00246-014-1007-2
Lifetime Cardiac Reinterventions Following the Fontan Procedure
Van Dorn CS, Shaji CM, Johnson JT, Day RW, Hoffman JL, Yetman AT
39. Heart 79, **1998**, 213-214
The Fontan procedure: lessons from the past Bull
K.
40. J Thorac Cardiovasc Surg., **1983**, Nov;86(5):757-60.
Liver fibrosis (cardiac cirrhosis) five years after modified Fontan operation for tricuspid atresia
Lemmer JH, Coran AG, Behrendt DM, Heidelberger KP, Stern AM
41. Circulation., **2008**, Jan 1;117(1):85-92
Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery
Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, Landzberg MJ
42. Heart, **1999**, Jul;82(1):40-6
Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure
van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijssen JG, Mulder BJ
43. Eur J Cardiothorac Surg., **2007**, May;31(5):866-72
Coagulation abnormalities and liver function after hemi-Fontan and Fontan procedures - the importance of hemodynamics in the early postoperative period
Procelewska M, Kolcz J, Januszewska K, Mroczek T, Malec E
44. Vasc Health Risk Manag., **2008**, 4(6):1337-48
Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management
Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I
45. Heart, **1997**, Aug;78(2):154-9
Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function

Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, Rodeck B, Hausdorf G

46. Lancet, **1990**, Nov 3;336(8723):1087-90.

Coagulation factor abnormalities as possible thrombotic risk factors after Fontan operations

Cromme-Dijkhuis AH, Henkens CM, Bijleveld CM, Hillege HL, Bom VJ, van der Meer J

47. J Thorac Cardiovasc Surg., **2000**, Oct;120(4):778-82

Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation

Jahangiri M, Kreutzer J, Zurakowski D, Bacha E, Jonas RA

48. J Thorac Cardiovasc Surg., **2002**, Mar;123 (3):459-65

Coagulation abnormalities in patients with single-ventricle physiology precede the Fontan procedure

Odegard KC, McGowan FX Jr, DiNardo JA, Castro RA, Zurakowski D, Connor CM, Hansen DD, Neufeld EJ, del Nido PJ, Laussen PC

49. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, **2002**, 5:36-47.

Thromboembolic problems after the Fontan operation

Monagle P, Karl TR

50. J Thorac Cardiovasc Surg, **1997**, Jun;113(6):989-92

Coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure and its modifications

Jahangiri M, Shore D, Kakkar V, Lincoln C, Shinebourne E

51. J Thorac Cardiovasc Surg., **2003**, Jun;125(6):1260-7

Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: increased factor VIII may predispose to thrombosis

Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, Dinardo JA, Castro RA, del Nido PJ, Laussen PC

52. J Thorac Cardiovasc Surg., **2005**, Mar;129(3):569-75

Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis)

Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, Girisch M, Bertram H, Wessel A, Hofbeck M

53. Cardiology in the Young, Volume 20 Supplement 2, 44th Annual Meeting of the AEPC, PW 4-3, **2010**

Longitudinal evaluation of hepatic function profile following total cavopulmonary anastomosis

