

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Der Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit bei Patienten mit  
Fontan-Zirkulation***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Annabell Verena Braun

aus

Stuttgart

2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: *Prof. Dr. Nikolaus A. Haas*  
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Jürgen Hörer  
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Simon Hohenester  
ggf. weitere Gutachter: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Frau Dr. med. Zora Meyer  
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2025

---

---

*Meiner Familie*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung:</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract:</b> .....	<b>10</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>17</b>
<i>1.1 Angeborene Herzfehler</i> .....	<i>17</i>
1.1.1 Univentrikuläre Herzen.....	17
<i>1.2 Die Fontan-Zirkulation</i> .....	<i>17</i>
1.2.1 Die Fontan-Operation .....	18
1.2.2 Prognose und Outcome .....	20
1.2.3 Langzeitfolgen der Fontan-Zirkulation.....	21
<i>1.3 Fontan-associated Liver Disease</i> .....	<i>22</i>
1.3.1 Diagnostik der FALD .....	23
1.3.2 Transiente Elastographie.....	26
<i>1.4 Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit</i> .....	<i>28</i>
1.4.1 Alter, Geschlecht .....	28
1.4.2 Nahrungsaufnahme .....	28
1.4.3 Respiration.....	28
<i>1.5 Aktueller Forschungsstand bei Fontan-Patienten</i> .....	<i>29</i>
<i>1.6 Fragestellung</i> .....	<i>30</i>
<b>2. Material und Methodik</b> .....	<b>32</b>
<i>2.1 Studiendesign</i> .....	<i>32</i>
2.1.1 Studienpopulation und Rekrutierung der Probanden.....	32
2.1.2 Charakteristika der Probanden.....	33
<i>2.2 Ablauf der Untersuchung</i> .....	<i>33</i>
2.2.1 Übersicht der erhobenen Parameter.....	33
2.2.2 Untersuchungsablauf .....	33
2.2.3 Standardisierte Mahlzeit .....	37

2.3 Statistische Auswertung.....	37
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>
3.1 Basisdaten und Vitalparameter .....	39
3.2 Charakteristika der Fontan-Patienten .....	41
3.3 Ergebnisse der sonographischen Gefäßparameter .....	41
3.4 Ergebnisse der Leberelastographie Fontan-Patienten vs. Gesunde Vergleichsgruppe (T0).....	42
3.5 Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit.....	43
3.5.1 Gesunde Vergleichsgruppe.....	43
3.5.2 Fontan-Patienten .....	44
3.6 Effekt des Alters.....	45
3.6.1 Effekt des Alters auf die Sonographie .....	45
3.6.2 Effekt des Alters auf die Leberelastographie.....	47
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>51</b>
4.1 Hintergrund.....	51
4.2 Transiente Elastographie .....	52
4.2.1 TE als Fibrose-Diagnostik .....	52
4.2.2 Einflussfaktoren der TE .....	53
4.2.3 Anwendung der TE bei Fontan-Patienten.....	55
4.3 Unsere Ergebnisse.....	56
4.3.1 Sonographische Gefäßparameter .....	56
4.3.2 Lebersteifigkeit T0.....	57
4.3.3 Einfluss der Respiration auf die Lebersteifigkeit .....	58
4.3.4 Einfluss des Alters .....	60
4.4 Limitationen der Studie .....	63
4.5 Fazit und klinische Bedeutung, Ausblick.....	63
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>Anhang A: Publikationsliste .....</b>	<b>71</b>
<b>Anhang B: Ethikvotum .....</b>	<b>72</b>
<b>Affidavit .....</b>	<b>74</b>
<b>Übereinstimmungserklärung.....</b>	<b>75</b>

<b>Danksagung .....</b>	<b>76</b>
-------------------------	-----------

## Zusammenfassung:

### LIVER STAR

Atemabhängige Lebersteifigkeit von Jugendlichen, Erwachsenen und Fontan-Patienten

**Zielsetzungen:** Die Fontan-assoziierte Lebererkrankung und Leberfibrose ist eine bekannte Langzeitfolge bei Patienten mit Fontan-Kreislauf, die im Laufe der Zeit zu einem erhöhten Risiko für Leberzirrhose und Leberzellkarzinom führt. Seit einigen Jahren ist die Leberelastographie als nichtinvasive, sichere und praktikable Ultraschallmethode zur Bestimmung der Lebersteifigkeit und des Stadiums der Leberfibrose validiert. Gemäß den Leitlinien für diese Untersuchung wird sie in der Regel mit angehaltener Atmung durchgeführt, um die Ergebnisse zu optimieren, was bei Kindern schwierig durchzuführen sein kann. Der Einfluss der Atmung auf diese Ergebnisse bei Fontan-Patienten ist jedoch unklar. Um die Durchführung dieser Diagnostik speziell bei Kindern zu optimieren, wurde der Einfluss von Atemmanövern auf die Lebersteifigkeit bei Patienten mit Fontan-Zirkulation untersucht.

**Methoden:** In dieser prospektiven Studie wurden 25 Fontan-Patienten (Gruppe 1) und 50 gesunde Probanden (Gruppe 2, Kontrollgruppe) eingeschlossen. Die Gruppen wurden zusätzlich nach Alter in zwei Untergruppen aufgeteilt (Gruppe 1a: 10-19 Jahre und Gruppe 1b: 20-29 Jahre, Gruppe 2a: 15-20 Jahre und Gruppe 2b: 20-25 Jahre). Die Lebersteifigkeit wurde mittels Leberelastographie bei maximalem inspiratorischem und maximalem exspiratorischem Atemzug gemessen. Zusätzlich wurde der Einfluss der Nahrungsaufnahme gemessen, einmal vor der Nahrungsaufnahme (=T0, mit 6-stündigem Fasten), gefolgt von der Einnahme eines standardisierten Schokoladengetränks (500 ml) mit einer Nährstoffverteilung, die einer standardisierten Mahlzeit (600 kcal) entsprach. Nach der Einnahme der Mahlzeit wurde die Lebersteifigkeit nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten bei maximaler Ein- und Ausatmung bestimmt. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission geprüft und genehmigt.

**Ergebnisse:** Die Lebersteifigkeit unterschied sich signifikant zwischen Fontan-Patienten und unserer gesunden Kontrollgruppe ( $iLS[\text{Gruppe 1}]=12,98 \text{ kPa}$  vs.  $iLS[\text{Gruppe 2}]=3,97 \text{ kPa}$ ;  $eLS[\text{Gruppe 1}]=15,01 \text{ kPa}$  vs.  $eLS[\text{Gruppe 2}]=4,48 \text{ kPa}$ ). In der Fontan-Gruppe (Gruppe 1) gab es zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Atemphasen. Bei den gesunden Probanden (Gruppe 2) unterschieden sich die Atemphasen signifikant ( $iLS=3,97 \text{ kPa}$  vs.  $eLS=4,48 \text{ kPa}$ ,  $p=0,045$ , Differenz 12,85%).

**Fazit:** Wir konnten zeigen, dass Atemmanöver während der Untersuchung nur einen minimalen Einfluss auf die Ergebnisse der Leberelastographie bei Patienten mit normalem Kreislauf und keinen Einfluss bei Patienten mit Fontan-Kreislauf haben. Folglich ist die Leberelastographie bei Fontan-Patienten unabhängig von Atemanstrengungen zuverlässig und kann daher auch bei jüngeren Patienten, die möglicherweise nicht in der Lage sind, Atemanstrengungen zu befolgen, ohne Beeinträchtigung der Ergebnisse durchgeführt werden.

**Abstract:****LIVER STAR****Liver Stiffness of Teens, Adults and Fontan-Patients, affected by Respiration**

**Objectives:** Fontan-associated liver disease and fibrosis is a well-known long-term consequence in patients with Fontan-circulation which carries an increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma over time. For several years, liver elastography has been validated as a non-invasive, safe, and feasible ultrasound method to determine liver stiffness and the stage of liver fibrosis. Following the guidelines for this examination, it is usually performed in an inspiratory breath hold to optimize the results but may therefore be difficult to perform on children. However, the effect of respiration on these results in Fontan-patients is unclear. To optimize the performance for this diagnostic especially in children, the effects of breathing maneuvers on liver stiffness in patients with Fontan-circulation were examined.

**Methods:** In this prospective study, 25 Fontan-Patients (group 1) and 50 healthy volunteers (group 2, control group) were enrolled. The groups were additionally divided into two subgroups by age (group 1a: 10-19 years and group 1b: 20-29 years, group 2a: 15-20 years and group 2b: 20-25 years). Liver stiffness was measured by liver elastography in maximal inspiratory breath hold as well as maximal expiratory breath hold. In addition, the effect of food intake was measured, and measurements were performed once before food intake (=T0, with 6 hours of fasting), followed by ingestion of a standardized chocolate drink (500ml) with nutritional distribution corresponding to a standardized meal (600kcal). Following the meal intake, liver stiffness was determined after 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes, each time in maximal inspiration and expiration hold. The study was reviewed and approved by the responsible ethics committee.

**Results:** Liver stiffness did differ significantly between Fontan-patients and our healthy control group ( $iLS[\text{group 1}]=12,98 \text{ kPa}$  vs.  $iLS[\text{group 2}]=3,97 \text{ kPa}$ ;  $eLS[\text{group 1}]=15,01 \text{ kPa}$  vs.  $eLS[\text{group 2}]=4,48 \text{ kPa}$ ). In the Fontan-group (group 1), there was no significant difference between the respiratory phases at any point of measuring. The respiratory maneuvers in the healthy subjects (group 2) did differ significantly ( $iLS=3,97 \text{ kPa}$  vs.  $eLS=4,48 \text{ kPa}$ ,  $p=0,045$ , Differenz 12,85%).

**Conclusion:** We were able to demonstrate that the breathing maneuvers during the examination had only minimal impact on the results of liver elastography in patients with

normal circulation and no effect in patients with Fontan-circulation. Consequently, liver elastography is reliable independently of breathing maneuvers in Fontan-patients and therefore can also be performed on younger patients who might not be able to follow breathing commands, without the results being impaired.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Norwood-Operation, a: klassische Norwood mit Blalock-Taussig-Shunt, b: Norwood mit Sano-Modifikation ( <i>Quelle: Haas, 2011 [17]</i> ) .....	19
<b>Abbildung 2:</b> PCPC bei HLHS ( <i>Quelle: Haas, 2011 [17]</i> ) .....	19
<b>Abbildung 3:</b> TCPC, Fontan-Komplettierung, a: intrakardialer Tunnel, b: extrakardiales Konduit ( <i>Quelle: Haas, 2011 [17]</i> ) .....	20
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung der Flußraten den Gefäßen bei TCPC in Inspiration und Exspiration ( <i>Quelle: van der Woude, 2021 [53]</i> ) .....	29
<b>Abbildung 5:</b> TCPC, Fontan-Komplettierung, a: intrakardialer Tunnel, b: extrakardiales Konduit .....	34
<b>Abbildung 6:</b> Aufnahme einer TE-Untersuchung .....	35
<b>Abbildung 7:</b> Aufnahme einer TE-Untersuchung .....	36
<b>Abbildung 8:</b> Ultraschallbild einer TE-Untersuchung .....	36
<b>Abbildung 9:</b> Lebersteifigkeit von Gruppe 1 und Gruppe 2 in kPa zu jedem Zeitpunkt in Inspiration und Exspiration (Zeitpunkte: 1=T0, 2=T15, 3=T30, 4=T45, 5=T60, 6=T90, 7=T120, 8=T150, 9=T180) .....	43
<b>Abbildung 10:</b> Regressionsmodell zur Analyse der Korrelation zwischen Durchmesser der V. cava inferior und Alter bei Fontan-Patienten .....	46
<b>Abbildung 11:</b> Regressionsmodell zur Analyse der Korrelation zwischen Durchmesser der V. cava inferior und Körpergröße bei Fontan-Patienten .....	47
<b>Abbildung 12:</b> Regressionsmodell zur Analyse der Korrelation zwischen Durchmesser der V. cava inferior und Gewicht bei Fontan-Patienten .....	47
<b>Abbildung 13:</b> Lebersteifigkeit zum Zeitpunkt T0 der Untergruppen (1a, 1b, 2a und 2b) .....	49
<b>Abbildung 14:</b> Regressionsmodell der Analyse zur Korrelation von Lebersteifigkeit und vergangener Zeit seit Fontan-Operation .....	49
<b>Abbildung 15:</b> Regressionsmodell der Analyse zur Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und Alter bei Gruppe 1 .....	50
<b>Abbildung 16:</b> Regressionsmodell der Analyse zur Korrelation von Lebersteifigkeit und Alter bei Gruppe 2 .....	50

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Altersklassen der Probandengruppen.....	32
<b>Tabelle 2:</b> Nährstoffverteilung der Literaturwerte und des Getränks .....	37
<b>Tabelle 3:</b> Nährstoffverteilung der Literaturwerte und des Getränks mit MCT-Öl.....	37
<b>Tabelle 4:</b> Geschlechterverteilung der Gruppen .....	39
<b>Tabelle 5:</b> Deskriptive Statistik der Hauptgruppen; * Das Alter ist aufgrund der bimodalen Werteverteilung mit Median und IQR beschrieben .....	39
<b>Tabelle 6:</b> Deskriptive Statistik der Untergruppen; * Das Alter ist aufgrund der bimodalen Werteverteilung mit Median und IQR beschrieben .....	40
<b>Tabelle 7:</b> Zeit seit Fontan-Operation .....	41
<b>Tabelle 8:</b> Häufigkeiten der Diagnosen in der Fontan-Gruppe.....	41
<b>Tabelle 9:</b> Deskriptive Statistik der Gefäßparameter der Hauptgruppen.....	42
<b>Tabelle 10:</b> Lebersteifigkeit Gruppe 1 vs. Gruppe 2 zum Zeitpunkt T0.....	42
<b>Tabelle 11:</b> Lebersteifigkeit in kPa Inspiration vs. Exspiration für Gruppe 1 und 2 zum Zeitpunkt T0.....	44
<b>Tabelle 12:</b> Lebersteifigkeit Inspiration vs. Exspiration in Gruppe 2.....	44
<b>Tabelle 13:</b> Lebersteifigkeit Inspiration vs. Exspiration in Gruppe 1.....	44
<b>Tabelle 14:</b> Gefäßparameter der Untergruppen .....	45
<b>Tabelle 15:</b> Determinationskoeffizienten ( $R^2$ nach Cohen) der Gefäßparameter in Gruppe 1.....	46
<b>Tabelle 16:</b> Determinationskoeffizienten ( $R^2$ nach Cohen) der Gefäßparameter in Gruppe 2.....	46
<b>Tabelle 17:</b> Lebersteifigkeiten der Untergruppen in kPa zum Zeitpunkt T0 in Inspiration und Exspiration.....	48
<b>Tabelle 18:</b> Determinationskoeffizienten ( $R^2$ nach Cohen) .....	48

## Abkürzungsverzeichnis

AFH	Angeborene Herzfehler
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index
ARFI	Acustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BCPC	Bidirectional Cavopulmonary Connection
Ca.	circa
cm	Zentimeter
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
CT	Computertomografie
DE	Dynamische Elastographie
dia	diastolisch
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
eLS	exspiratorische Lebersteifigkeit
FALD	Fontan-associated Liver Disease
FIB4	Fibrosis-4 Score
g	Gramm
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HRHS	Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom
Hz	Hertz

HZV	Herzzeitvolumen
iLS	inspiratorische Lebersteifigkeit
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
Kcal	Kilokalorien
kPa	Kilo Pascal
L-TGA	L-Transposition der großen Arterien
LSM	Liver Stiffness Measurement
ml	Milliliter
MCT	medium-chain triglycerides
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MELD-XI	Model for End-stage Liver Disease ex INR
MHz	Megahertz
MR	Magnetresonanz
MRE	Magnet Resonance Elastography
MRT	Magnetresonanztomografie
m/s	Meter pro Sekunde
PB	Plastic Bronchitis
PCPC	Partial Cavopulmonary Connection
PLE	Protein-losing Enteropathy
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Prothrombinzeit
pw	Pulsed Wave (Doppler)
SD	Standard Deviation
SE	Statische Elastographie
SMA	Superior mesenteric artery
SWE	Shear wave elastography

---

sys	systolisch
TCPC	Total Cavopulmonary Connection
TE	Transiente Elastographie
TGF- $\beta$	Transforming-Growth-Factor Beta
Tr.	Truncus
V.	Vena
VEF	ventrikuläre Ejektionsfraktion

## 1. Einleitung

### 1.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler stellen mit einer Inzidenz von 8-11 pro 1000 Geburten 28 Prozent aller angeborenen Krankheiten dar. Die häufigsten Herzfehler sind dabei Ventrikelseptumdefekte mit 48,9 Prozent und Vorhofseptumdefekte mit 17 Prozent. Univentrikuläre Herzen machen ca. 2,8% aller angeborener Herzfehler aus [1, 2].

Durch die Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Versorgungsmöglichkeiten konnte ein Abfall der Letalität von angeborenen Herzfehlern in den letzten zwanzig Jahren um 50-70 Prozent beobachtet werden. Heutzutage liegt die Mortalitätsrate bei ca. 0,7 Prozent und ca. 96 Prozent der Kinder erreichen das 16. Lebensjahr [3, 4].

#### 1.1.1 Univentrikuläre Herzen

Zu den univentrikulären Herzen werden eine Gruppe angeborener Herzfehler gezählt, bei welchen anatomisch oder funktionell nur ein arbeitender Ventrikel statt der physiologisch zwei funktionsfähigen Kammern vorhanden ist. Dazu zählen der Double Inlet Left Ventricle (DILV), die Trikuspidalatresie, beziehungsweise Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom (HRHS) sowie das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) [5]. Dabei kommt es bei fehlender Trennung durch den einzigen singulären Ventrikel zu einer Vermischung von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut [6]. Dies resultiert je nach AFH in ausgeprägten Zyanosen, Hypoxämie, Herzinsuffizienz und Hepatomegalie [7]. Das Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli, der pränatalen Verbindung zwischen Pulmonalarterien und Aorta, ist somit nach der Geburt unerlässlich, um eine Durchblutung der Lunge und des Körpers sicherzustellen bis eine operative Versorgung bei einigen Herzfehlern erfolgen kann [5].

### 1.2 Die Fontan-Zirkulation

Die Fontan-Zirkulation entsteht nach der Fontan-Komplettierung durch drei OP-Schritte und erreicht die vollständige Trennung von pulmonalem und systemischem Kreislauf. Dieses Prinzip basiert auf der Annahme, dass die Lunge ohne subpulmonale Pumpkammer, allein durch die Druckdifferenz zwischen zentralvenösem System und linksatrialem

Druck passiv durchblutet werden kann. Bei der optimalen Fontan-Zirkulation bestehen idealerweise keine pulmonalen Obstruktionen, sodass der Gefäßwiderstand möglichst gering ist und eine gute systolische sowie diastolische Ventrikelfunktion, um eine gute Auswurfleistung des Herzens zu garantieren [8].

Durch das Nichtvorhandensein eines subpulmonalen Ventrikels kommt es jedoch zu einem Angleichen der Drücke im pulmonalen und zentralvenösen System, was in einem ein Anstieg des Zentralvenösen Drucks (ZVD) auf den pulmonalarteriellen Druck von ca. 10-18 mmHg führt, was einem bis zum Dreifachen des Normwertes entspricht [9]. Di-Paola et al. untersuchten 2017 den zentralvenösen Druck bei Fontan-Patienten und konnten in allen untersuchten Patienten einen signifikanten und dauerhaften Anstieg des ZVDs bereits 2-3 Tage nach Fontan-Komplettierung nachweisen [10]. Da der pulmonale Kreislauf zwischen venösem System und dem systemischen Ventrikel geschaltet ist, kommt es bei der passiven Durchblutung der Lunge und der chronischen Erhöhung des ZVDs ebenfalls zu einem verminderten kardialen Fluss, was sich als ein chronisch verminderter Auswurf des Herzens präsentiert (Low Output) [11, 12].

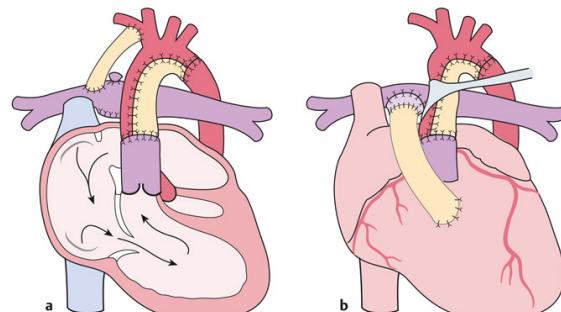
### 1.2.1 Die Fontan-Operation

Die nach François M. Fontan benannte Operation zur Therapie von Trikuspidalatresien konnte erstmals erfolgreich im den frühen 1970er Jahren durchgeführt werden [13]. Dabei war das Ziel der Operation, langfristig den pulmonalen und systemischen Kreislauf voneinander zu trennen, um eine Vermischung von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zu verhindern. Damit stellt die Fontan-Operation keine Korrektur anatomischer Verhältnisse, sondern eine palliative Intervention dar [14].

Seit Einführung dieses Verfahrens wurden verschiedene Modifikationen vorgenommen und das Anwendungsbereich auf Patienten mit anderen angeborenen Herzfehlern, die ebenfalls zu einem univentrikulären Herzen führen, erweitert [9]. Heutzutage stellt die Fontan-Operation die einzige operative Therapiemöglichkeit für Patienten mit univentrikulären Herzen dar. Dabei werden in drei separaten operativen Eingriffen der Lungen- und Körperkreislauf langfristig voneinander getrennt [15].

Die erste chirurgische Intervention, die sogenannte Norwood-Operation, erfolgt nach der Geburt innerhalb der ersten Lebenswoche und hat Ziel, einen freien und konstanten Zu- und Abfluss zum Herzen zu erschaffen und die Durchblutung der Lunge zu regulieren.

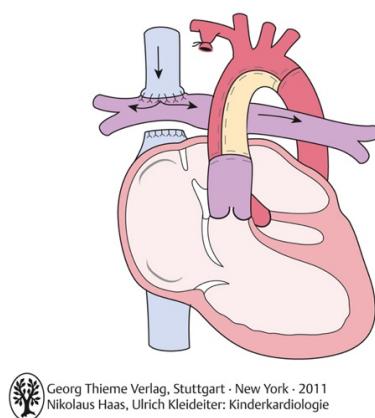
Dabei gibt es zwei Verfahren: die klassische Norwood-Operation mit Blalock-Taussig-Shunt oder die Norwood-Operation mit Sano-Shunt [16].



 Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York · 2011  
Nikolaus Haas, Ulrich Kleideiter: Kinderkardiologie

**Abbildung 1:** Norwood-Operation, a: klassische Norwood mit Blalock-Taussig-Shunt, b: Norwood mit Sano-Modifikation (*Quelle: Haas, 2011 [17]*)

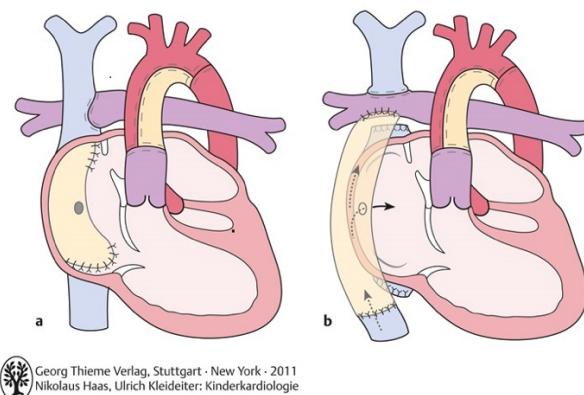
Im zweiten Schritt im Alter von vier bis sechs Monaten wird die Trennung von Lungen- und Körperkreislauf durch Anlegen einer oberen cavopulmonale Anastomose (PCPC: Partial Cavopulmonary Connection) eingeleitet, was gleichzeitig die Volumenbelastung des Herzens vermindert. Dabei kann entweder nach der bidirektionalen Glenn-Operation oder der Hemifontan-OP verfahren werden. Während bei der Glenn-Operation die PCPC durch eine End-zu-Seit-Anastomose der oberen Hohlvene an die Pulmonalarterie erfolgt, wird bei der Hemifontan-Operation mit erhaltener Mündung in den rechten Vorhof an die Pulmonalarterie anastomosiert und der Zufluss zum rechten Vorhof mittels Patch verschlossen [5].



 Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York · 2011  
Nikolaus Haas, Ulrich Kleideiter: Kinderkardiologie

**Abbildung 2:** PCPC bei HLHS durch Anschluss der Pulmonalarterie an die Vena cava superior (*Quelle: Haas, 2011 [17]*)

Zur Fontan-Komplettierung wird der dritte Operationsschritt im Alter von 18 bis maximal 36 Monaten oder ab ca. 10-12 kg Körpergewicht durchgeführt. Dabei werden Lungen- und Körperkreislauf endgültig voneinander getrennt (TCPC: Total Cavopulmonary Connection), was zu einer Aufhebung der Zyanose führt. Es stehen drei Modifikationen der ursprünglichen Fontan-Operation: ein extrakardiales Konduit, ein intraatrialer lateraler Tunnel oder ein extrakardialer Tunnel [5]. Das Ergebnis der Fontan-Komplettierung ist die Fontan-Zirkulation, bei welcher der singuläre Ventrikel als Pumpe für den Körperkreislauf fungiert, sodass die Lunge passiv durch die Druckdifferenz zwischen zentralvenösem System und linksatrialem Druck durchblutet wird [8].



**Abbildung 3:** TCPC, Fontan-Komplettierung mit zwei vollständig getrennten Kreisläufen, a: intrakardialer Tunnel im rechten Vorhof, b: extrakardiales Konduit  
(Quelle: Haas, 2011 [17])

### 1.2.2 Prognose und Outcome

Seit Einführung der Fontan-Operation und deren Modifikationen konnte eine sinkende Frühmortalität sowie eine Steigerung des langfristigen Überlebens bei Patienten mit univentrikulären Herzen beobachtet werden. In der Literatur wird eine 30-Jahres-Überlebensrate von 85 bis 90 Prozent und eine verminderte Krankenhaus-Sterblichkeitsrate nach von 1-2 Prozent beschrieben [16, 18, 19]. Schätzungsweise 70.000 Fontan-Patienten leben heute weltweit, 40 Prozent davon sind älter als 18 Jahre [11].

Mit steigender Überlebenserwartung werden bei den Fontan-Patienten ebenfalls die langfristigen Komplikationen einer Fontan-Zirkulation beobachtet (siehe Kapitel 1.2.3). Kommt es zu einem Versagen dieser Fontan-Zirkulation, dem sogenannten Failing-Fontan, steht als Ultima Ratio die Herztransplantation zur Verfügung [5, 19]. Die Rate

für Herztransplantationen innerhalb der ersten 20 Jahre nach Fontan-Komplettierung beträgt ca. 4-7 Prozent [16, 20].

### 1.2.3 Langzeitfolgen der Fontan-Zirkulation

Trotz verbesserter Überlebenschancen für Fontan-Patienten bringt die Fontan-Zirkulation durch die veränderte Hämodynamik mehrere Komplikationen mit sich. Treibende Kräfte dafür sind das verminderte Herzzeitvolumen (HZV) bei gleichzeitig chronisch erhöhtem ZVD, was zu einer reduzierten metabolischen Versorgung des Körpers und dessen Organe, sowie einer verminderten Drainage des venösen und lymphatischen Systems führt [6, 8, 21]. Zu einem gewissen Grad ist dies selbst bei optimaler Fontan-Physiologie gegeben, da das Herzzeitvolumen im Vergleich zu Gleichaltrigen bei Fontan-Patienten oftmals nur ca. 70-80% beträgt und die Sauerstoffsättigung in den meisten Fällen zwischen 90-95 Prozent liegt [11, 22].

Allgemein haben Fontan-Patienten durch die anatomischen Verhältnisse eines univentrikulären Herzens ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien. Dabei gelten die Anzahl und die Art der operativen Eingriffe ebenfalls als risikobegünstigend. De Lange et al. beschrieben ein Vorkommen von Arrhythmien bei Fontan-Patienten von ca. 40 Prozent, davon meist Sinusknoten-Dysfunktionen und atriale Tachyarrhythmien [23]. Ebenfalls wurde ein erhöhtes Risiko von thromboembolischen Ereignissen bei Fontan-Patienten im Verlauf beobachtet, so berichteten Wan et al. von einem Auftreten von Thromboembolien bei ca. 33 Prozent der Fontan-Patienten [24].

Langfristig können die hämodynamischen Verhältnisse der Fontan-Zirkulation auch durch ventrikuläre Dysfunktionen zu weiteren Komplikationen führen. Der Begriff „Failing-Fontan“ beschreibt dabei ein Versagen der Fontan-Zirkulation. In der Literatur wird dieser Begriff meist für ein Kreislaufversagen mit schwerwiegenden Komplikationen verschiedener Organsysteme verwendet:

In fast allen Fällen kommt es zu einer Leberfunktionsstörung, bedingt durch den chronisch erhöhten ZVD. Die sogenannte Fontan-associated Liver Disease (FALD) beschreibt dabei fibrotische Veränderungen, welche schon bei jungen Patienten in der Leber nachgewiesen werden können. Im Verlauf kann sich bei Progress dieses Umbaus eine Leberzirrhose entwickeln, außerdem wurde bei Patienten mit FALD ein erhöhtes Risiko für Hepatozelluläre Karzinome (HCC) beschrieben [21, 22].

Ebenso sind die Nieren betroffen, bei denen es durch eine verminderte Glomeruläre Filtrationsrate oftmals zu einer chronischen Niereninsuffizienz kommen kann. Muraoka et al. beschrieben bei 30 Prozent der Fontan-Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Proteinurie und GFR-Minderung [25].

Seltene, aber sehr schwerwiegende Komplikationen stellen die Eiweißverlustenteropathie (Protein-losing Enteropathy, PLE) sowie die plastische Bronchitis (Plastic Bronchitis, PB) dar. Die genauen Pathomechanismen der Entstehung sind dabei nicht ganz geklärt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es durch die veränderten Druckverhältnisse im Körperkreislauf zu einem verminderten Abfluss der Lymphflüssigkeit aus dem Ductus thoracicus kommt und sich die Lymphe entlang des Druckgradienten auf Gebiete mit niedrigerem Druck wie z.B. das respiratorische System oder den Darm verteilt. Bei einem zusätzlichen chronischen verminderten kardialen Auswurf kommt es ebenfalls zu einer Minderperfusion der Schleimhäute, was eine chronische Inflammation begünstigen kann [11, 26]. Bei der PLE, welche bei ca. 3-18 Prozent der Fontan-Patienten auftritt, kommt durch die Hypoproteinämie zu Ödemen, Aszites bis hin zu Elektrolytentgleisungen [26]. Die PLE geht mit einer schlechten Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 50 Prozent einher [5, 22]. Bei der plastischen Bronchitis, welche ca. 5-15 Prozent der Fontan-Patienten betrifft, kommt es zu eingedickten Sekreten in den Bronchiolen und Bronchien, welche zu einer lebensbedrohlichen Atemwegsobstruktion führen können [8, 11]. Die PB geht mit einer medianen Transplantat-freien Überlebenszeit von 8,3 Jahren einher [27].

### 1.3 Fontan-associated Liver Disease

Die FALD, „Fontan-associated Liver Disease“, ist eine bekannte häufige Folge der veränderten Hämodynamik des Fontan-Kreislaufs. Durch die cavopulmonale Verbindung und den damit passiven Blutfluss durch die Lunge steigt der ZVD chronisch an, wodurch sich das Blut in die Leber zurückstaut und den intrahepatischen Druck erhöht. Daraus resultiert eine sinusoidale Dilatation und zeitgleich eine Hyperfiltration des Blutes, wodurch sich kleine Ödeme im Zentrum der Lebersinusoiden zwischen den Endothelzellen und Hepatozyten (dem Disse-Raum) bilden. Dies verhindert die Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen und begünstigt die hepatzelluläre Nekrose. Durch das gleichzeitig chronisch verminderte Herzzeitvolumen kommt es zu einer Hypoxie der Hepatozyten, sodass

diese Areale vermehrt zur Nekrosierung neigen und Zellmediatoren wie den Transforming-Growth-Factor Beta (TGF- $\beta$ ) ausschütten. Weitere Mediatoren der Endothelzellen aktivieren außerdem die Sternzellen (auch genannt Ito-Zellen) im Disse-Raum, welche daraufhin intralobuläres Bindegewebe produzieren, das sich von perisinusoidal ausgehend verbreitet. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Prozess unmittelbar nach der Komplettierung des Fontan-Kreislaufes beginnt [21, 28, 29].

Munsterman et al. und Rathgeber et al. konnten jeweils in 100 Prozent der untersuchten Fontan-Patienten fibrosierte Lebersinusoide in den Biopsien nachweisen. Dabei handelt es sich meistens um fokale noduläre Hyperplasien, welche jedoch mit einem erhöhten Entartungsrisiko und damit erhöhtem Risiko für Hepatozelluläre Karzinome einhergehen [30, 31]. Die Inzidenz der HCCs bei Leberzirrhosen bei Fontan-Patienten beläuft sich dabei auf ca. 1,5 bis 5 Prozent pro Jahr [29, 32]. Eine weitere Komplikation der FALD sind durch die portale Hypertension entstehende Kollateralbildungen, insbesondere gastroösophageale Varizen, wobei Häufigkeiten zwischen 2 und 50 Prozent beschrieben werden [21, 30]. Außerdem entwickeln viele Patienten mit fortgeschrittener FALD eine Ascites als Zeichen der Leberinsuffizienz [21].

In verschiedenen Studien wurde die die FALD bereits untersucht. Dabei fand sich, dass fast alle der untersuchten Patienten histologische oder laborchemische Zeichen einer Fibrosierung zeigten, die jedoch nicht immer klinisch apparent waren [30, 33]. Da der Prozess der Fibrosierung aber bereits im Kindesalter beginnt, ist der allgemeine Konsens, dass das Screening der Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten ein essenzieller Bestandteil der Nachuntersuchungen ist. Aktuell gibt es jedoch keine genauen Leitlinien zur Durchführung dieses Screenings [30].

### 1.3.1 Diagnostik der FALD

#### 1.3.1.1 Goldstandard Biopsie

Der aktuelle Goldstandard zur Beurteilung und zum adäquaten Staging einer Leberfibrose ist die Biopsie. Die Biopsie wird Sonographie-gesteuert entweder perkutan oder transjugular durchgeführt, wobei kleine Proben aus der Leber für die histologische Untersuchung entnommen werden. Dabei kann der genaue Grad der Fibrosierung anhand von Scoring von vier verschiedenen Merkmalen bestimmt werden [30].

1. Sinusoidale Fibrosierung 0 – 4 Punkte
2. Sinusoidale Dilatation 0 – 3 Punkte

- |                         |              |
|-------------------------|--------------|
| 3. Portale Fibrosierung | 0 – 4 Punkte |
| 4. Portale Inflammation | 0 – 3 Punkte |

Eine milde Fibrosierung wird dabei mit für jedes Merkmal mit einem Score von 0-1/3 oder 0-1/4 angeben, eine moderate Fibrosierung mit einem Score von 2/3 oder 2/4 und eine schwere Fibrose mit 3/3, 3/4 oder 4/4. Da es sich jedoch um eine invasive Diagnostik handelt, können Komplikationen wie Schmerzen oder Blutungen auftreten [30-32].

In einer Studie untersuchten Rathgeber et al. die Lebersteifigkeit bei Patienten mit FALD und fanden in 100 Prozent der Patienten milde bis moderate sinusoidale Fibrosierungen. 94 Prozent der untersuchten Patienten zeigten milde bis moderate sinusoidale Dilatation und bei 76 Prozent ließen milde bis moderate portale Fibrosierungen und Inflammationen nachweisen [31]. Vergleichbare Werte wurden auch in anderen Studien erzielt [21].

### 1.3.1.2 Bildgebende Diagnostik

In der Abdomen-Sonographie kann die Größe und Parenchymbeschaffenheit, wie beispielsweise Homogenität des Gewebes oder noduläre Veränderungen der Leber beurteilt werden, sowie mittels pw-Doppler die Blutflüsse in den Lebergefäßen ermittelt werden. Insbesondere der Portalvenenfluss spielt dabei eine wichtige Rolle, da eine portale Hypertension oder pathologische Flusseigenschaften der hepatischen Gefäße direkt mit einer erhöhten Lebersteifigkeit korreliert [21, 32]. Bae et al. fanden in einer Studie bei 67 Prozent der untersuchten Fontan-Patienten heterogene Parenchymoberflächen und bei 36 Prozent oberflächliche noduläre Veränderungen. Fokale Veränderungen ließen sich bei 35 Prozent der Patienten nachweisen sowie Zeichen der portalen Hypertension als Splenomegalie bei 36 Prozent [34].

Auch die Computertomografie oder die Magnetresonanztomografie bieten sich zur Beurteilung der Leber an, insbesondere noduläre Veränderungen können dabei in der portalen Phase gezielt diagnostiziert und charakterisiert werden [21, 32].

Zur Untersuchung der Lebersteifigkeit stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl. Dabei gibt es sonographische Verfahren, wie die statische, kompressionsbasierte Elastographie (SE) sowie die dynamischen Elastographien (DE), zu welchen die Transiente Elastographie (TE), Shear-Wave-Elastographie (SWE) und Acoustic Radiation Force Impulse-Elastographie (ARFI) gezählt werden. In erwachsenen Patienten mit Leberfibrose und Leberzirrhose verschiedener Ätiologien konnten die dynamischen Verfahren validiert

werden [35-37]. Alternativ kann die Lebersteifigkeit auch mittels magnetresonanz-gesteuerte Elastographie (MRE) gemessen werden [32]. Poterucha et al. konnten für die Magnetresonanz-Elastographie (MRE) eine Korrelation zwischen der gemessenen Lebersteifigkeit und den histopathologischen Ergebnissen der Leberbiopsien sowie laborchemischen Scores (APRI, MELD) nachweisen [38].

Insgesamt können die bildgebenden Diagnostiken Informationen zu parenchymalen und nodulären Veränderungen in der Leber geben, reichen jedoch nicht zur Bestimmung eines differenzierten Grads der Fibrose aus [9].

### 1.3.1.3 Laborchemische Diagnostik

Anhand von verschiedenen laborchemischen Tests kann eine Leberfibrose oder Leberzirrhose charakterisiert werden, dabei werden durch bestimmte Parameter die Funktions- und Syntheseleistung der Leber bewertet. Um eine Leberfunktionsstörung zu untersuchen, können die Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (AP), gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) und das totale Bilirubin bestimmt werden. Zu den Lebersyntheseparameter gehören die Cholinesterase, die Thrombozyten, Albumin und verschiedene Gerinnungsfaktoren, welche mittels International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PTZ) gemessen werden können [30].

Zusätzlich gibt es zur laborchemischen Beurteilung einer Leberzirrhose multiple Scores, welche an verschiedenen chronischen Lebererkrankungen validiert wurden. Dazu gehören der AST/ALT-Quotient, der Fibrosis-4-Score (FIB4), der Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI), der Forns Index sowie der MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) oder MELD-XI (ohne INR, zur Beurteilung der Fibrose bei antikoagulierten Patienten) [39]. Diese Scores wurden jedoch in Fontan-Patienten noch nicht ausreichend validiert.