Kaulitz R, Haber P, Sieverding L, Ziemer G, Hofbeck M

54. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 115, **1998**, 1063-1073
Protein-losing enteropathy after the Fontan Operation: An international multicenter study
Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M
55. Monatsschr.Kinderheilkd. 132, **1984**, 870-872
Proteinverlierende Enteropathie nach Fontanscher Operation eines komplexen Herzfehlers
Galal O, Kersten J, Götze H, Stoermer J
56. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 88, **1984**, 606-609
Protein-losing enteropathy after Fontan operation
Hess J, Kruizinga K, Bijleveld CMA, Hardjowijono R, Eygelaar A
57. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 112, **1996**, 672-680
Protein-losing enteropathy after the Fontan operation
Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK
58. Ann Thorac Surg., **2009**, Feb;87(2):562-70
Midterm to long-term outcome of total cavopulmonary connection in high-risk adult candidates
Fujii Y, Sano S, Kotani Y, Yoshizumi K, Kasahara S, Ishino K, Akagi T
59. Deutsches Ärzteblatt, Jg.104, Heft 24, 15.Juni **2007**
Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose, Übersichtsarbeit
Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D
60. J Hepatol., **2010**, Feb;52(2):206-10
Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure
Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Pöschl G, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S
61. Prescrire Int, **2010**, Feb;19(105):38-42
Diagnosis of fibrosis and cirrhosis. Liver biopsy is not always necessary [No authors listed]
62. Lancet, **2008**, Mar 8;371(9615):838-51
Liver cirrhosis
Schuppan D, Afdhal NH
63. Ann Thorac Surg., **2006**, Aug;82(2):695-700
Protein-losing enteropathy after fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms Ostrow AM, Freeze H, Rychik J

64. Cytometry B Clin Cytom., **2003**, May;53(1):34-9
Protein-losing enteropathy after fontan surgery: is assessment of risk patients with immunological data possible? Lenz D, Hamsch J, Schneider P, Tárnok A
65. Clin Chem Lab Med., **2001**, Jul;39(7):571-88
The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure
Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B
66. Ugeskr Laeger, **2010**, Jul 26; 172(30):2111-2116
Natriuretic peptides as cardiac markers in clinical practice
Veien KT, Jensen JK, Hildebrandt P, Gøtze JP, Nielsen OW, Køber L
67. Eur J Heart Fail., **2008**, Jan;10(1):60-2
B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection Koch AM, Zink S, Singer H, Dittrich S
68. J Cardiovasc Med (Hagerstown), **2009**, Apr; 10(4):298-302
The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature Favilli S, Frenos S, Lasagni D, Frenos F, Pollini I, Bernini G, Aricò M, Bini RM
69. Recenti Prog Med., **2009**, Apr; 100 (4):195-201. Transient elastography
Della Valle S, Branchi F, Rigamonti C, Fraquelli M
70. Gastroenterol Clin Biol., **2008**, Sep;32 (6 Suppl 1):58-67 Transient elastography (FibroScan)
de Lédinghen V, Vergniol J
71. Presse Med., **2009**, Oct; 38(10):1516-25.
Transient elastography (FibroScan): a new tool in hepatology
Vergniol J, de Lédinghen V
72. Dissertation: Nicht-invasive Fibrosegradbestimmung der Leber mittels FibroScan®, APRI und FIB-4-Index bei Lebertransplantierten aufgrund HCV- und äthyltoxischer Zirrhose,
Lotz KD, **2010**, Heidelberg
73. Journal of Pediatric Gastroenerology and Nutrition, 45: 443-450, **2007**
Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison with Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index and liver Biopsy
Ledinghen V, Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, Castera L, Sandrin L, Merrouche W, Lavrand F, Lamireau T