Oftmals liegen die meisten laborchemischen Leberparameter bei Patienten mit FALD jedoch im Normbereich. Meist zeigen die Parameter nur eine milde Hyperbilirubinämie sowie eine Erhöhung der  $\gamma$ -GT (bei ca. 61 bis 75 Prozent). Zusätzlich kann es zu einer Veränderung des APRI kommen und einer Verlängerung von INR und PTT [29]. Baek et al. untersuchten die laborchemischen Parameter bei Fontan-Patienten mit hepatischen Komplikationen (FALD) und fanden eine Hyperbilirubinämie bei 20,9 Prozent und eine

Thrombozytopenie bei 7,2 Prozent [40]. Diese Veränderungen zeigt jedoch keine Korrelation mit dem Grad der Fibrosierung auf, weshalb eine reine laborchemische Untersuchung nicht als Screening der Leberfibrose ausreicht [31-33].

Erst in fortgeschrittenen Stadien der Leberfibrose und der portalen Hypertension kommt es zu signifikant messbaren laborchemischen Veränderungen. Emamallee et al. konnten bei Patienten mit FALD in einem fortgeschrittenen Fibrose-/Zirrhose-Stadium signifikante Veränderungen in den laborchemischen Parametern nachweisen. So hatten Patienten mit einem Fibrosegrad 3-4 signifikant verminderte Thrombozyten, außerdem waren MELD-XI, APRI sowie der FIB4-Score war signifikant erhöht [41]. Im Falle eines HCCs kann außerdem das alpha-Fetoprotein nachgewiesen werden [29].

### 1.3.2 Transiente Elastographie

Als non-invasive Methode eignet sich die transiente Elastographie (TE, FibroScan®, Echosens, Paris, France) zur Messung der Leberelastizität. Hierbei wird mittels Ultraschalls die Festigkeit des Gewebes gemessen, was positiv mit dem Ausmaß der Fibrose korreliert [31, 42].

#### 1.3.2.1 Das Prinzip der TE

Die transiente Elastographie wird mit einem 5-MHz-Ultraschallgerät durchgeführt. Dabei werden durch Vibrationen Transversalwellen (sogenannte shear waves) mit geringer Frequenz (ca. 50 Hz) und hoher Amplitude erzeugt, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit direkt mit der Gewebestefigkeits korreliert. Ist das Gewebe fester und steifer, wie es bei einer Leberfibrose oder Leberzirrhose der Fall ist, nimmt die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellen zu [21]. Die Geschwindigkeit wird durch den 1D-Ultraschall in Meter pro Sekunde (m/s) ermittelt und kann über das Elastizitätsmodulus nach Young in Kilopascal (kPa) umgerechnet werden ( $E = 3p V^2$ ; p: Dichte des Gewebes, V: Ausbreitungsgeschwindigkeit) [42]. Die Leberelastizität kann Werte zwischen 2,5 und 75 kPa annehmen [35, 43]. Generell werden dabei Werte von über 7 kPa einer Leberfibrose zugeordnet und Werte über 11-14 kPa einer Leberzirrhose [44].

#### 1.3.2.2 Durchführung und Auswertung der TE

Die Leberelastographie wird am in Rückenlage liegenden Patienten durchgeführt, zur besseren Zugänglichkeit kann der rechte Arm in maximale Abduktion gebracht werden. Der Patient soll vor der Untersuchung nüchtern bleiben, um eventuelle Verfälschungen

der Leberelastizität durch einen postprandial gesteigerten Blutfluss zu vermeiden [36]. Die Ultraschallsonde wird nach Auftragen von Ultraschallgel im rechten oberen Quadranten des Abdomens zwischen den Rippen aufgelegt. Mithilfe des Ultraschallgeräts wird die korrekte Lage überprüft, dabei soll unter der Sonde ein ca. sechs Zentimeter großer Teil der Leber, möglichst frei von großen Gefäßen, liegen. Die Messung beginnt mit Betätigen des Auslösers in neutraler Atemstellung des Patienten, da eine Verfälschung der Lebersteifigkeit durch unterschiedliche Druckverhältnisse vermieden werden soll [36]. Die Software FibroScan® bestimmt nun, ob die Messung als gültig gewertet werden kann. Bei fehlender Qualität der Messung, durch beispielsweise nicht ausreichende Ausbreitung der Transversalwellen, ist dies nicht der Fall und es wird kein Wert der Lebersteifigkeit angegeben. Bei gültigen Messungen errechnet die Software den Wert der Lebersteifigkeit in Kilopascal (kPa), welcher als Median der Einzelmessungen angegeben wird. Zur Beurteilung einer erfolgreichen Messung müssen drei Kriterien erfüllt sein: es müssen mindestens zehn gültige Messungen erfolgt sein; die Erfolgsrate der Messversuche muss bei mindestens 60 Prozent liegen; und der Interquartilenbereich darf maximal 30 Prozent der gemessenen medianen Lebersteifigkeit betragen [45].

Die Transiente Elastographie wird als non-invasive, und damit schmerzfreie, komplikationslose Diagnostik wegen der kurzen Untersuchungsdauer (unter fünf Minuten) und der ubiquitären Einsetzbarkeit als sehr patientenfreundlich gewertet [45].

#### 1.3.2.3 Grenzen der TE

Obwohl der Goldstandard für die Untersuchung des Grades der Leberfibrose oder -zirrhose weiterhin die Biopsie bleibt, hat sich die Transiente Leberelastographie als zuverlässige Diagnostik zum Monitoring einer Leberfibrose entwickelt [46]. Bei erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen konnte dieses Verfahren bereits ausreichen korrelierend zu den Fibrose-/Zirrhosegraden validiert werden [36]. Auch bei Kindern mit chronischen Lebererkrankungen konnte eine Korrelation zwischen TE-Ergebnissen zu den histologischen und laborchemischen Parametern gefunden werden [43]. Rathgeber et al. untersuchten die Vergleichbarkeit der Befunde der transienten Elastographie bei Fontan-Patienten mit den histologischen Ergebnissen der Biopsien und konnten dabei keine Korrelation feststellen. Somit eignet sich die transiente Elastographie nicht zur exakten Darstellung des Grads der Fibrosierung zu einem einzelnen Zeitpunkt, sondern zur Verlaufskontrolle der Leberelastizität [31].

## 1.4 Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit

### 1.4.1 Alter, Geschlecht

Der Einfluss von Alter auf die Lebersteifigkeit wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte eine positive Korrelation gefunden werden [47, 48]. Tokohura et al. untersuchten die Lebersteifigkeit bei gesunden Kindern in verschiedenen Altersklassen (1-5 Jahre, 6-11 Jahre und 12-18 Jahre) und konnten eine Zunahme der Lebersteifigkeit mit steigendem Alter feststellen (3,4 kPa bei 1-5 Jahren, 3,8 kPa bei 6-11 Jahren, 4,1 kPa bei 12-18 Jahren). Dabei zeigten sich die Unterschiede jedoch sehr gering und weisen klinisch keine Relevanz auf [49].

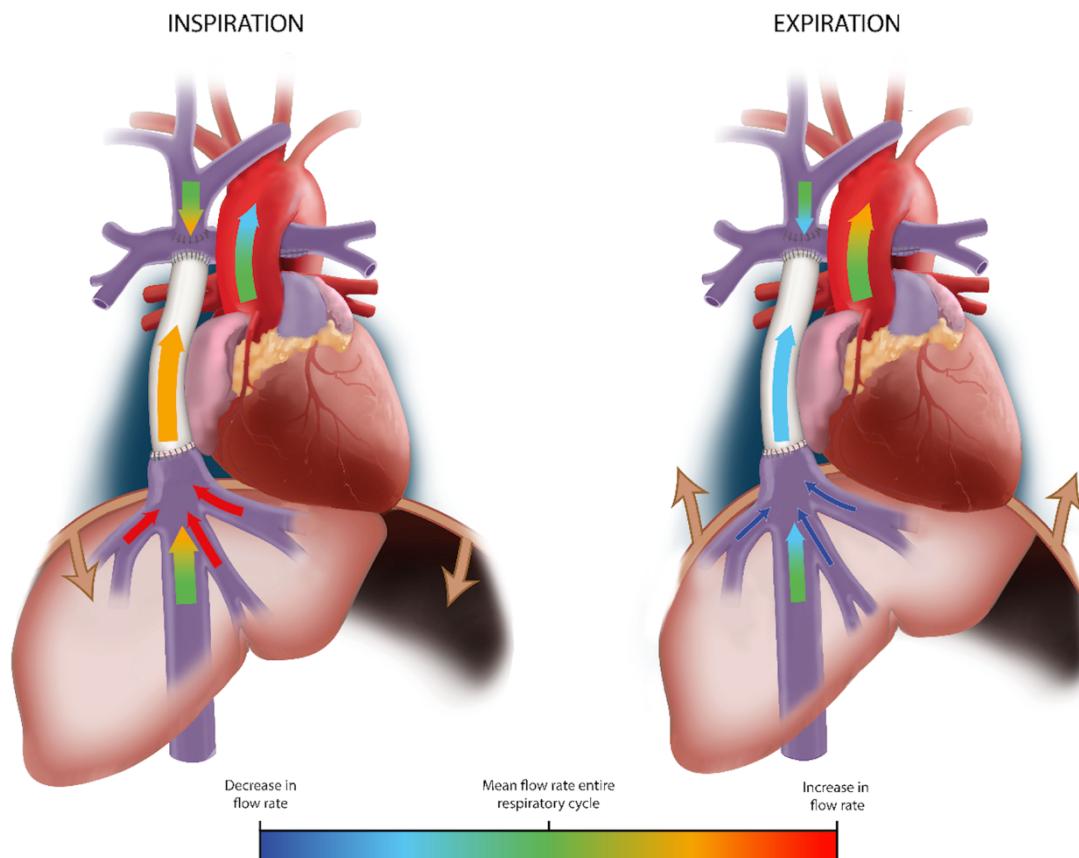
### 1.4.2 Nahrungsaufnahme

Welchen Einfluss Nahrungsaufnahme auf die Lebersteifigkeit hat, wurde bereits in vielen Studien an erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen untersucht. In unterschiedlichen Studien konnte dabei gezeigt werden, dass die Lebersteifigkeit nach Nahrungsaufnahme über einen gewissen Zeitraum signifikant zunahm [12, 46, 50]. So wies Silva et al. einen Anstieg der Lebersteifigkeit von vor Nahrungsaufnahme 6,1 kPa auf 6,8 kPa (11,48%) 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme nach [44]. Dies ist zurückzuführen auf den erhöhten Blutfluss zur Leber nach Nahrungsaufnahme, was in den Studien durch gleichzeitiges Messen der Blutflüsse in den Lebergefäßen bestätigt werden konnte. Bereits nach 15 Minuten konnte eine erhöhte Lebersteifigkeit gemessen werden, mit einem Peak um ca. 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme. Nach etwa 120 bis 150 Minuten hatte die Lebersteifigkeit den Ausgangswert wieder erreicht [46, 50].

### 1.4.3 Respiration

Auch zu den Auswirkungen der respiratorischen Phasen auf die Lebersteifigkeit sowohl bei gesunden Erwachsenen als auch bei Erwachsenen mit chronischen Lebererkrankungen wurden bereits Studien durchgeführt. Dabei stellten Ling. et al. fest, dass sich die Werte der Lebersteifigkeit zwischen natürlicher Inspirationshaltung ( $3,5 \pm 1,1$  kPa) und natürlicher Exspirationshaltung ( $4,3 \pm 1,3$  kPa) (Unterschied von 22,86%) unterschieden. Die Lebersteifigkeit in der End-Exspiration erbrachte signifikant höhere Werte [51]. In einer Studie untersuchten Yun et al. ebenfalls diesen Effekt, und erzielten auch in der End-Exspirationshaltung höhere Werte für die Lebersteifigkeit als in der Inspiration. Dies führten sie darauf zurück, dass in der Inspirationsphase die Blutflussgeschwindigkeit in

den Lebervenen steigt und das Blut vermehrt zurück Richtung rechtes Herz strömt, während in der Exspirationsphase der verminderte Rückfluss aus der Leber zum Herzen zu einem erhöhten intrahepatischen Blutvolumen führt, was in der Elastographie als höhere Lebersteifigkeit gemessen werden kann (siehe Abbildung 4) [52, 53].



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der Flußraten den Gefäßen bei TCPC in Inspiration und Expiration mit Zunahme des Rückflusses bei Inspiration und Abnahme des Rückflusses in Expiration (*Quelle: van der Woude, 2021 [53]*)

## 1.5 Aktueller Forschungsstand bei Fontan-Patienten

Mit der steigenden Lebenserwartung der Patienten nach Fontan-Palliation sind in den letzten Jahren vermehrt langfristige Komplikationen nachgewiesen worden (siehe Kapitel 1.2.3). Dabei muss insbesondere der FALD als Folge der chronischen ZVD-Erhöhung immer mehr Bedeutung beigemessen werden. Die zuerst in erwachsenen Fontan-Patienten entdeckten Leberfibrosen ließen schnell auf eine Entstehung bereits im Kindesalter schließen [31, 54, 55]. In frühen Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten mit Fontan-

Zirkulation konnten bereits milde Fibrosegrade histologisch bestätigt werden, die klinisch noch nicht sichtbar waren, was die Vermutung nahelegt, dass diese Prozesse der Fibrosierung bereits unmittelbar nach Fontan-Komplettierung beginnen [21, 31]. Aus diesem Grund ist das Monitoring der Leber bei Fontan-Patienten besonders wichtig. In vielen Studien wurde dafür in den letzten Jahren an der Verwendung von laborchemischen Untersuchungen, histologischen Untersuchungen mittels Biopsie und non-invasiven Bildgebungen wie CT, MRT, Abdomen-Sonographie und Leberelastographie geforscht [30, 32, 33].

Die transiente Elastographie wird dabei als wichtige non-invasive und schnell verfügbare Diagnostik zur Beobachtung und Verlaufskontrolle der Lebersteifigkeit gewertet [33, 56]. Dabei wurden die Voraussetzungen für die Untersuchung aus den Empfehlungen für Erwachsene übernommen, um mögliche Verfälschungen der Lebersteifigkeit zu vermeiden: die Patienten sollen nüchtern untersucht werden und in der gleichen Atemposition, vorzugsweise natürliche Atemstellung oder End-Inspirationshaltung [36, 52]. Diese Phänomene erhöhter Lebersteifigkeit nach Nahrungsaufnahme oder in Exspiration sind auf veränderte Perfusion, bzw. eine veränderte Blutfüllung in der Leber zurückzuführen. Da bei Patienten mit Fontan-Zirkulation aber eine dauerhafte Stauung der Leber durch die veränderte Hämodynamik mit chronisch erhöhtem ZVD vorliegt, stellt sich die Frage, ob Effekte wie Nahrungsaufnahme oder Respirationsphase eine Auswirkung auf die Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten haben. Dies wurde bisher noch nicht in Studien untersucht.

## 1.6 Fragestellung

Seit einiger Zeit wird die Leberelastographie bereits zum Monitoring der Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten verwendet und hat sich zu einer etablierten Diagnostik zur Untersuchung der Lebersteifigkeit entwickelt [31, 44]. Allerdings gibt es bisher keine Studien zu den Rahmenbedingungen der Untersuchung und den Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten. Da die Physiologie durch den Fontan-Kreislauf bei diesen Patienten jedoch so grundlegend anders ist, ist anzunehmen, dass für diese Patienten nicht die gleichen Voraussetzungen wie für Gesunde oder Erwachsene mit normaler Kreislauf-funktion herrschen.

Deshalb wurde im Rahmen der Studie LIVER-STARS („Liver Stiffness of Teens, Adults and Fontan-Patients effected by Respiration and Standardized Meal“) der Effekt einer standardisierten Mahlzeit und der Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten und einer gesunden Vergleichsgruppe untersucht.

Das Thema des Effekts der Nahrungsaufnahme auf die Lebersteifigkeit wird in einer separaten Dissertation von Herrn cand. med. Richard Mühlberg behandelt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage ob und welchen Effekt die Respiration auf die sonographisch bestimmte Lebersteifigkeit bei Patienten mit Fontan-Zirkulation hat. Zudem wird der Einfluss des Alters auf die Lebersteifigkeit untersucht.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, prospektive klinische Interventionsstudie. Sämtliche Untersuchungsmethoden sind standardisiert. Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und genehmigt (Projekt-Nr.: 21-0165).

#### 2.1.1 Studienpopulation und Rekrutierung der Probanden

Im Zeitraum Februar bis August 2021 wurde die Studie „LIVER-STARS: Liver Stiffness of Teens, Adults and Fontan-Patients effected by Respiration and Standardized Meal“ in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum der Universität München vorbereitet und nach Erhalt der Genehmigung durch die Ethikkommission durchgeführt.

Dabei wurden insgesamt 75 Probanden in zwei Gruppen untersucht. Die Fontan-Patienten (Gruppe 1, n=25) wurden aus dem Register der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin der LMU rekrutiert und im Rahmen der Nachsorge-Untersuchungen zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Die Probanden der gesunden Vergleichsgruppe (Gruppe 2, n=50) wurden aus dem Großraum München rekrutiert. Beide Gruppen wurden zur Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Lebersteifigkeit in jeweils zwei Untergruppen unterteilt (Tabelle 1).

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Nach einer detaillierten mündlichen sowie schriftlichen Aufklärung erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung der Probanden bzw. Erziehungsberechtigten. Ein Rückzug der Einverständniserklärung oder der Verwendung der Daten war zu jedem Zeitpunkt möglich.

**Tabelle 1:** Altersklassen der Probandengruppen

Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=50)
1a: 10-19 Jahre (n=13)	2a: 15-19 Jahre (n=25)
1b: 20-29 Jahre (n=12)	2b: 20-25 Jahre (n=25)

### 2.1.2 Charakteristika der Probanden

Die erste Gruppe bestand aus 25 Fontan-Patienten. Dabei wurden Patienten mit Fontan-Komplettierung und stabilem Fontan-Kreislauf im Alter zwischen 15 und 29 Jahren in die Studie eingeschlossen. Als Ausschlusskriterium galten Begleiterkrankungen, die eine gute Mitarbeit in der Studie ausschlossen.

Die zweite Gruppe bestand aus 50 gesunden Probanden im Alter zwischen 15 und 25 Jahren. Folglich galten als Ausschlusskriterien: jegliche Erkrankungen der Leber (z.B. Leberfibrose, Leberzirrhose, infektiöse Erkrankungen, Leberumore), vaskuläre Erkrankungen (erhöhter ZVD), Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (z.B. Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz), Erkrankungen des Stoffwechsels (z.B. Hyperthyreose, Störungen des Zuckerstoffwechsel), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Gallenblasenerkrankungen, Gallensteine, Gallenwegsobstruktion), Erkrankungen der Nieren, Erkrankungen des Nervensystems, psychische Erkrankungen, regelmäßiger Drogenkonsum inklusive Nikotin und Alkohol, Adipositas, Probanden mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme (Ausnahme: Kontrazeptiva) und Schwangere.