74. European Journal of Pediatrics, Springer-Verlag **2011**,
10.1007/s00431-0111558-7
Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children
Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, Wühl E, Hoffmann GF, Selmi B,
GrulichHenn J, Schenk JP, Teufel U
75. J Pediatr Gastroenterol Nutr., **2013**, Jul;57(1):109-13
Application and limitations of transient liver elastography in children
Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister ED, di Nanni A, Zapf A,
Baumann U
76. Hepatology, Vol 56, No 3, **2012**, 1160 – 1169
Congenital Heart disease and the liver
Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, Phillips SD, Warnes CA, Heimbach J, Kamath
PS
77. J Clin Gastroenterol., **2010**, Jul;44(6):428-31
Liver disease after the Fontan procedure: what the hepatologist needs to know
Shah H, Kuehl K, Sherker AH
78. J Thorac Cardiovasc Surg., **2014**, Dec;148(6):2538-9
To fenestrate or not: the Fontan debate gets more complicated
Fraser CD Jr
79. J Am Coll Cardiol., **2012**, Mar 27;59(13):1178-85
Predictors of survival after single-ventricle palliation: the impact of right ventricular
dominance
d'Udekem Y, Xu MY, Galati JC, Lu S, Iyengar AJ, Konstantinov IE, Wheaton GR,
Ramsay JM, Grigg LE, Millar J, Cheung MM, Brizard CP
80. Congenit Heart Dis. **2014** Jun 17
Survival Data and Predictors of Functional Outcome an Average of 15 Years after
the Fontan Procedure: The Pediatric Heart Network Fontan Cohort
Atz AM, Zak V, Mahony L, Uzark K, Shrader P, Gallagher D, Paridon SM, Williams
RV, Breitbart RE, Colan SD, Kaltman JR, Margossian R, Pasquali SK, Allen K, Lai
WW, Korsin R, Marino BS, Mirarchi N, McCrindle BW
81. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery c Volume 148,
Number 6, **2014**, 148:2525
Closing in on the perfect Fontan
Harold M. Burkhart, MD
82. Circulation, **1992**, Nov;86 (5 Suppl):II106-9
Late functional status of survivors of the Fontan procedure performed during the
1970s

Mair DD, Puga FJ, Danielson GK

83. Pediatr Cardiol, 28, **2007**, 438 – 442

Long-term results of the Fontan Operation

Driscoll DJ

84. Z Kardiol, **1997**, Jan;86(1):20-5

Total cavopulmonary anastomosis for definitive palliation of complex univentricular cardiovascular systems--potential preoperative risk factors Kaulitz R, Hecker H, Luhmer I, Feickert J, Ziemer G, Kallfelz HC

85. J Thorac Cardiovasc Surg, **1997**, 114:1020-31

Extracardiac Fontan Operation For Complex Cardiac Anomalies: Seven Years' Experience

Amodeo A, Galletti L, Marianeschi S, Picardo S, Giannico S, Renzi P di, Marcelletti C

86. Circulation, **2007**, Sep 11;116(11 Suppl):I157-64

The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes

d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, Penny DJ, Brizard CP

87. J Thorac Cardiovasc Surg, **1983**, Nov;86 (5):757-60.

Liver fibrosis (cardiac cirrhosis) five years after modified Fontan operation for tricuspid atresia

Lemmer JH, Coran AG, Behrendt DM, Heidelberger KP, Stern AM

88. J Thorac Cardiovasc Surg **1991**, Aug;102(2):280-6

Results of total cavopulmonary connection in the treatment of patients with a functional single ventricle

Stein DG, Laks H, Drinkwater DC, Permut LC, Louie HW, Pearl JM, George BL, Williams RG

89. Ann Thorac Surg, **1991**, 52, 1266 – 71

Results of the Fontan procedure for patients with univentricular Heart

Cohem AJ, Cleveland DC, Dyck J, Poppe D, Smallhorn J, Freedom RM, Trusler GA, Coles JG, Moes CAF, Rebeyka IM, Williams WG

90. International Journal of Cardiology, Volume 168, Issue 2, 30
September **2013**, 811–817

Determinants and clinical significance of flow via the fenestration in the Fontan pathway: A multimodality study

Grosse-Wortmann L, Dragulescu A, Drolet C, Chaturvedi R, Kotani Y, Mertens L, Taylor K, La Rotta G, van Arsdell G, Redington A, Yoo S