## 2.2 Ablauf der Untersuchung

### 2.2.1 Übersicht der erhobenen Parameter

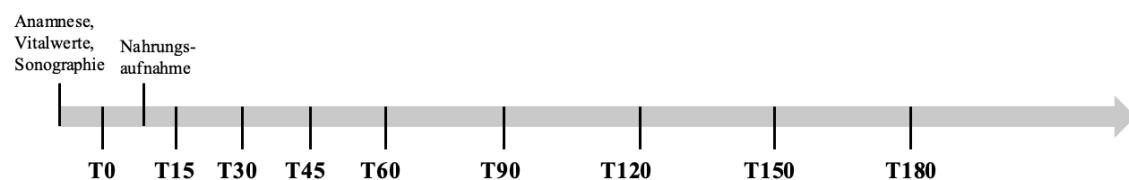
Basisdaten:	Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI
	Diagnose der Fontan-Patienten, Zeitpunkt der Fontan-Komplettierung
Vitalparameter:	Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung
Sonographie:	Blutflüsse in V. porta, V. hepatica, Tr. Coeliacus in cm/s Durchmesser der V. cava inferior in cm
Leberelastographie:	Lebersteifigkeit in kPa

### 2.2.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum der Universität München durchgeführt und waren für jeweils

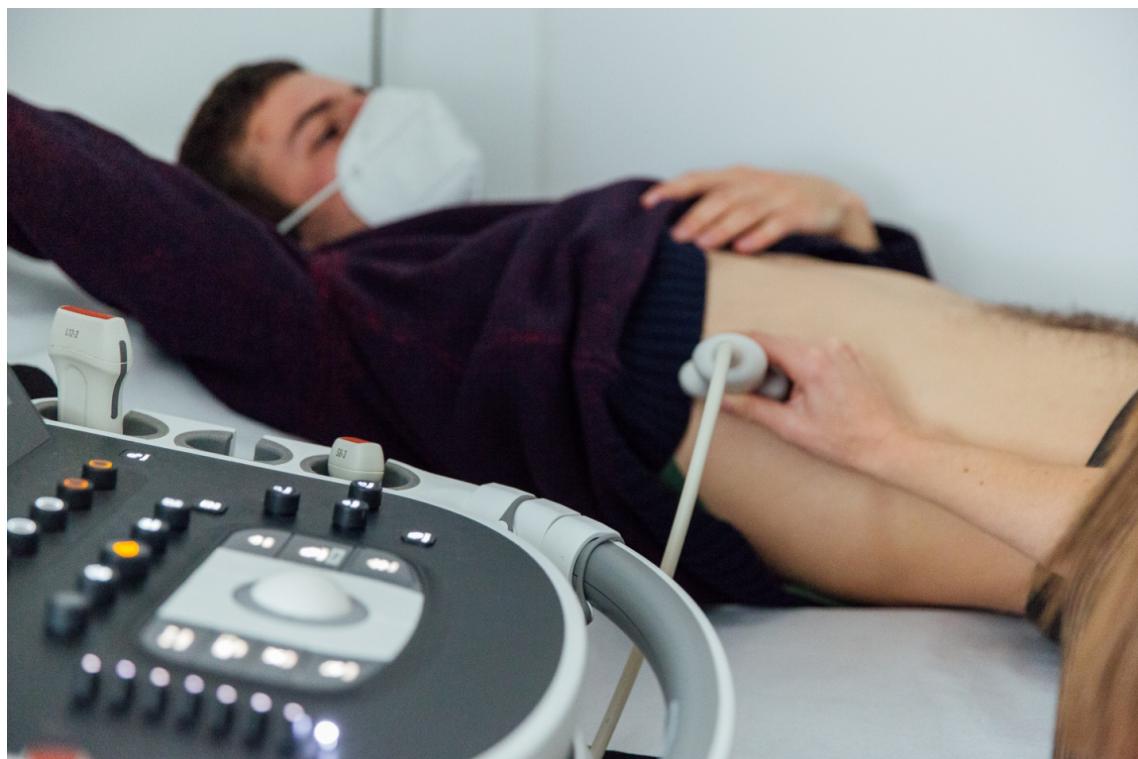
vier bis fünf Stunden angesetzt. Alle Probanden wurden bereits vor dem Termin schriftlich über den Verlauf der Untersuchung unterrichtet und gebeten, sechs Stunden vor Termin keine Nahrung sowie zwei Stunden vorher keine Getränke mehr zu sich zu nehmen, um mögliche ernährungsbedingte Verfälschungen der Ergebnisse auszuschließen.

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte erneut eine detaillierte Aufklärung der Probanden, sowie gegebenenfalls der Erziehungsberechtigten, mit Beschreibung des Verlaufs und der Hintergründe der Untersuchung sowie schriftlicher Einwilligung. Bei einer allgemeinen Anamnese und körperlichen Untersuchung wurden die Basisdaten und Vitalparameter erhoben. Im Anschluss folgte die erste Ultraschalluntersuchung und Messung der Lebersteifigkeit mittels Leberelastographie (FibroScan® Echosens Paris, Philips) in nüchternem Zustand. Zusätzlich wurden die Gefäßparameter in den leberversorgenden Gefäßen (V. porta, V. hepatica, Tr. Coeliacus, V. cava inferior) sonographisch erfasst. Die Leberelastographie wurde nach internationalen Empfehlungen von geschultem Personal durchgeführt, wie in Kapitel 1.3.2 beschrieben. Die Gültigkeit der Messungen wurde an den allgemeinen Kriterien bewertet: mindestens zehn gültige Messungen; eine Erfolgsrate der Messversuche von mindestens 60%; und ein Interquartilenbereich von maximal 30% der gemessenen medianen Lebersteifigkeit [45]. Nach der ersten Ultraschallmessung zum Zeitpunkt T0 wurde eine Nahrungsaufnahme in Form einer standardisierten Mahlzeit mittels Kakaogebränk simuliert (Zusammensetzung in Kapitel 2.2.3 beschrieben). Die nächsten Messungen der Lebersteifigkeit erfolgten 15 (Zeitpunkt T1) – 30 (Zeitpunkt T2) – 45 (Zeitpunkt T3) – 60 (Zeitpunkt T4) – 90 (Zeitpunkt T5) – 120 (Zeitpunkt T6) – 150 (Zeitpunkt T7) Minuten nach Einnahme des Getränks. Die Messzeitpunkte orientierten sich dabei an vergleichbar durchgeführten Studien [46, 50]. Jede Messung erfolgte jeweils in End-Inspiration und End-Exspiration. Nach der letzten Messung 150 Minuten nach Einnahme des Drinks wurden die Probanden entlassen. Alle Daten wurden pseudonymisiert dokumentiert.



**Abbildung 5:** Ablauf der Untersuchung: Anamnese, Vitalwerte und orientierene Sonographie zu Beginn, folgend Leberelastographie zum Zeitpunkt Tx (T0: Zeit-

punkt Null, nüchtern; T15: 15 Minuten nach Nahrungsaufnahme; T30: 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme; T45: 45 Minuten nach Nahrungsaufnahme; T60: 60 Minuten nach Nahrungsaufnahme; T90: 90 Minuten nach Nahrungsaufnahme; T120: 120 Minuten nach Nahrungsaufnahme; T150: 150 Minuten nach Nahrungsaufnahme; T180: 180 Minuten nach Nahrungsaufnahme)



**Abbildung 6:** Aufnahme einer TE-Untersuchung



Abbildung 7: Aufnahme einer TE-Untersuchung

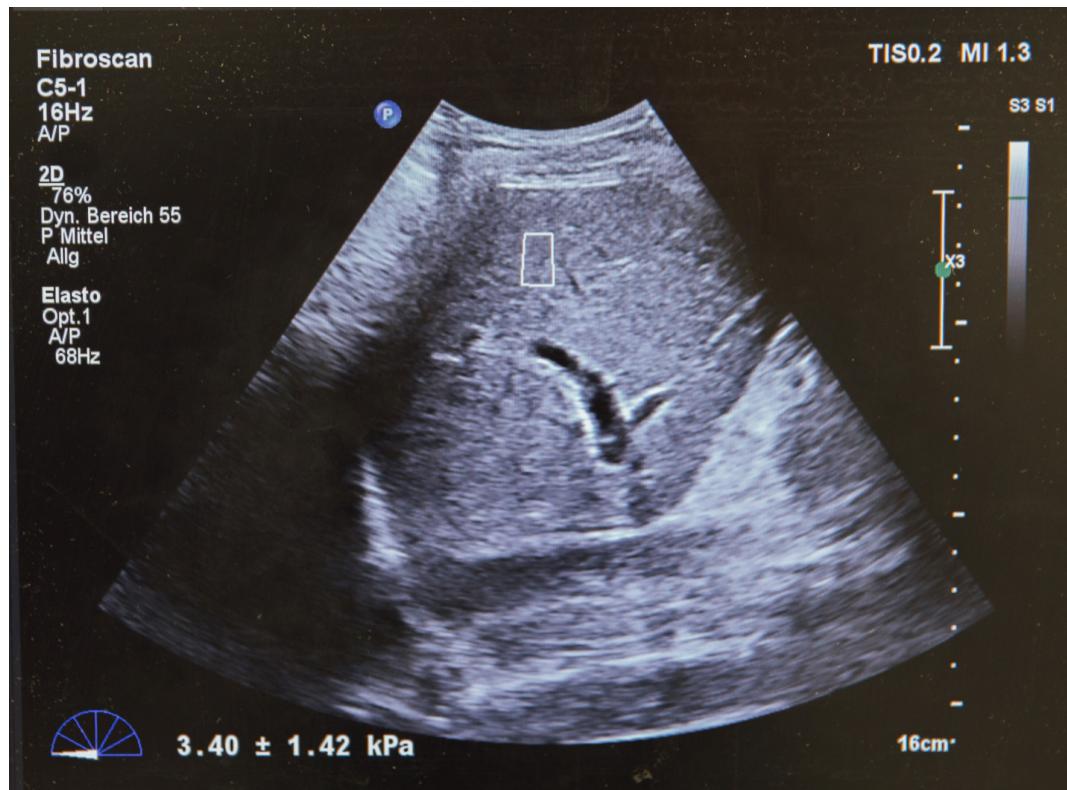


Abbildung 8: Ultraschallbild einer TE-Untersuchung mit Messungsfenster im Gefäßfreien Lebergewebe

### 2.2.3 Standardisierte Mahlzeit

Das Getränk in dieser Studie soll die Aufnahme einer vollwertigen Mahlzeit simulieren. Als einfache und schnelle Möglichkeit der Nahrungsaufnahme soll durch das Kakaoge-tränk trotzdem ein Kalorienwert erreicht werden, der einer normalen Mahlzeit entspricht. Entsprechend der Nährwertverteilung in vergleichbaren Studien enthält die simulierte Nahrungsaufnahme insgesamt 600 kcal, davon 15% Proteine, 55% Kohlenhydrate und 30% Fett, was ungefähr der Zusammensetzung einer durchschnittlichen Mahlzeit ent-spricht [12, 44, 46, 50]. Mit einem Kakaogemisch aus 500 ml Vollmilch und 70 g Ovo-maltine Kakaopulver wurde diese Zusammensetzung erreicht. Die exakten Nährwerte des Getränks sind in der Tabelle 2 dargestellt. Für Einzelne der Fontan-Patienten wurde das Getränk aufgrund einer besonderen Diät mit fettarmer Milch und MCT-Öl angepasst, die Zusammensetzung ist der Tabelle 3 zu entnehmen. Die Zeit der Nahrungsaufnahme be-trug bei jedem Probanden nicht länger als fünf Minuten.

**Tabelle 2:** Nährstoffverteilung der Literaturwerte und des Getränks

Referenz (400ml Ensure® Plus)	0,5l Milch 3,5% Fett	70g Ovomaltine	Total
600kcal	330	260,4	590,4
25g Proteine (= 17% der ges. Kal.)	16,5	8,68	25,18
80,8g KH (= 54% der ges. Kal.)	25	51,94	76,94
19,6g Fett (= 29% der ges. Kal.)	18	1,4	19,4

**Tabelle 3:** Nährstoffverteilung der Literaturwerte und des Getränks mit MCT-Öl

Referenz (400ml Ensure® Plus)	0,5l Milch 1,5% Fett	70g Ovomaltine	MCT-Öl	Total
600 kcal	240	260,4	89,41	589,81
25 g Proteine	17	8,68	0	25,68
80,8 g KH	25,5	51,94	0	77,44
19,6 g Fett	8	1,4	10,11	19,51

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Sta-tistics (Version 29.0.0.0). Alle vorliegenden Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov

und unter Betrachtung der Histogramme auf Normalverteilung untersucht und mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben, dabei wurden bimodale Werte wie das Alter mit Median und Interquartilenabstand (IQR) angegeben. Für den Vergleich zwischen Inspiration und Exspiration wurden die unabhängigen Stichproben mithilfe des Levene-Tests auf Varianzhomogenität überprüft. Bei vorliegender Varianz mit einer Signifikanz im Levene-Test von  $p>0,05$  wurden die Variablen weiter mittels ungepaartem t-Test untersucht, bei mangelnder Varianzhomogenität ( $p<0,05$ ) wurde zum weiteren Vergleich der Welch-Test angewendet. In beiden Fällen galten Unterschiede der zweiseitigen Fehlerwahrscheinlichkeit ( $p$ ) von weniger als 0,05 ( $p<0,05$ ) als statistisch signifikant. Alle Ergebnisse wurden auf multiples Testen geprüft und mittels Bonferroni-Korrektur korrigiert.

### 3. Ergebnisse

Teile dieser Ergebnisse wurden bereits publiziert (siehe Anhang A, S.69) [57].

#### 3.1 Basisdaten und Vitalparameter

Insgesamt wurden 75 Probanden in die Studie LIVER-Stars eingeschlossen. Davon bildeten 25 Fontan-Patienten die erste Gruppe und 50 gesunde Probanden die Vergleichsgruppe (Gruppe 2).

Das Alter lag in der ersten Gruppe im Median bei 18 Jahren, ähnlich wie in der Vergleichsgruppe bei 20 Jahren. Von den Fontan-Patienten waren 64 Prozent männlich und 36 Prozent weiblich, während in der Vergleichsgruppe 36 Prozent männlich waren und 64 Prozent weiblich (siehe Tabelle 4).

Für alle Probanden und Patienten wurden verschiedene Basisdaten ermittelt, deren Ergebnisse in Tabelle 5 dargestellt sind: Größe (in cm), Gewicht (in kg), BMI in ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), RR (sys/dia in mmHg), HF (/min) und SpO<sub>2</sub> (in %). Signifikant unterschieden sich die Gruppen im Gewicht und in der Herzfrequenz. Die Fontan-Patienten waren im Schnitt 56 kg schwer, während die Probanden in der gesunden Vergleichsgruppe im Durchschnitt 65 kg wogen. Die Herzfrequenz lag bei den Fontan-Patienten im Mittelwert bei 89, während sie in der Gruppe bei 98 lag (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 4:** Geschlechterverteilung der Gruppen

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 1a (n=13)	Gruppe 1b (n=12)	Gruppe 2 (n=50)	Gruppe 2a (n=25)	Gruppe 2b (n=25)
Männlich	16 (64%)	7 (54%)	9 (75%)	18 (36%)	9 (36%)	9 (36%)
weiblich	9 (36%)	6 (46%)	3 (25%)	32 (64%)	16 (64%)	16 (64%)

**Tabelle 5:** Deskriptive Statistik der Hauptgruppen; \* Das Alter ist aufgrund der bimodalen Werteverteilung mit Median und IQR beschrieben

	Gruppe 1 (n=25) Mittelwert (SD)	Gruppe 2 (n=50) Mittelwert (SD)	p-Wert
Alter * (Jahre)	18 (8)	20 (6)	0,142
Größe (cm)	168 (14,5)	173 (10,2)	0,084

Gewicht (kg)	56 (16,5)	65 (12,7)	0,008
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20 (2,8)	22 (4,1)	0,068
RR systolisch (mmHg)	120 (12,6)	116 (7,3)	0,155
RR diastolisch (mmHg)	72 (10,5)	74 (6,3)	0,361
HF (/min)	89 (14,2)	73 (11,9)	0,046
SpO <sub>2</sub> (%)	92 (4,2)	98 (0,9)	<0,001

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob das Alter auch einen Einfluss auf die Lebersteifigkeit hat, wurden beide Gruppen im weiteren Verlauf in jeweils zwei Untergruppen aufgeteilt. Dabei wurde die Altersumschlagsgrenze auf 20 Jahre festgelegt, sodass sich in Gruppe 1a die Fontan-Patienten im Alter von 10-19 befanden, in Gruppe 1b die Fontan-Patienten im Alter 20-29, in Gruppe 2a die gesunden Probanden im Alter von 15-19 und in Gruppe 2b die gesunden Probanden im Alter von 20-25 Jahren (siehe Tabelle 1). Dabei ergaben sich für die Untergruppen die unten in Tabelle 6 aufgeführten Werte für Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck, Herzfrequenz und SpO<sub>2</sub>-Sättigung.

Die Fontan-Patienten unterschieden sich dabei in Gruppe 1a und 1b signifikant in Größe ( $p = 0,037$ ) und Sauerstoffsättigung ( $p = 0,029$ ). In den Untergruppen der gesunden Vergleichsprobanden wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Deskriptive Statistik der Untergruppen; \* Das Alter ist aufgrund der bimodalen Werteverteilung mit Median und IQR beschrieben

	Gruppe 1a (n=13) Mittelwerte (SD)	Gruppe 1b (n=12) Mittelwerte (SD)	p-Wert	Gruppe 2a (n=25) Mittelwerte (SD)	Gruppe 2b (n=25) Mittelwerte (SD)	p-Wert
Alter* (Jahre)	15 (4)	23 (7)	<0,001	17 (2)	23 (2)	<0,001
Größe (cm)	162 (16,7)	174 (8,8)	0,037	173 (9,7)	174 (10,9)	0,624
Gewicht (kg)	50 (20,8)	62 (7,3)	0,084	64 (13,2)	67 (12,2)	0,412
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19 (3,3)	20 (2,1)	0,382	21 (4,7)	22 (2,6)	0,869
RR sys (mmHg)	118 (13,1)	122 (12,4)	0,479	117 (7,0)	115 (7,7)	0,312
RR dia (mmHg)	72 (9,5)	72 (12,0)	0,955	74 (6,3)	75 (6,5)	0,792
HF (/min)	84 (11,8)	73 (14,9)	0,055	73 (12,7)	72 (11,3)	0,806
SpO <sub>2</sub> (%)	93 (3,3)	90 (4,4)	0,029	98 (1,0)	98 (0,8)	0,449

### 3.2 Charakteristika der Fontan-Patienten

Innerhalb der Gruppe der Fontan-Patienten wurden die verschiedenen grundlegenden Diagnosen und die seit Fontan-Komplettierung betrachtet. Im Schnitt lag die Fontan-Komplettierung 16,3 Jahre zurück (8,4 - 25,1 Jahre bei n=25, siehe Tabelle 7). In Tabelle 8 sind die verschiedenen Diagnosen der Fontan-Patienten dargestellt, dabei war die häufigste Diagnose das Hypoplastische Linksherzsyndrom (36 Prozent), gefolgt vom Double-Outlet Right Ventricle (20 Prozent).

**Tabelle 7:** Zeit seit Fontan-Operation

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Zeit (Jahre)	25	8,4	25,1	16,3

**Tabelle 8:** Häufigkeiten der Diagnosen in der Fontan-Gruppe

Diagnosen	Anzahl	Prozent
AVSD, unbalanciert	1	4,0
Persistierende linke V. cava superior (Cantrell-Syndrom)	1	4,0
DILV	3	12,0
DORV	5	20,0
Funktionelles HLHS	1	4,0
HLHS	9	36,0
HRHS	4	16,0
L-TGA	1	4,0

### 3.3 Ergebnisse der sonographischen Gefäßparameter

Zu Beginn der Untersuchung, vor der Nahrungsaufnahme, wurde eine Sonographie der Leber durchgeführt, bei welcher verschiedene Gefäßparameter ermittelt wurden: die Fließgeschwindigkeiten in der V. porta, V. hepatica und im Tr. coeliacus, außerdem der Durchmesser der V. cava inferior. Die Werte sind in der untenstehenden Tabellen 9 angegeben.

Beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen fiel ein signifikanter Unterschied zwischen der Fließgeschwindigkeit in der V. hepatica bei Fontan-Patienten vs. gesunden Probanden auf: die Fließgeschwindigkeit in der Gruppe 1 betrug 20,94 cm/s, während die Fließgeschwindigkeit in Gruppe 2 signifikant höher bei 24,19 cm/s lag ( $p=0,046$ ). Es

ergab sich außerdem ein signifikanter Unterschied im Durchmesser der V. cava inferior, dieser lag in Gruppe 1 im Mittelwert bei 1,75 cm, bei Gruppe 2 bei 2,06 cm ( $p=0,001$ ). Der Vergleich der Fließgeschwindigkeit in der V. porta und dem Truncus coeliacus ergab keinen signifikanten Unterschied.

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistik der Gefäßparameter der Hauptgruppen

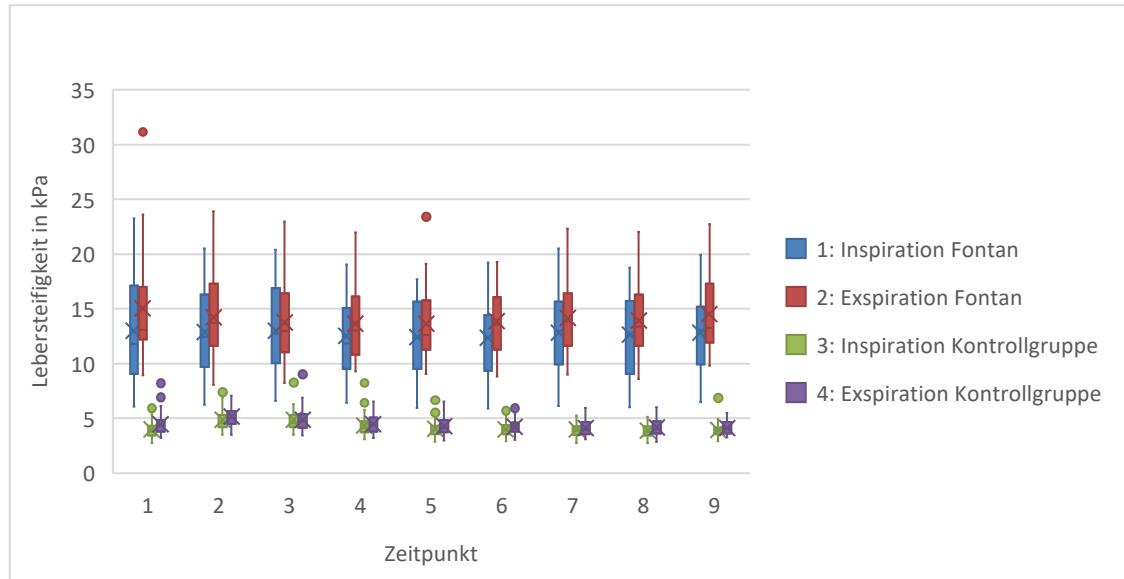
	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=50)	p-Wert
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Vena porta (cm/s)	19,85 (4,2)	19,89 (4,6)	0,975
Vena hepatica (cm/s)	20,94 (5,9)	24,3 (6,8)	0,046
Truncus coeliacus (cm/s)	127,82 (23,4)	134,92 (34,3)	0,355
Ø Vena cava inferior (cm)	1,75 (0,3)	2,06 (0,4)	0,001

### 3.4 Ergebnisse der Leberelastographie Fontan-Patienten vs. Gesunde Vergleichsgruppe (T0)

In unserer Studie konnten wir grundlegend einen signifikanten Unterschied zwischen der Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden feststellen. Bei den Fontan-Patienten lag die Lebersteifigkeit zum Zeitpunkt T0 in Inspiration bei 12,98 kPa, während sie bei der Vergleichsgruppe bei 3,97 kPa lag. Die Differenz betrug damit 9,01 kPa ( $p<0,002$ ). In Exspiration betrugen die Werte für die Fontan-Patienten 15,01 kPa und für die Vergleichsgruppe 4,48 kPa. Die Differenz war ebenfalls signifikant mit 10,54 kPa ( $p<0,002$ ) (siehe Tabelle 10, Abbildung 7).

**Tabelle 10:** Lebersteifigkeit Gruppe 1 vs. Gruppe 2 zum Zeitpunkt T0

	Gruppe 1 (n=25) Mittelwert (SD) in kPa	Gruppe 2 (n=50) Mittelwert (SD) in kPa	Relative Ver- änderung in %	p-Wert
Inspiration	12,98 (4,8)	3,97 (0,8)	69,45	< 0,001
Exspiration	15,01 (4,9)	4,48 (0,9)	70,2	< 0,001



**Abbildung 9:** Lebersteifigkeit von Gruppe 1 und Gruppe 2 in kPa zu jedem Zeitpunkt in Inspiration und Exspiration (Zeitpunkte: 1=T0, 2=T15, 3=T30, 4=T45, 5=T60, 6=T90, 7=T120, 8=T150, 9=T180): die gemessene Lebersteifigkeit von Gruppe 1 ist zu jedem Zeitpunkt signifikant größer als die der Gruppe 2.

### 3.5 Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit

#### 3.5.1 Gesunde Vergleichsgruppe

Zum Zeitpunkt T0, in nüchternem Zustand, konnte ein signifikanter Unterschied der Lebersteifigkeit in Inspiration und Exspiration bei der Vergleichsgruppe gemessen werden. In Inspiration betrug die Lebersteifigkeit 3,97 kPa, während sie in Exspiration 4,48 kPa betrug (Differenz 0,51 kPa=11,3 Prozent, p=0,045) (siehe Tabelle 11). Für die anderen Zeitpunkte der Messungen (T15-T180) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Inspiration und Exspiration gefunden werden (siehe Tabelle 12).

	Inspiration Mittelwert (SD) in kPa	Exspiration Mittelwert (SD) in kPa	Relative Veränderung in %	p-Wert
Gruppe 1 (n=25)	12,98 (4,8)	15,01 (4,9)	13,5	0,145

Gruppe 2 (n=50)	3,97 (0,8)	4,48 (0,9)	11,3	0,045
-----------------	------------	------------	------	-------

**Tabelle 11:** Lebersteifigkeit in kPa Inspiration vs. Exspiration für Gruppe 1 und 2 zum Zeitpunkt T0

**Tabelle 12:** Lebersteifigkeit Inspiration vs. Exspiration in Gruppe 2

	Inspiration Mittelwert (SD) in kPa	Exspiration Mittelwert (SD) in kPa	p-Wert
T0	3,97 (0,8)	4,47 (0,9)	0,045
T15	4,86 (1,0)	5,14 (1,0)	0,93
T30	4,87 (0,9)	4,86 (1,0)	0,968
T45	4,32 (0,9)	4,43 (0,7)	0,968
T60	4,07 (0,8)	4,26 (0,8)	0,93
T90	3,97 (0,7)	4,19 (0,6)	0,609
T120	3,96 (0,6)	4,12 (0,7)	0,93
T150	3,85 (0,6)	4,17 (0,7)	0,12
T180	3,94 (0,7)	4,11 (0,6)	0,93

### 3.5.2 Fontan-Patienten

In der Gruppe der Fontan-Patienten konnte zu keinem Zeitpunkt der Messungen ein signifikanter Unterschied zwischen Inspiration und Exspiration gemessen werden. Zum Zeitpunkt T0 betrug die Lebersteifigkeit in Inspiration 12,98 kPa, in Exspiration 15,01 kPa. Mit einer Differenz von 2,03 kPa (13,5 Prozent) ist diese nicht signifikant ( $p>0,999$ ) (siehe Tabelle 13). Auch zu den anderen Zeitpunkten (T15-T180) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Inspiration und Expiration gemessen werden ( $p>0,999$ ).

**Tabelle 13:** Lebersteifigkeit Inspiration vs. Exspiration in Gruppe 1

	Inspiration Mittelwert (SD) in kPa	Exspiration Mittelwert (SD) in kPa	p-Wert
T0	12,98 (4,89)	15,01 (4,9)	>0,999
T15	12,86 (4,0)	14,23 (4,0)	>0,999
T30	13,01 (4,2)	13,72 (3,6)	>0,999
T45	12,54 (3,6)	13,65 (3,4)	>0,999
T60	12,38 (3,5)	13,63 (3,4)	>0,999
T90	12,34 (3,7)	13,89 (3,4)	>0,999

T120	12,80 (3,8)	14,14 (3,2)	>0,999
T150	12,63 (3,9)	13,93 (3,3)	>0,999
T180	12,81 (3,4)	14,50 (3,4)	0,765

## 3.6 Effekt des Alters

### 3.6.1 Effekt des Alters auf die Sonographie

Der Vergleich der verschiedenen Altersgruppen stellte bei den gesunden Probanden kein signifikanter Unterschied der Fließgeschwindigkeiten bzw. des Durchmessers der IVC dar, während bei den Fontan-Patienten ein signifikanter Unterschied im Durchmesser der V. cava inferior nachgewiesen werden konnte. Für die jüngeren Patienten (Gruppe 1a) lag der Durchmesser der V. cava inferior bei 1,61 cm, während dieser bei den älteren Patienten (Gruppe 1b) bei 1,90 cm lag ( $p=0,010$ ) (siehe Tabelle 14).

Der Durchmesser der Vena cava inferior im Zusammenhang mit dem Alter lag in der Regressionsanalyse der Fontan-Patienten bei  $R^2=0,403$ . Ein stärkerer Zusammenhang wurde dabei in Korrelation zur Körpergröße ( $R^2=0,770$ ) und dem Gewicht ( $R^2=0,610$ ) gefunden (siehe Abbildungen 10-12). Für die restlichen Gefäßparameter zeigten die Determinationskoeffizienten keine starken positiven Korrelationen (siehe Tabelle 15). Die Regressionsanalyse der Gefäßparameter der gesunden Probanden ergaben ebenfalls keine starken positiven Korrelationen (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 14:** Gefäßparameter der Untergruppen

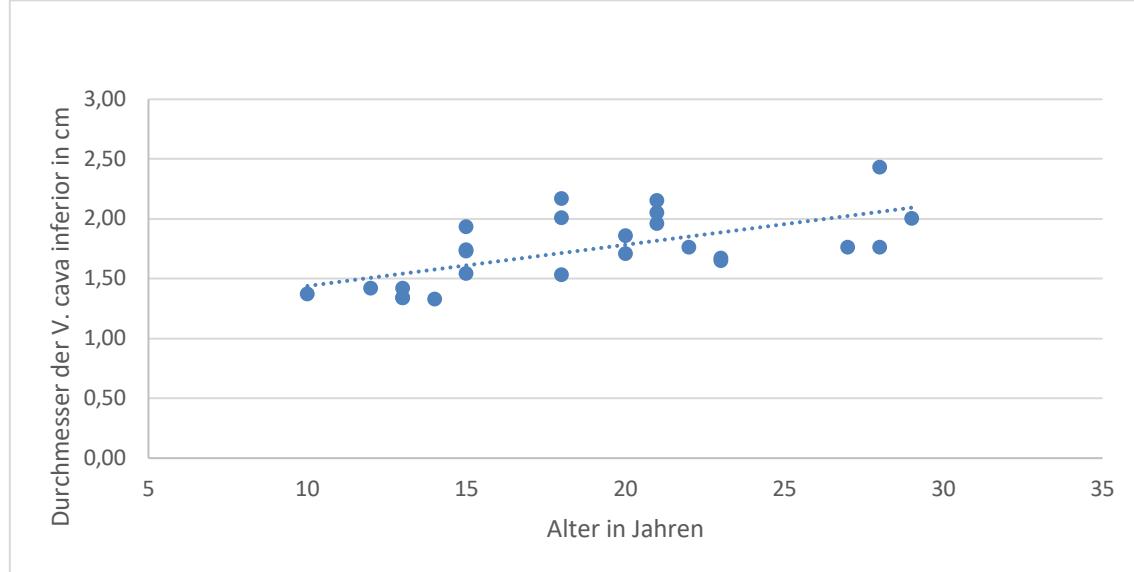
	Gruppe 1a (n=13)	Gruppe 1b (n=12)	p-Wert	Gruppe 2a (n=25)	Gruppe 2 (n=50)	p-Wert
	Mittelwerte (SD)	Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Vena porta (cm/s)	20,63 (4,2)	19,01 (4,2)	0,343	20,95 (3,5)	18,82 (5,4)	0,106
Vena hepatica (cm/s)	21,37 (5,9)	20,48 (6,1)	0,716	24,96 (6,5)	23,42 (7,2)	0,431
Truncus coeli-acus (cm/s)	131, 24 (22,8)	124,11 (24,4)	0,458	134, 18 (33,4)	135,65 (35,8)	0,882
Ø Vena cava inferior (cm)	1,61 (0,3)	1,90 (0,2)	0,010	1,97 (0,4)	2,14 (0,4)	0,147

**Tabelle 15:** Determinationskoeffizienten ( $R^2$  nach Cohen) der Gefäßparameter in Gruppe 1

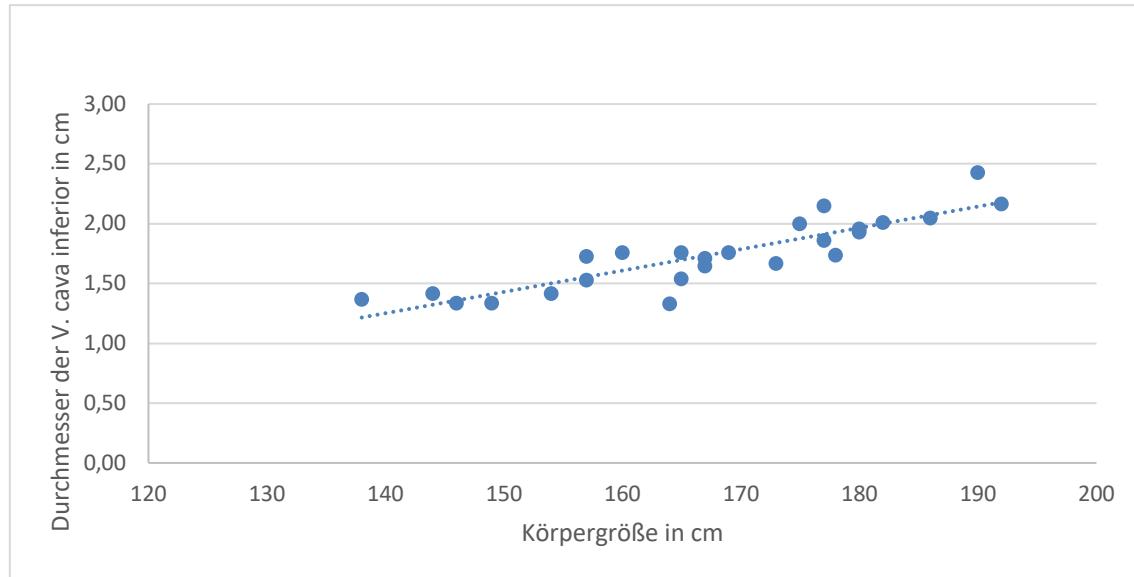
	Alter	Körpergröße	Gewicht	BMI
Vena porta	0,066	0,010	0,063	0,026
Vena hepatica	0,00	0,00	0,002	0,00
Truncus coeliacus	0,239	0,127	0,204	0,329
Vena cava inferior	0,403	0,770	0,610	0,262

**Tabelle 16:** Determinationskoeffizienten ( $R^2$  nach Cohen) der Gefäßparameter in Gruppe 2

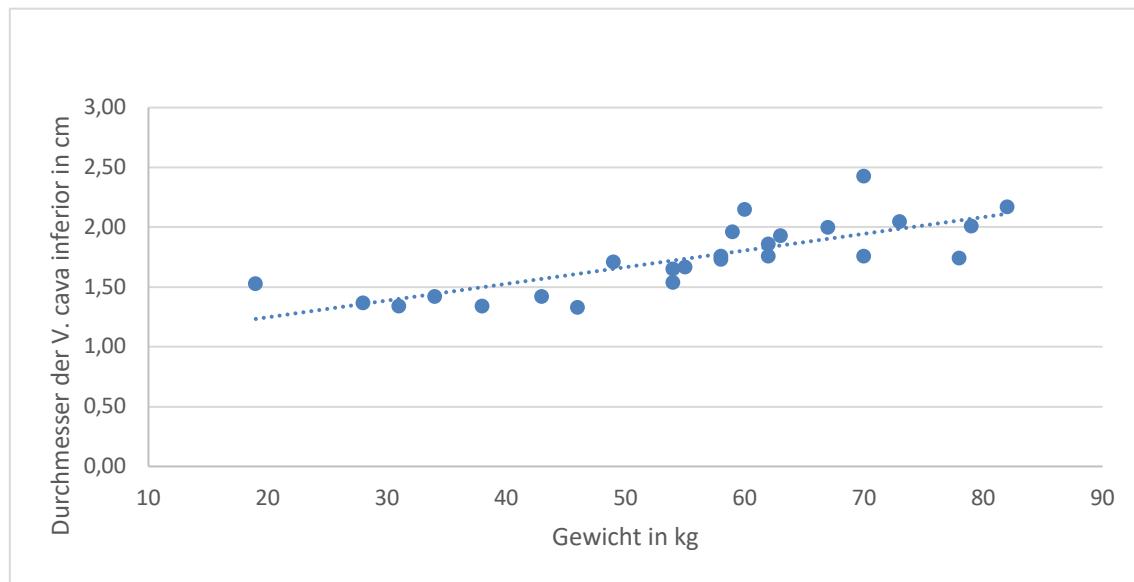
	Alter	Körpergröße	Gewicht	BMI
Vena porta	0,083	0,043	0,031	0,002
Vena hepatica	0,003	0,001	0,001	0,034
Truncus coeliacus	0,000	0,033	0,124	0,070
Vena cava inferior	0,060	0,271	0,034	0,028



**Abbildung 10:** Regressionsmodell zur Analyse der Korrelation zwischen Durchmesser der V. cava inferior und Alter bei Fontan-Patienten ( $R^2=0,403$ )



**Abbildung 11:** Regressionsmodell zur Analyse der Korrelation zwischen Durchmesser der V. cava inferior und Körpergröße bei Fontan-Patienten ( $R^2=0,770$ )



**Abbildung 12:** Regressionsmodell zur Analyse der Korrelation zwischen Durchmesser der V. cava inferior und Gewicht bei Fontan-Patienten ( $R^2=0,610$ )

### 3.6.2 Effekt des Alters auf die Leberelastographie

Der Vergleich der beiden Altersgruppen der Fontan-Patienten (Gruppe 1a: 15-19 Jahre, Gruppe 1b: 20-29 Jahre) ergab weder für die Inspiration noch für die Exspiration zum Zeitpunkt T0 einen signifikanten Unterschied ( $p>0,05$ ) (Inspiration  $p=0,52$  und Exspiration  $p=0,89$ ) (siehe Tabelle 15, Abbildung 8).

Der Altersvergleich in der gesunden Kontrollgruppe (Gruppe 2a: 15-19 Jahre, Gruppe 2b: 20-25 Jahre) ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Lebersteifigkeit in Inspiration oder Exspiration zum Zeitpunkt T0 ( $p<0,05$ ) (Inspiration  $p=0,53$  und Exspiration  $p=0,31$ ) (siehe Tabelle 15, Abbildung 8).