91. Journal of the American College of Cardiology, Vol 34, No 2, **1999**
Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac Fontan
Thompson LD, Petrossian E, McElhinney DB, Abrikosova NA, Moore P, Reddy VM, Hanley FL
92. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 9, **2009**, 50-55 Do we need fenestration when performing two staged total cavopulmonary connection using an extracardiac conduit?
Harada Y, Uchita S, Sakamoto T, Kimura M, Umezumi K, Takigiku K, Yasukouchi S
93. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 127, Issue 6, June **2004**, Pages 1664-1669
Risk factors for persistent pleural effusions after the extracardiac Fontan procedure
Gupta A, Daggett C, Behera S, Ferraro M, Wells W, Starnes V
94. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 30, **2006**, 923-929
Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation – effect of fenestration on late morbidity
Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breyman T
95. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann 13:91-95, **2010** Elsevier Inc
Evolution of the Fontan-Kreutzer Procedure
de Leval MR
96. Int J Cardiol., **2014**, Dec 3; 181C:174-175
Liver fibrosis in adults with Fontan palliation: Do common screening studies predict disease severity?
Ofei SY, Garipey C, Hanje J, Sisk T, Daniels CJ, Zaidi AN
97. Arch Dis Child, **2005**, Jul; 90(7):757-62. Review.
Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts.
Kaulitz R, Hofbeck M.
98. Am J Cardiol., **2015**, Jan 15;115(2):249-52
Impact of liver disease after the fontan operation
Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT
99. Thromb Haemost., **2000**, May;83 (5):678-82.
Hemostatic changes following the modified Fontan operation (total cavopulmonary connection).
Rauch R, Ries M, Hofbeck M, Buheitel G, Singer H, Klinge J

100. Ann Thorac Surg, **2008**, Jul;86 (1):177-82.
Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation
Camposilvan S, Milanesi O, Stellin G, Pettenazzo A, Zancan L, D'Antiga L
101. J Clin Pathol, **2008**, Apr;61(4):504-8
Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study
Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, Haw M, Vettukattill JJ, Salmon AP, Cope R, Sheron N, Millward-Sadler H, Veldtman GR, Iredale JP
102. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, **2013**, 146, 140
– 5
Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation: A postmortem analysis
Johnson JA, Cetta F, Graham RP, Smyrk TC, Driscoll DJ, Phillips SD, John AS
103. Pediatr Cardiol, **2013**, 34, 135 – 142
Portal and sinusoidal Fibrosis are common on Liver Biopsy after Fontan Surgery
Schwartz MC, Sullivan LM, Glatz AC, Rand E, Russo P, Goldberg DJ, Rome JJ, Cohen MS
104. Hepatology, Vol. 42, No. 4, Suppl. 1, **2005**
Fibroscan is a new non-invasive Method for the diagnosis of liver fibrosis in children: A prospective comparison with Fibrosure and liver biopsy de
Ledinghen V, le Bail B, Reboussoux L, Foucher J, Castera L, Darriet M, Lamireau T
105. Hepatology, Vol 48, **2008**
Accuracy and Reproducibility of Transient Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis
Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes J, Marra F, Pietrobattista A, Fruhwirth R, Marcellini M, Pinzani M
106. Can J Gastroenterol, **2010**, Nov;24 (11):661-70
Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study
Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G
107. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 148, Number 4, October **2014**
Congestive hepatopathy after Fontan operation and related factors assessed by transient elastography
Yoo BW, Choi JY, Eun LY, Park HK, Park YH, Kim SU
108. Ultrasound in Medicine and Biology, Vol 29, No. 12, pp. 1705 – 1713, **2003**

Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis

Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R

109. Hepatology, Vol. 47, No 2, **2008**

Transient Elastography is unreliable for detection of Cirrhosis in Patients with acute liver damage

Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D

110. Gut **2006**, 55, 403-408

Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study

Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, Ledingham V

111. Eur J Gastroenterol Hepatol. **2010** Jul;22(7):889-91

Hepatocellular carcinoma in two patients with cardiac cirrhosis

Saliba T, Dorkhom S, O'Reilly EM, Ludwig E, Gansukh B, Abou-Alfa GK

112. J Gastroenterol Hepatol. **2010** Nov;25 (11):1726-31

Transient elastography

Wong VW, Chan HL

113. Congenital Heart Disease

Volume 9, Issue 5, pages 438–447, September/October **2014**

Transient Elastography May Identify Fontan Patients with Unfavorable Hemodynamics and Advanced Hepatic Fibrosis