Zur Beurteilung der Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und Alter sowie Lebersteifigkeit und Zeit seit Fontan-Operation wurde der Mittelwert zwischen Inspiration und Expiration zum Zeitpunkt T0 ermittelt (13,78kPa). In der Regressionsanalyse betrug der Determinationskoeffizient für die Korrelation mit dem Alter  $R^2=0,031$  und die Korrelation zu der Zeit seit Fontan-Operation  $R^2=0,028$  (siehe Tabelle 18, Abbildung 14-16).

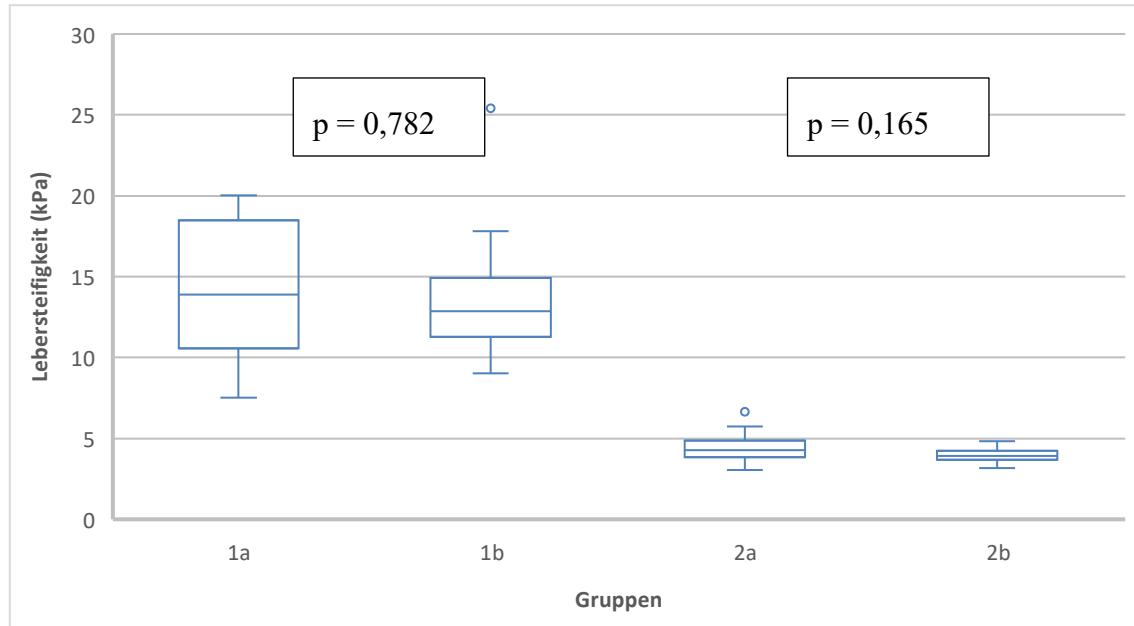
**Tabelle 17:** Lebersteifigkeiten der Untergruppen in kPa zum Zeitpunkt T0 in Inspiration

	Gruppe 1a (n=13) Mittelwert (SD) in kPa	Gruppe 1b (n=12) Mittelwert (SD) in kPa	p-Wert	Gruppe 2a (n=25) Mittelwert (SD) in kPa	Gruppe 2b (n=25) Mittelwert (SD) in kPa	p-Wert
T0 Inspiration	13,59 (5,4)	12,33 (4,2)	0,520	4,05 (0,9)	3,90 (0,7)	0,531
T0 Exspiration	14,88 (4,5)	15,15 (5,4)	0,890	4,61 (0,9)	4,34 (1,0)	0,312

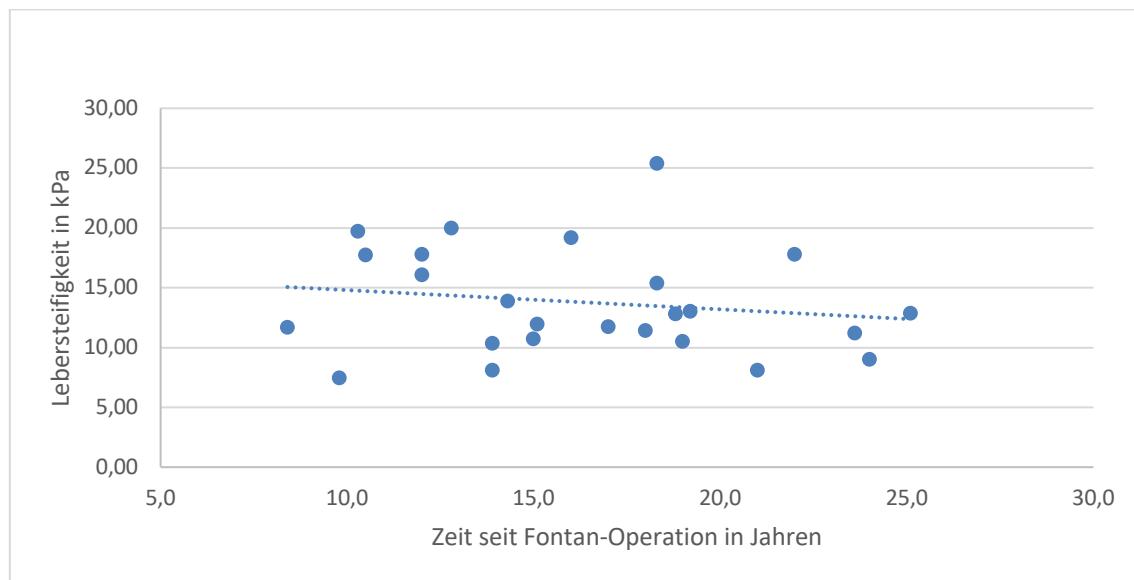
und Exspiration

**Tabelle 18:** Determinationskoeffizienten ( $R^2$  nach Cohen)

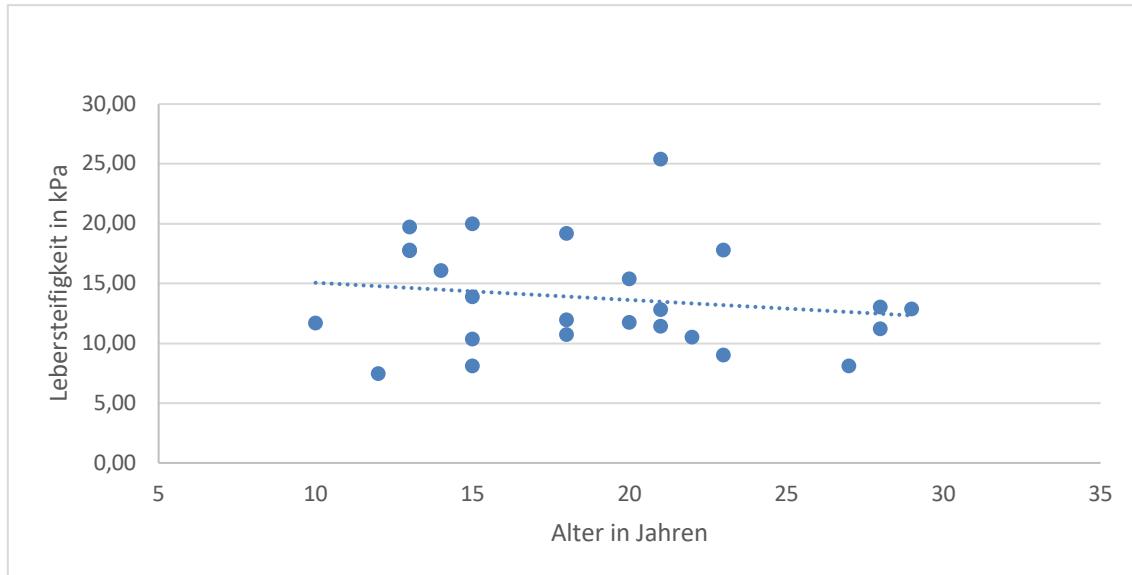
	Alter	Zeit seit Fontan-Operation
Lebersteifigkeit T0 Gruppe 1	0,031	0,028
Lebersteifigkeit T0 Gruppe 2	0,047	-



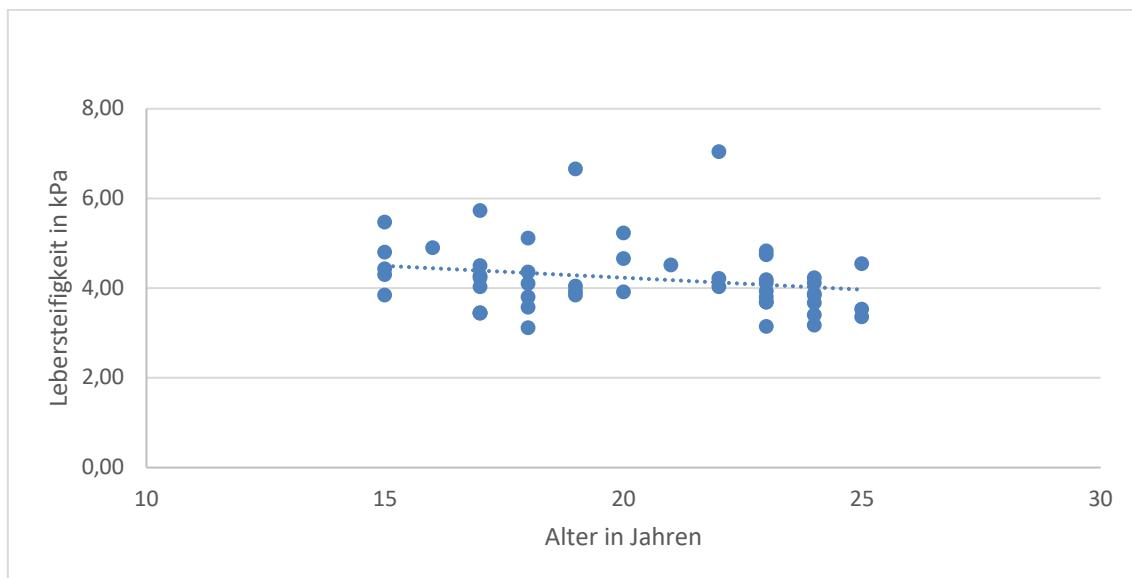
**Abbildung 13:** Lebersteifigkeit zum Zeitpunkt T0 der Untergruppen (1a, 1b, 2a und 2b), es ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Lebersteifigkeit zwischen den jeweiligen Untergruppen.



**Abbildung 14:** Regressionsmodell der Analyse zur Korrelation von Lebersteifigkeit und vergangener Zeit seit Fontan-Operation ( $R^2=0,028$ )



**Abbildung 15:** Regressionsmodell der Analyse zur Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und Alter bei Gruppe 1



**Abbildung 16:** Regressionsmodell der Analyse zur Korrelation von Lebersteifigkeit und Alter bei Gruppe 2

## 4. Diskussion

### 4.1 Hintergrund

Mit Einführung der Fontan-Palliation in den 1970er Jahren konnten univentrikuläre Herzfehler erstmals operativ therapiert werden. Durch die Operation wird langfristig der pulmonale vom systemischen Blutkreislauf getrennt, sodass die Lunge durch die cavopulmonale Verbindung passiv durchblutet wird und der einzige arbeitende Ventrikel das oxygenierte Blut in den systemischen Kreislauf pumpt [5, 14]. Seitdem diese operative Therapie angewandt wird, kann eine gesteigerte Überlebensrate der Fontan-Patienten beobachtet werden. Dennis et al. gaben das Survival von Patienten mit TCPC nach 30 Jahren bei 90 Prozent und nach 40 Jahren bei 81 Prozent an [19]. Nach groben Schätzungen leben heutzutage ungefähr 70.000 Fontan-Patienten weltweit [7, 58].

Mit der steigenden Lebenserwartung wurden jedoch verschiedene langfristige Folgen der Fontan-Operation beobachtet. Durch die anatomischen Grundverhältnisse und die mehrfachen Operationen bei angeborenen Herzfehlern kann es zu Herzrhythmusstörungen sowie thromboembolischen Ereignissen kommen. Wan et al. fanden bei 39,8 Prozent der untersuchten Fontan-Patienten arrhythmische Ereignisse sowie thromboembolische Ereignisse bei 33 Prozent [24]. Außerdem kommt es durch die hämodynamischen Veränderungen mit einem chronisch erhöhten ZVD sowie verminderter kardialer Auswurf zu einer Reihe von extrakardialen langfristigen Folgen. Dazu zählen unter anderem die Plastic Bronchitis, die Protein-Losing Enteropathy sowie die Fontan-associated Liver Disease. Schumacher et al. beschrieben bei ca. 11,3 Prozent der befragten Fontan-Patienten eine PLE, bei ca. 6,8 Prozent eine PB und bei ca. 1 Prozent ein Auftreten von PLE und PB gleichzeitig [59]. Diese Häufigkeiten werden in der Literatur mehrfach beschrieben [11, 26, 27]. Bei ca. 4 bis 7 Prozent der Fontan-Patienten kommt zu einer Herztransplantation in den ersten 20 Jahren nach Komplettierung [16, 20].

Die Fontan-associated Liver Disease ist die häufigste langfristige Komplikation einer Fontan-Physiologie. Rathgeber et al. beschrieben bei 100 Prozent der untersuchten Fontan-Patienten eine erhöhte Lebersteifigkeit und fibrosiertes Lebergewebe [31]. In einer Studie von Munsterman et al. konnten diese Ergebnisse bestätigt werden, außerdem fanden sie bei 29 Prozent der untersuchten Patienten histologische Zeichen einer Leberzirrhose [30]. Das Auftreten eines HCCs bei Patienten mit Fontan-Zirkulation wird in der Literatur mit 1 bis 3 Prozent beschrieben [29, 32].

Daher herrscht der allgemeine Konsens, dass eine regelmäßige Kontrolluntersuchung der Leber unabdingbar für diese Patientenkollektiv ist. Dafür hat sich neben Laboruntersuchungen und anderen bildgebenden Diagnostiken die sonographische Leberelastographie (TE) als nicht-invasive, sichere und praktikable Ultraschalldiagnostik zur Bestimmung der Lebersteifigkeit erwiesen [42].

## 4.2 Transiente Elastographie

### 4.2.1 TE als Fibrose-Diagnostik

Obwohl die Biopsie immer noch den Goldstandard zur Diagnosesicherung einer Lebersteifigkeit beziehungsweise Fibrose darstellt, kann die Lebersteifigkeit auch mit weniger invasiven Methoden untersucht werden. Dabei hat sich die sonographische Leberelastographie, insbesondere die Transiente Elastographie, weit verbreitet. Durch die non-invasive und schnelle Einsetzbarkeit hat sich die TE als sicher durchführbare und verlässliche Diagnostik etabliert [31].

An erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen konnten die Ergebnisse der TE validiert werden. Dabei wurden in mehreren Studien Patienten mit chronischen Lebererkrankungen wie Hepatitis C, chronischer Hepatitis B und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) examiniert und die Korrelation zwischen TE-Ergebnissen und den histologischen Fibrosegraden untersucht [35]. In mehreren Studien ergeben sich dabei für erwachsene Patienten Cut-Off-Werte für die Fibrosegrade.

Foucher et al. konnten dabei basierend auf dem METAVIR-Score folgende Cut-Off-Werte für die Fibrosegrade ermitteln [60].

1. Milde Fibrose (F0-F1)    2,5 – 7,2 kPa
2. Moderate Fibrose (F2)    7,2 – 12,5 kPa
3. Schwere Fibrose (F3)    12,5 – 17,6 kPa
4. Zirrhose (F4)              > 17,6 kPa

Coco et al. ermittelten bei erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ähnliche Cut-Off-Werte (F2 bei > 8,3 kPa, sowie F4 > 14 kPa). Dabei gaben sie die Ergebnisse für das Stadium F2 mit einer Sensitivität von 85,2 Prozent und die Spezifität mit 90,7 Prozent an [61].

Auch in pädiatrischen Kohorten wurde die Korrelation zwischen Lebersteifigkeit in TE-Messung und histologischem Fibrosegrad untersucht. Jain et al definierten die Werte für eine milde Fibrose (F1) bei 7,6 kPa, eine moderate Fibrose (F2) bei 10,6 kPa, eine schwere Fibrose bei 15,05 kPa sowie eine Zirrhose bei 21,8 kPa. Für alle Cut-Off-Werte konnte eine Sensitivität und Spezifität von fast 90 Prozent erreicht werden [62]. In vergleichbaren Studien, in denen Kinder mit unterschiedlichen Ätiologien chronischer Lebererkrankungen, wie z.B. chronische Hepatitis C, Autoimmunhepatitis und Morbus Wilson, untersucht wurden, gaben die Autoren unterschiedliche Cut-Off-Werte für die zugrundeliegenden Erkrankungen an [56]. Dies wurde in einer Studie von Behairy et al. bestätigt, die die Empfehlung aussprachen, für die unterschiedlichen Ätiologien der chronischen Lebererkrankungen separate Cut-Off-Werte zu definieren, um eine fälschliche Einteilung der Fibrosegrade zu vermeiden [63].

Bei Fontan-Patienten gibt es jedoch bisher keine Einteilung der verschiedenen Stadien für die FALD. In einer Studie untersuchten Chemello et al. lediglich die Cut-Off-Werte für fortgeschrittene FALD bei Fontan-Patienten und konnten diese mit einer Sensitivität von 83 Prozent und einer Spezifität von 93 Prozent bei  $> 22$  kPa festlegen [64].

#### 4.2.2 Einflussfaktoren der TE

Die Lebersteifigkeit kann durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden, welche in der TE messbar sind.

Grundsätzlich kann die Lebersteifigkeit durch Alter, Geschlecht und BMI beeinflusst werden. Dies wurde in unterschiedlichen Studien untersucht. Brunnert et al. konnten in gesunden pädiatrischen Kohorten sowohl für das Alter als auch den BMI eine positive Korrelation zur Lebersteifigkeit nachweisen [65]. Der BMI beeinflusste dabei nicht nur die Lebersteifigkeit, bei adipösen Patienten ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) führten die Messung der Lebersteifigkeit durch den vergrößerten Körperumfang und die damit nicht ausreichende Messtiefe der TE zu nicht validen Ergebnissen [66]. Dies stellt auch bei Patienten mit Aszites eine Schwierigkeit in den Elastographie-Messungen dar und kann zu nicht validen oder verfälschten Ergebnissen führen [43]. Dieser Effekt wurde in mehreren Studien unabhängig voneinander festgestellt [67-69].

Auch die Zeit seit Komplettierung des Fontan-Kreislaufes kann einen Einfluss auf die Lebersteifigkeit haben. Durch die permanent veränderte Hämodynamik nach Fontan-Komplettierung kommt es zu einem chronischen Anstieg des ZVDs, und somit zu einer

progressiven Leberkongestion und Entwicklung der Fibrose. In einer Studie von Bae et al. wurde die Leber sonographisch regelmäßig in jährlichen Abständen bei Fontan-Patienten untersucht. Dabei konnten sie grundlegend heterogene und noduläre Veränderungen in der Leberoberfläche bei 67 Prozent der untersuchten Fontan-Patienten feststellen, welche mit der Zeit seit Fontan-Komplettierung korrelierten [34]. Auch Rathgeber et al. konnten in einer Studie, in welcher die Leberelastizität mittels TE gemessen wurde, eine positive Korrelation der Lebersteifigkeit zu der Zeit seit Komplettierung des Fontan-Kreislaufes feststellen ( $p<0,001$ ) [31].

Zusätzlich gibt es vermeidbare Einflussfaktoren vor der TE-Untersuchung, welche zu einer Veränderung der Lebersteifigkeit führen können. So kommt es z.B. durch die splanchnische Aktivierung und Vasodilatation bei Nahrungsaufnahme zu einer postprandialen Hyperämie und damit Erhöhung der Lebersteifigkeit. Alvarez et al. konnten in einer Studie einen signifikanten Anstieg der Lebersteifigkeit messen, mit Nüchtern-Werten von 7,8 kPa auf 10,3 kPa (Änderung von 32,05%) 30 Minuten postprandial. Dies konnte sowohl bei Patienten mit histologisch gesichertem niedrigem Fibrose-Stadium (F1) als auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Fibrosen ( $>F1$ ) festgestellt werden [70]. Um diesen Effekt genauer zu untersuchen, führten Arena et al. in ihrer Studie mehrfache TE-Messungen zu mehreren Zeitpunkten (15, 30, 45, 60 und 120 Minuten) postprandial durch. Dabei konnten sie einen maximalen Anstieg der Lebersteifigkeit 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme (Lebersteifigkeit T<sub>0</sub> = 5,0 kPA; Lebersteifigkeit T<sub>30</sub> = 6,2 kPA; Änderung von 24%) feststellen und einen Abfall auf die Baseline der vorher gemessenen Nüchternwerte 120 Minuten postprandial [46].

Durch die Position direkt unterhalb des Zwerchfells ist die Leber außerdem auch den Veränderungen der Druckverhältnisse im Thorax und Abdomens ausgesetzt. Bei der Inspiration kommt es zu einem Unterdruck in der Lunge kombiniert mit einem erhöhten intraabdominellen Druck, was zu einem gesteigerten Blutfluss Richtung rechter Vorhof führt [71, 72]. In der Exspirationsphase dagegen kommt es zu einem verminderter Rückfluss zum rechten Herzen, was zu einem erhöhten intrahepatischen Blutvolumen führt [52]. Dieser Effekt wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Yun et al. stellten einen signifikanten Unterschied zwischen der End-exspiratorischen Lebersteifigkeit (eLS) und der End-inspiratorischen Lebersteifigkeit (iLS) fest. Dabei betrug die eLS 8,7 kPa und die iLS 7,9 kPa ( $p=0,001$ ) (Differenz von 10,13%) [52]. Dies konnten auch Ling et al. in einer ähnlichen Studie bestätigen ( $p=1,3E-18$ ) [51].

Um reproduzierbare und vergleichbare Werte zu erbringen und damit Fehldiagnosen zu vermeiden, gelten für die TE allgemeine Empfehlungen der Durchführung. So soll der Patient nüchtern untersucht werden, um eventuelle Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden, außerdem sollen die Messungen in einer neutralen Atemposition durchgeführt werden. Da auch sportliche Aktivität vor der Messung kann die Werte der Lebersteifigkeit verfälschen, weshalb die Patienten mindestens zehn Minuten vor der Untersuchung bereits ruhen sollten [45, 66].

Diese Empfehlungen basieren jedoch auf Untersuchungen von erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen wie z.B. Hepatitis C und auf Untersuchungen von pädiatrischen Patienten mit gesundem Herz-Kreislauf-System. Bei Patienten mit Fontan-Zirkulation wurden diese Bedingungen bisher nicht untersucht.

#### 4.2.3 Anwendung der TE bei Fontan-Patienten

Durch die cavopulmonale Verbindung, welche in der Fontan-Operation geschaffen wird, und das Fehlen des subpulmonalen Ventrikels ergeben sich bei den Fontan-Patienten veränderte hämodynamische Kreislaufverhältnisse. Um diese Veränderungen zu untersuchen, führten Deorsola et al. einen FibroScan bei Fontan-Patienten präoperativ und 4 Monate postoperativ der TCPC durch und konnten dabei einen signifikanten Anstieg von 6,2 kPa auf 11,2 kPa feststellen (Differenz 5 kPa,  $p < 0,01$ , Änderung von 80,65%) [73]. Dies wurde auch in vergleichbaren Studien bestätigt und ist auf den akuten Anstieg des ZVD und damit einhergehender hepatischen Stauung nach Fontan-Komplettierung zurückzuführen [10]. Kutty et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass dieser Anstieg der Lebersteifigkeit nicht erst nach Fontan-Komplettierung zustande kommt, sondern bereits nach dem zweiten operativen Schritt, in dem eine partielle cavopulmonale Anastomose hergestellt wird. Dabei wurde in einer Kohorte mit bidirekionaler cavopulmonaler Connection (BCPC) bereits eine Lebersteifigkeit von 7,2 kPa gemessen (gesunde Kontrollkohorte 5,7 kPa,  $p=0,39$ ). Zusätzlich kam es in der Kohorte der totalen cavopulmonalen Connection (TCPC) zu einem weiteren Anstieg der Lebersteifigkeit auf 15,6 kPa ( $p<0,001$ ) [74].

Auch im weiteren Verlauf wird die Lebersteifigkeit durch den Fontan-Kreislauf und Fontan-Druck (ZVD) beeinflusst. Alsaied et al. untersuchten diesen Zusammenhang mittels MRE, Cardiac MRI und Herzkatheter und konnten eine positive Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und gemessenem Fontan-Druck feststellen ( $p=0,03$ ) sowie eine negative

Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und VEF ( $p=0,02$ ) [75]. Dies konnte in mehreren vergleichbaren Studien bestätigt werden [38, 76, 77].

Basierend auf all diesen Studien und Untersuchungen gilt der allgemeine Konsens, dass die TE zusätzlich ein hilfreiches Tool sein kann, um einen initialen Eindruck von strukturellen Veränderungen in der Leber zu gewinnen sowie bereits bekannte strukturelle Veränderungen zu monitoren und zusätzlich zu anderen Diagnostiken wie Labor, ZVD-Messungen etc. eine steigende hepatische Kongestion durch Failing-Fontan-Hämodynamiken zu monitoren [76, 78, 79].

## 4.3 Unsere Ergebnisse

### 4.3.1 Sonographische Gefäßparameter

Die hämodynamischen Auswirkungen des Fontan-Kreislaufes auf den abdominellen Blutfluss wurden bereits in mehreren Studien untersucht.

In ultraschallgesteuerten Messungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern konnten Lee et al. eine verminderte Fließgeschwindigkeit im portalvenösen System sowie den hepatischen Venen nachweisen ( $p<0,001$ ) [80]. Ähnliche Ergebnisse erzielten Caro-Dominguez et al. in MR-gesteuerten Untersuchungen [81]. In unserer Studie zeigte sich ebenfalls eine verminderte Fließgeschwindigkeit in der V. hepatica bei nüchternen Patienten. Bei den Fontan-Patienten betrug sie 20,94 cm/s, während sie bei den gesunden Vergleichsprobanden signifikant höher bei 24,19 cm/s lag ( $p<0,05$ , Unterschied von 15,52%) (siehe Tabelle 9). Der nach Fontan-Komplettierung chronisch erhöhte ZVD verlangsamt den Rückfluss des Blutes zum Herzen, wodurch es zu einer geminderten Fließgeschwindigkeit im venösen System kommt. Im Kontrast dazu und zu den oben genannten Studien ergaben die Messungen der Fließgeschwindigkeit in der Vena porta bei uns jedoch keine verminderte Fließgeschwindigkeit, was darauf schließen lässt, dass der chronisch erhöhte ZVD und die hepatische Kongestion in unserer Kohorte der Fontan-Patienten noch nicht so weit ausgeprägt ist, dass sie zu einem verminderten Blutfluss in den hepatischen Gefäßen führt.

Als Zeichen der hepatischen Stauung wäre ebenfalls ein erweiterter Durchmesser der Vena cava inferior bei den Fontan-Patienten zu erwarten. Dies konnte auch in einer Studie von Chemello et al. bei 52 untersuchten Patienten in 84 Prozent der Fälle festgestellt werden [64]. In unserer Studie war der Durchmesser der IVC bei den Fontan-Patienten mit

1,75cm jedoch signifikant kleiner als bei der gesunden Vergleichsgruppe mit 2,06cm ( $p=0,001$ ). Die Werte der Gruppe 2 sind vergleichbar mit anderen Studien gesunder Probanden [82]. Ursächlich für diesen Unterschied im Durchmesser der Vena cava inferior zwischen den Fontan-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe in unserer Studie könnte auch der Einfluss der Größe und des Gewichts sein. So waren die Fontan-Patienten im Schnitt etwas kleiner und leichter als die gesunde Vergleichsgruppe (BMI Gruppe 1 20 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI Gruppe 2 22 kg/m<sup>2</sup>) (siehe Kapitel 4.3.4.1).

Zusätzlich zu einer hepatischen Stauung und verminderten Fließgeschwindigkeiten im venösen System hat der Fontan-Kreislauf Auswirkungen auf die arterielle Versorgung. Caro-Dominguez et al. stellten in ihrer Studie bei Patienten mit Fontan-Komplettierung einen verminderten Fluss in der Aorta ascendens sowie Arteria mesenterica superior fest, was auf einen low-cardiac Output zurückzuführen sein kann und sich auf die Fließgeschwindigkeiten im venösen System auswirken kann (Aorta ascendens: 3,24 L/min/m<sup>2</sup> vs. Kontroll-Gruppe 3,96 L/min/m<sup>2</sup>,  $p=0,003$ , Differenz 22,22%; SMA: 0,24 L/min/m<sup>2</sup> vs. Kontroll-Gruppe 0,76 L/min/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ , Änderung um 216%; Vena porta: 0,46 L/min/m<sup>2</sup> vs. Kontroll-Gruppe 1,25 L/min/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ , Änderung um 171%; Vena hepatica: 0,84 L/min/m<sup>2</sup> vs. Kontroll-Gruppe 1,18 L/min/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ , Änderung um 40,48%) [81]. Auch in unseren Messungen konnten wir eine minimal verminderte Fließgeschwindigkeit im Truncus coeliacus nachweisen (Gruppe 1: 127,82 cm/s; Gruppe 2: 134,92 cm/s;  $p=0,355$ , Differenz 5,55%), diese war jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

### 4.3.2 Lebersteifigkeit T0

Bei der Leberelastographie zeigten sich in unserer Studie grundlegend erhöhte Baseline-Werte der Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten. Sowohl in den Inspirations- als auch Exspirationsmessungen waren die Werte der Fontan-Patienten signifikant im Vergleich zur gesunden Gruppe erhöht (Gruppe 1 iLS 12,98 kPa vs. Gruppe 2 iLS 3,97 kPa,  $p<0,002$ ; Gruppe 1 eLS 15,01 kPa vs. Gruppe 2 eLS 4,48 kPa,  $p<0,002$ ) (siehe Tabelle 10, Abbildung 7).

Ähnliche Werte wurden in anderen Leberelastographie-Studien ermittelt: Kutty et al. stellten bei Fontan-Patienten (mittleres Alter 8,3 Jahre) durchschnittlich eine Lebersteifigkeit von 15,6 kPa fest und bei der gesunden Vergleichsgruppe eine Lebersteifigkeit von 5,5 kPa [83]. Auch in der Studie von Chemello et al. betrug die Lebersteifigkeit durchschnittlich 17,5 kPa bei Patienten ohne fortgeschrittene FALD in einem Alter von

30 Jahren [64]. In Studien von Rathgeber et al. und Munstermann et al. wurden sogar durchschnittliche Werte von 21,3 kPa [31] und 22,5 kPa [30] bei Fontan-Patienten in einem Durchschnittsalter von 11,7 Jahren gemessen. Dies kann durch die grundlegend veränderte Hämodynamik des Fontan-Kreislaufes erklären werden. Infolge des Fehlens eines subpulmonalen Ventrikels und der künstlich geschaffenen Verbindung von Pulmonalarterien mit der Vena cava kommt es zu einer passiven Durchblutung der Lunge. Daraus resultiert ein chronischer Anstieg des ZVDs, was Auswirkungen auf den intrahepatischen Blutfluss hat. Diese Auswirkungen auf den intrahepatischen Blutfluss und die Lebersteifigkeit wurde bereits in Studien untersucht. Millonig et al. zeigten in ihrer Studie an Schweinelebern, dass sich der zentralvenöse Druck direkt auf die Lebersteifigkeit auswirkt [84]. Nach Abklemmen der IVC ließ sich eine direkte Erhöhung in der sonographisch gemessenen Lebersteifigkeit messen, welche nach dem Lösen der Klemme wieder abfiel und sich normalisierte. In einem zweiten Experiment an isolierten Schweinelebern wurde ein ZVD-Anstieg durch Flüssigkeitsgabe simuliert, welches zu demselben Ergebnis kam. Auch an Patienten mit klinischen Symptomen eines Rückwärtsversagens einer Herzinsuffizienz (Bein-, Lungenödeme) und ohne bekannte Lebererkrankungen konnte mittels FibroScan eine erhöhte Lebersteifigkeit gemessen, welche nach diuretischer Therapie wieder abfiel [84]. Da es sich bei den Fontan-Patienten um eine dauerhafte Erhöhung des ZVDs handelt, ist folglich die Lebersteifigkeit auch dauerhaft erhöht, was sich in allen Studienergebnissen widerspiegelt.

Unsere gesunde Vergleichsgruppe liegt mit einem Durchschnittswert von maximal 4,48 kPa bei Atemmanövern nach Foucher et al. in der untersten Kategorie und ergibt keinen Anhalt für eine Fibrose (siehe Kapitel 4.2.1). Für die Gruppe 1 würde die Einteilung nach Foucher et al. mit einer Lebersteifigkeit von >12,5 kPa bereits das Stadium einer schweren Fibrose (F3) zutreffen. Nach dem von Chemello et al. ermittelten Cut-Off-Wert für eine fortgeschrittene FALD bei >22 kPa fällt unsere Gruppe der Fontan-Patienten nicht darunter [64].

#### **4.3.3 Einfluss der Respiration auf die Lebersteifigkeit**

Um den Einfluss der Respiration auf die Lebersteifigkeit zu untersuchen, wurden die Messungen zu allen Zeitpunkten in unserer Studie jeweils in Inspiration und Exspiration durchgeführt.

In der gesunden Vergleichsgruppe lag die Lebersteifigkeit in Exspiration dabei bei 4,48 kPa, während sie in Inspiration 3,97 kPa betrug ( $p=0,045$ , Differenz von 12,85%) (siehe

Tabelle 11). Statistisch gilt dieses Ergebnis als signifikant, es hat klinisch jedoch nur eine mindere Auswirkung, da beide Werte für die gesunden Probanden innerhalb der nicht-fibrotischen Normwerte liegen [60]. Die restlichen Messungen (T15-T180) ergaben bei den gesunden Probanden in unserer Studie keinen Unterschied zwischen Inspiration und Exspiration. Da in dieser Studie zusätzlich zum Einfluss der Respiration auch der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Lebersteifigkeit untersucht wurde und nach dem Zeitpunkt T0 die Nahrungsaufnahme erfolgte, sind alle darauffolgenden Werte zusätzlich durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst und daher nicht allein auf die Respiration bezogen aussagekräftig.

Der Einfluss der Respirationsphasen ist ein vielfach untersuchter Einflussfaktor der Lebersteifigkeit. Dabei gibt es in der Literatur uneinheitliche Ergebnisse. Vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie konnten Ling et al. in einer Studie bei gesunden jungen Erwachsenen (Altersdurchschnitt 28 Jahre) eine signifikante Erhöhung in End-Exspiration messen ( $iLS=3,5 \text{ kPa}$ ;  $eLS=4,3 \text{ kPa}$ ;  $p=1,3E-18$ ; Differenz von 22,86%) [51]. Auch bei erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen lag in einer Studie von Yun et al. die end-exspiratorische Lebersteifigkeit über der end-inspiratorischen ( $p=0,001$ , Differenz von 10,13%) [52]. Dies kann erklärt werden durch den erhöhten intraabdominellen Druck, bei welchem es während der Inspiration zu einem gesteigerten Blutfluss in Richtung des Herzens kommt. Während der Exspiration dagegen vermindert sich der Rückfluss zum Herzen, das intrahepatischen Blutvolumen wird erhöht und es kommt zu einer erhöhten Lebersteifigkeit. In anderen Studien wurden jedoch gegensätzliche Ergebnisse dazu gemessen. So untersuchten Ren et al. ebenfalls den Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit bei erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und histologisch gesicherten Leberfibrosen sowie gesunden Vergleichsprobanden mittels MR-Elastographie. Dabei stellten sie sowohl bei den chronisch lebererkrankten Patienten eine erhöhte Lebersteifigkeit in End-Inspiration ( $iLS=3,69 \text{ kPa}$  vs.  $eLS=3,40 \text{ kPa}$ ;  $p<0,001$ , Differenz 8,53%) fest, nicht jedoch bei den gesunden Probanden ( $iLS=2,20 \text{ kPa}$  vs.  $eLS=2,17 \text{ kPa}$ ;  $p=0,125$ , Differenz 1,38%) [85]. Den Anstieg der Lebersteifigkeit in Inspiration erklären sie durch die Kompression der Leber durch das Zwerchfell bei der Einatmung und einem damit einhergehenden Druckanstieg in den hepatischen Venen, wodurch die Lebersteifigkeit ansteigt. Bei gesunden Probanden hingegen könnte die Leber mit der vaskulären Kapazität für einen kompensatorischen Ausgleich wirken, was durch das veränderte Gewebe bei chronisch Leberkranken nicht mehr funktioniert [85]. In einer Studie von Wang et al. wurde in der MR-gesteuerten Elastographie

bei gesunden Probanden eine erhöhte Lebersteifigkeit in End-Inspiration festgestellt [86]. Da diese Studien jedoch mit unterschiedlichen Patientenkohorten sowie diagnostischen Tools arbeiten, kann dies in veränderten Werten oder unterschiedlichen Ergebnissen resultieren.

Bei Fontan-Patienten wurde der Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit bislang nicht untersucht. In unserer Studie zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Inspiration und Exspiration (siehe Tabelle 13, iLS=12,98 kPa, eLS=15,01 kPa). Da die Fontan-Zirkulation mit einer grundlegend anderen Hämodynamik einhergeht, können auch unter den beeinflussenden Faktoren andere Ergebnisse als bei der gesunden Vergleichsgruppe zu erwarten sein. Bei physiologischer Hämodynamik kommt es durch die Atemmechanik zu einem Unterdruck in der Lunge und einem erhöhten intraabdominellen Druck, was zu einem gesteigerten Blutfluss in Richtung des Herzens führt und somit auch zu einem erhöhten Blutfluss in den hepatischen Venen (siehe Abbildung 4) [53, 85]. Die Fontan-Zirkulation ist jedoch durch einen chronisch erhöhten ZVD gekennzeichnet und geht damit generell mit einer dauerhaft verminderten Fließgeschwindigkeit im venösen System einher. Dieser verminderte Fluss und erhöhte ZVD bedingen die dauerhaft erhöhte Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten. Daher lässt es auf die Vermutung schließen, dass die physiologischen Auswirkungen der Atemmechanik bei Patienten mit normaler Hämodynamik bei Patienten mit Fontan-Zirkulation eine untergeordnete Rolle spielt und keine relevante Auswirkung auf die Lebersteifigkeit hat.

#### 4.3.4 Einfluss des Alters

##### 4.3.4.1 Einfluss des Alters auf die Gefäßparameter

Bei den Fontan-Patienten ergab der Durchmesser der Vena cava inferior einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untergruppen. Für die Gruppe 1a (15-19 Jahre) lag der Durchmesser bei 1,61cm, während dieser bei der Gruppe 1b (20-25 Jahre) bei 1,90cm lag ( $p<0,005$ ) (siehe Tabelle 14). In der Regressionsanalyse zeigte sich dabei eine schwache positive Korrelation zum Alter mit einem Koeffizienten  $R^2$  von 0,403 (Tabelle 15, Abbildung 10). Valecchi et al. in einer Studie bei gesunden Erwachsenen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen IVC-Durchmesser und Alter feststellen ( $p<0,01$ ) [82]. In einer Metaanalyse verschiedener Studien versuchten Sienz et al. jedoch, Normwerte für die Gefäße in der Abdomen-Sonographie festzulegen und fanden dabei, dass uneinheitli-

che Ergebnisse zum Einfluss des Alters auf den Durchmesser der Vena cava inferior vorliegen [87]. Auch der Einfluss von Gewicht, Körpergröße und BMI auf den Durchmesser der IVC sind in der Literatur umstritten. Bei unseren Untersuchungen ergab sich die stärkste Korrelation zur Körpergröße ( $R^2=0,770$ ), während das Gewicht mit 0,610 und der BMI schwach mit 0,262 korrelierten. Die Zeit seit Fontan-Komplettierung zeigte eine Korrelation von  $R^2=0,311$ . Diese Ergebnisse spiegelten sich in einer Studie von Kathuria et al. wider, in der bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen ebenfalls eine positive Korrelation zum Gewicht gemessen wurde ( $R^2=0,81$ ) und nur eine schwach positive Korrelation zum BMI [88].