Wu FM, Opotowsky AR, Raza R, Harney S, Ukomadu C, Landzberg MJ, Valente AM, Breitbart RE, Singh MN, Gauvreau K, Jonas MM

114. Radiology, **2010**, Dec;257(3):872-8

Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography

Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, Barbarini M, Bonino F, Prati D

115. Herz, **2014**, Feb; 39(1):98-104.

Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation

Kaulitz R, Haber P, Sturm E, Schäfer J, Hofbeck M

116. Eur Heart J. **2010** Dec;31 (23):2915-57

ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N,

Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E
http://leitlinien.dgk.org/files/2011_Pocket-Leitlinien_Behandlung_EMAH.pdf

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist niemals das Werk einer einzelnen Person, deshalb danke ich nun hier allen Menschen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt und mir diese ermöglicht haben.

Frau Prof. Dr. med. Birgit C. Donner hat mich als fürsorgliche, freundliche und überaus engagierte Doktormutter stets bestens betreut und hatte auch immer zu später Stunde ein offenes Ohr für mich. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Vielen herzlichen Dank dafür.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der Kinderkardiologischen Ambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die mich während der Famulatur und auch danach fleißig mit Akten versorgt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Herr Prof. Dr. med. D. Häussinger, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität danke ich herzlich für die Kooperation in dieser Studie und die Schaffung des unkomplizierten Zuganges zum Fibroscan und den benötigten Untersuchungsdaten.

Meinen Eltern, Anjal Lele und Syed Mohammad Fani Yazdi danke ich für mein Leben und meine Erziehung. Sie haben Ihr Leben lang verzichtet um uns eine hervorragende Bildung zu ermöglichen. Sie haben uns jeden Traum ermöglicht und alle Türen geöffnet. Ohne Sie wäre ich nicht der Mensch der ich heute bin und hätte mein Leben und mein Studium niemals gemeistert. Sie haben mich immer unterstützt, motiviert und getragen.

Um meiner Schwester Sarah Fani Yazdi zu danken gibt es in unserem Wortschatz keine Worte. Sie ist mein Sinn, meine Seelenverwandte und meine beste Freundin.

Abschließend danke ich meinem Ehemann Tarik Karakaya für seine Liebe und seine Unterstützung. Er ist meine starke Schulter und erdet mich.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorliegende Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist

Essen, 10.10.2017

Seema Karakaya

Unterschrift

Lebenslauf

Geburtsdatum: 12.12.1982

Geschlecht: weiblich

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1988 – 1992 Grundschule, Dortmund

01.08.1992 – 29.01.1993 Gymnasium, Dortmund

02.02.1993 – 13.06.2001 Gymnasium Thusneldastr., Köln

Studium

Seit 01.10.2005 Studium der Humanmedizin Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

März 2008 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Physikum, Note: gut

23.05.2012 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Hammerexamen, Note: gut

Promotion

Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Prof. Dr. B. Donner,
Analyse der Lebersteifigkeit mittels Fibroscan bei Patienten mit univentrikulären Herzen

1.07.2012 - 31.05.2016, Assistenzärztin Klinik für Anästhesie und operative

Intensivmedizin, Marien Hospital Düsseldorf, VKKD, Chefarzt Prof. Dr. med. U. Hörnchen

1.06.2016 – 31.08.2017 Assistenzärztin Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und

Schmerztherapie, Alfried Krupp Krankenhaus Essen, Chefarzt Prof. Dr. med. K.F.

Waschke

Seit 1.09.2017 Assistenzärztin Klinik für Anästhesie und operative

Intensivmedizin, Marien Hospital Düsseldorf, VKKD, Chefarzt Prof. Dr. med. U. Hörnchen

Sprachkenntnisse

Englisch: Muttersprache

Persisch: Vatersprache

Deutsch: perfekt

Französisch: gute Kenntnisse

Spanisch: Grundkenntnisse

Essen, den 10.10.2017

Seema Karakaya