Generell liegen die gemessenen Werte des Durchmessers der Vena cava inferior für beide Untergruppen der Fontan-Patienten im Bereich der Normwerte bei gesunden Patienten in vergleichbaren Altersklassen: Kathuria et al. maßen in einer Kohorte von 13-22-Jährigen einen maximalen Durchmesser der IVC von 2,1cm [88]. Somit kann man davon ausgehen, dass in unserer Kohorte der Fontan-Patienten noch keine Gefäßdilatation durch den chronisch erhöhten ZVD und Kongestion bestand.

Bei der Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Gefäßparameter konnte in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden keine signifikanten Unterschiede oder Korrelationen zum Alter, Größe, Gewicht oder BMI festgestellt werden (siehe Tabelle 16). Dies könnte dadurch begründet werden, dass die Abstände zwischen den Altersgruppen möglicherweise nicht groß genug gewählt wurden (15-19 Jahre und 20-25 Jahre).

#### 4.3.4.2 Einfluss des Alters auf die Lebersteifigkeit

Der Einfluss des Alters auf die Lebersteifigkeit wurde bereits mehrfach untersucht. Dabei gibt es in der Literatur deutliche Diskrepanzen. In einer Studie an pädiatrischen Patienten konnten Goldschmidt et al. keine Beeinflussung der Lebersteifigkeit durch das Alter feststellen [89]. Dabei wurde der Altersrange in den Gruppen eher klein gewählt: 0-2y (4,1kPa), 3-5y (4,2kPa), 6-11y (4,6kPa), >11y (4,6kPa). Tokuhara et al. wählten die Altersabstände etwas größer und maßen in drei verschiedenen Altersgruppen im Alter von 1-18 Jahre ebenfalls keine altersabhängige Veränderung der sonographisch gemessene Lebersteifigkeit: 1-5y (3,4kPa), 6-11y (3,8kPa), 12-18y (4,1kPa) [49]. In noch größeren Altersabständen bei erwachsenen gesunden Patienten in einer Altersspanne von 18-70 Jahren stellten Sirli et al. ebenfalls keine Unterschiede in der Lebersteifigkeit fest: 18-29y (5kPa), 30-39y (4,5kPa), 40-49 (5kPa), 50-59y (4,7kPa), 60-69 (5kPa), >70 (4,7kPa) [90].

Dagegen beschrieben Li et al. ebenfalls in pädiatrischen Patienten (Alter 2-18) eine positive Korrelation der Lebersteifigkeit mit dem Alter. So wurde zwischen zwei Gruppen im Alter von 0-3 Jahren sowie 3-18 Jahren eine positive Korrelation von Lebersteifigkeit zum Alter gemessen ( $LS[0-3]=4,49\text{ kPa}$ ;  $LS[3-18]=4,79\text{ kPa}$ , Differenz von 6,68%, Regressionskoeffizient 0,05,  $p=0,002$ ) [47]. Auch in einer MRE-gesteuerten Studie von Etchell et al. bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen konnte eine altersabhängige Veränderung aufgezeigt werden: 5-14y (5,6kPa), 15-18y (6,5kPa), 22-36y (7,8kPa) [48]. Weitere Studien von Engelmann et al. und Brunnert et al. bestätigen diesen Einfluss auf die Lebersteifigkeit im Kindesalter [65, 91].

In unserer Studie ergab sich kein Unterschied in der Lebersteifigkeit zwischen den verschiedenen Altersgruppen, weder bei Fontan-Patienten noch bei der gesunden Vergleichsgruppe. Dies könnte jedoch auch an dem geringen Altersabstand zwischen den Untergruppen liegen.

Bei Fontan-Patienten beziehen sich die Studien zur Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Lebersteifigkeit vor allem auf die Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und der vergangenen Zeit seit der Fontan-Komplettierung. Da die Lebersteifigkeit bei einem Fontan-Kreislauf primär durch den chronisch erhöhten zentralvenösen Druck und die progressive hepatische Kongestion verursacht wird, wirken Einflüsse wie das Alter (genau wie Respiration und Nahrungsaufnahme) eher sekundär. So konnten Rathgeber et al. eine positive Korrelation zwischen der Zeit seit Fontan-Operation (und somit des Alters) und der gemessenen Lebersteifigkeit feststellen ( $p<0,01$ ) [31]. Dies konnte von Schleiger et al. bestätigt werden ( $p=0,013$ ) [76]. In beiden diesen Studien wurden in den Fontan-Kohorten allerdings auch Patienten mit bekannten schwereren Stadien der FALD, bzw. Leberzirrhosen, und erhöhten Fontan-Drücke inkludiert. In unserer Studie zeigten die Fontan-Patienten stabile Kreisläufe mit wenig Impakt des erhöhten ZVDs auf Fließgeschwindigkeiten der hepatischen Gefäße und die Werte der Lebersteifigkeit ließen nicht auf schwerwiegende Fibrosen schließen (siehe Kapitel 4.3.1 und Kapitel 4.3.2). Folglich muss die Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und Zeit seit Fontan-Komplettierung nicht gezwungenermaßen positiv sein, sondern es liegt die Vermutung nahe, dass die Lebersteifigkeit insbesondere einen Zusammenhang mit dem klinischen Bild und den Komplikationen eines Fontan-Kreislaufes aufweist.

#### 4.4 Limitationen der Studie

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Studie weist einige Limitationen auf.

In der Studie wurde eine Fontan-Population von 25 Patienten untersucht, was auf den ersten Blick wenig erscheinen kann. Diese Berechnung der Stichprobe erfolgte basierend auf den Werten der verfügbaren Literatur. Da es jedoch keine verfügbaren Studien zu Einflussfaktoren (wie z.B. Nahrungsaufnahme und Respirationsphase) auf die Lebersteifigkeit bei Fontan-Patienten gab, wurde die Standardabweichung kleiner gewählt, als sie in später in unseren Daten gefunden wurde. Aufgrund der geringen Prävalenz von Fontan-Patienten sind hierfür eventuell weiter multizentrische Studien mit größeren Patientenpopulationen erforderlich.

Außerdem wurden die Messungen der Transienten Elastographie in der Studie abwechselnd von zwei Untersuchern durchgeführt. Daher sind etwaige Differenzen in den Messungen nicht auszuschließen.

In der Studie wurden zwei Einflussfaktoren zeitgleich untersucht, daher sind alle Messungen ab Nahrungsaufnahme nicht allein aussagekräftig für den Einfluss der Respiration auf die Lebersteifigkeit. Ein Großteil der Daten ist damit nicht singulär auf die Respiration bezogen interpretierbar.

Des Weiteren kann es zu durch die individuelle Mitarbeit der Probanden zu Störgrößen in den Messungen gekommen sein. Es ist nicht gänzlich objektiv beurteilbar, ob jeder Proband die Atemkommandos gleich durchgeführt hat. Die Intensität der Atemmanöver z.B. bei Atmung durch Bauchpresse kann zu verfälschten Ergebnissen führen.

#### 4.5 Fazit und klinische Bedeutung, Ausblick

Die TE wurde bereits vielfach als diagnostisches Tool zur Beurteilung von Leberfibrosen und Leberzirrhosen bei Erwachsenen mit chronischen Lebererkrankungen untersucht. Auch an pädiatrischen Patientenkohorten wurde die Ergebnisse in Hinsicht auf die Vergleichbarkeit zum Goldstandard der Biopsie validiert. Insbesondere die schnelle und einfache Verfügbarkeit sowie schmerzlose und nicht-invasive Methodik bietet dabei große Vorteile. Die für die TE-Messungen geltenden Rahmenbedingungen und Untersuchungsempfehlungen schließen dabei Nüchternheit des Patienten sowie Messungen in Inspirati-

onshaltung mit ein und wurden so auch für alle anderen Patientenpopulationen übernommen. Auch bei Fontan-Patienten findet die TE bereits breite Anwendung in den Kontroll- und Screeninguntersuchungen der Fontan-associated Liver Disease und auch hierbei wurden die allgemein geltenden Empfehlungen der TE übernommen. Da bei Fontan-Patienten jedoch grundlegend andere Verhältnisse im Kreislauf herrschen, ist fraglich, ob die gleichen Voraussetzungen für diese Patientenkohorte gelten.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Respiration keine Auswirkung auf die Lebersteifigkeit von Fontan-Patienten hat. Dies ist insbesondere für die kleinere Kinder von Bedeutung und für Kinder, die keine Atemkommandos befolgen können. Dadurch können die Kontrolluntersuchungen für Fontan-Patienten angenehmer gestaltet werden.

Außerdem konnten wir feststellen, dass die Lebersteifigkeit nicht altersabhängig korreliert. Daher sollen die Ergebnisse der Screening- und Kontrolluntersuchungen anhand vom Einschätzen des klinischen Befindens sowie in Kombination mit Befunden und etwaigen weiteren Komplikationen beurteilt werden, ohne altersspezifische Grenzwerte zu verwenden.

Um den Einfluss des Fontan-Druckes und anderer Komplikationen auf die Lebersteifigkeit zu untersuchen, bedarf es weiterer Studien größerer Patientenzahlen und Einschluss von Fontan-Patienten mit z.B. Failing Fontan, oder bekannten Leberzirrhosen, welche in dieser Studie ausgeschlossen wurden.

## Literaturverzeichnis

1. van der Linde, D., et al., *Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2241-7.
2. Lindinger, A., G. Schwedler, and H.W. Hense, *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. Klin Padiatr, 2010. **222**(5): p. 321-6.
3. van der Bom, T., et al., *The changing epidemiology of congenital heart disease*. Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(1): p. 50-60.
4. Andresen, D., *Deutscher Herzbericht*. Deutsche Herzstiftung, 2020. **32**.
5. Hager, A.O., S.; Cesnjevar, R., *S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter*. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie Leitlinien, 2013.
6. Garcia, A.M., J.T. Beatty, and S.J. Nakano, *Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: physiological and molecular considerations*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020. **318**(4): p. H947-H965.
7. Heaton, J. and D. Heller, *Single Ventricle*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
8. Broda, C.R., T.E. Downing, and A.S. John, *Diagnosis and management of the adult patient with a failing Fontan circulation*. Heart Fail Rev, 2020. **25**(4): p. 633-646.
9. Rychik, J., *The Relentless Effects of the Fontan Paradox*. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2016. **19**(1): p. 37-43.
10. DiPaola, F.W., et al., *Effect of Fontan operation on liver stiffness in children with single ventricle physiology*. Eur Radiol, 2017. **27**(6): p. 2434-2442.
11. Rychik, J., et al., *Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **140**(6): p. e234-e284.
12. Berzigotti, A., et al., *Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e58742.
13. Fontan, F. and E. Baudet, *Surgical repair of tricuspid atresia*. Thorax, 1971. **26**(3): p. 240-8.
14. Haas, N.A.J., Ch.; Photiadis, J.; Kramer, H.-H., *29 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)*. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie Leitlinien, 2013.
15. Jaquiss, R. and M. Imamura, *Single ventricle physiology: surgical options, indications and outcomes*. Curr Opin Cardiol, 2009. **24**(2): p. 113-8.
16. Ohye, R.G., D. Schranz, and Y. D'Udekem, *Current Therapy for Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Single Ventricle Lesions*. Circulation, 2016. **134**(17): p. 1265-1279.
17. Haas, N., *Kinderkardiologie: Klinik Und Praxis Der Herzerkrankungen Bei Kindern, Jugendlichen Und Jungen Erwachsenen ; 110 Tabellen*. Thieme, 2011. 2011.

18. Kverneland, L.S., P. Kramer, and S. Ovroutski, *Five decades of the Fontan operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation*. Congenit Heart Dis, 2018. **13**(2): p. 181-193.
19. Dennis, M., et al., *Clinical Outcomes in Adolescents and Adults After the Fontan Procedure*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(9): p. 1009-1017.
20. Jones, M.B., *The Fontan Procedure for Single-Ventricle Physiology*. Crit Care Nurse, 2018. **38**(1): p. e1-e10.
21. Tellez, L., E. Rodriguez de Santiago, and A. Albillos, *Fontan-associated Liver Disease*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018. **71**(3): p. 192-202.
22. Kumar, T.K.S., *The failing Fontan*. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2021. **37**(Suppl 1): p. 82-90.
23. de Lange, C., *Imaging of complications following Fontan circulation in children - diagnosis and surveillance*. Pediatr Radiol, 2020. **50**(10): p. 1333-1348.
24. Wan, D., et al., *Atrial arrhythmias and thromboembolic complications in adults post Fontan surgery*. Open Heart, 2020. **7**(2).
25. Muraoka, M., et al., *Long-Term Renal Involvement in Association with Fontan Circulation*. Pediatr Cardiol, 2024. **45**(2): p. 340-350.
26. Johnson, J.N., D.J. Driscoll, and P.W. O'Leary, *Protein-losing enteropathy and the Fontan operation*. Nutr Clin Pract, 2012. **27**(3): p. 375-84.
27. Bearl, D.W., et al., *Fontan-associated plastic bronchitis waitlist and heart transplant outcomes: A PHTS analysis*. Pediatr Transplant, 2021. **25**(5): p. e13951.
28. Asrani, S.K., et al., *Congenital heart disease and the liver*. Hepatology, 2012. **56**(3): p. 1160-9.
29. de Lange, C., T. Moller, and H. Hebelka, *Fontan-associated liver disease: Diagnosis, surveillance, and management*. Front Pediatr, 2023. **11**: p. 1100514.
30. Munsterman, I.D., et al., *The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: results from a prospective multimodality screening cohort*. Eur Heart J, 2019. **40**(13): p. 1057-1068.
31. Rathgeber, S.L., et al., *Fontan-Associated Liver Disease: Spectrum of Disease in Children and Adolescents*. J Am Heart Assoc, 2020. **9**(1): p. e012529.
32. Kogiso, T. and K. Tokushige, *Fontan-associated liver disease and hepatocellular carcinoma in adults*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 21742.
33. Emamalilee, J., et al., *Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations*. Circulation, 2020. **142**(6): p. 591-604.
34. Bae, J.M., et al., *Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings*. Eur J Radiol, 2016. **85**(4): p. 850-6.
35. Pawlus, A., et al., *Ultrasound Elastography--Review of Techniques and Its Clinical Applications in Pediatrics--Part 1*. Adv Clin Exp Med, 2015. **24**(3): p. 537-43.
36. Barr, R.G., *Shear wave liver elastography*. Abdom Radiol (NY), 2018. **43**(4): p. 800-807.

37. Nowicki, A. and K. Dobruch-Sobczak, *Introduction to ultrasound elastography*. J Ultrason, 2016. **16**(65): p. 113-24.
38. Poterucha, J.T., et al., *Magnetic Resonance Elastography: A Novel Technique for the Detection of Hepatic Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma After the Fontan Operation*. Mayo Clin Proc, 2015. **90**(7): p. 882-94.
39. Gordon-Walker, T.T., K. Bove, and G. Veldtman, *Fontan-associated liver disease: A review*. J Cardiol, 2019. **74**(3): p. 223-232.
40. Baek, J.S., et al., *Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors*. Heart, 2010. **96**(21): p. 1750-5.
41. Emamaullee, J., et al., *Non-invasive biomarkers of Fontan-associated liver disease*. JHEP Rep, 2021. **3**(6): p. 100362.
42. Ferraioli, G., et al., *Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations*. Ultrasound Med Biol, 2018. **44**(12): p. 2419-2440.
43. Andersen, S.B., et al., *Ultrasound Elastography Is Useful for Evaluation of Liver Fibrosis in Children-A Systematic Review*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(4): p. 389-99.
44. Silva, M., et al., *Effect of Meal Ingestion on Liver Stiffness and Controlled Attenuation Parameter*. GE Port J Gastroenterol, 2019. **26**(2): p. 99-104.
45. Ferraioli, G., et al., *WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver*. Ultrasound Med Biol, 2015. **41**(5): p. 1161-79.
46. Arena, U., et al., *Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution*. Hepatology, 2013. **58**(1): p. 65-72.
47. Li, D.K., et al., *Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis*. Liver Int, 2020. **40**(11): p. 2602-2611.
48. Etchell, E., et al., *Liver Stiffness Values Are Lower in Pediatric Subjects than in Adults and Increase with Age: A Multifrequency MR Elastography Study*. Radiology, 2017. **283**(1): p. 222-230.
49. Tokuhara, D., Y. Cho, and H. Shintaku, *Transient Elastography-Based Liver Stiffness Age-Dependently Increases in Children*. PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0166683.
50. Ratchatasettakul, K., et al., *The inverse effect of meal intake on controlled attenuation parameter and liver stiffness as assessed by transient elastography*. BMC Gastroenterol, 2017. **17**(1): p. 50.
51. Ling, W., et al., *Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement*. Eur J Radiol, 2013. **82**(2): p. 335-41.
52. Yun, M.H., et al., *The effect of the respiratory cycle on liver stiffness values as measured by transient elastography*. J Viral Hepat, 2011. **18**(9): p. 631-6.
53. van der Woude, S.F.S., et al., *The Influence of Respiration on Blood Flow in the Fontan Circulation: Insights for Imaging-Based Clinical Evaluation of the Total Cavopulmonary Connection*. Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 683849.

54. Surrey, L.F., et al., *Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation*. Hum Pathol, 2016. **57**: p. 106-115.
55. Rychik, J., et al., *The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium*. Pediatr Cardiol, 2012. **33**(7): p. 1001-12.
56. Chen, B., et al., *Assessment of Liver Stiffness in Pediatric Fontan Patients Using Transient Elastography*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2016. **2016**: p. 7125193.
57. Braun, A., et al., *Liver stiffness in Fontan patients: the effect of respiration and food intake*. Front Med (Lausanne), 2023. **10**: p. 1192017.
58. Drury, N.E., et al., *Research priorities in single-ventricle heart conditions: a United Kingdom national study*. Cardiol Young, 2019. **29**(3): p. 303-309.
59. Schumacher, K.R., et al., *Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis*. J Pediatr, 2015. **166**(4): p. 970-7.
60. Foucher, J., et al., *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study*. Gut, 2006. **55**(3): p. 403-8.
61. Coco, B., et al., *Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases*. J Viral Hepat, 2007. **14**(5): p. 360-9.
62. Jain, V., et al., *Utility and accuracy of transient elastography in determining liver fibrosis: a case-control study*. Eur J Pediatr, 2020. **179**(4): p. 671-677.
63. Behairy Bel, S., et al., *Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter?* World J Gastroenterol, 2016. **22**(16): p. 4238-49.
64. Chemello, L., et al., *Role of Transient Elastography to Stage Fontan-Associated Liver Disease (FALD) in Adults with Single Ventricle Congenital Heart Disease Correction*. J Cardiovasc Dev Dis, 2021. **8**(10).
65. Brunnert, L., et al., *Pediatric percentiles for transient elastography measurements - effects of age, sex, weight status and pubertal stage*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1030809.
66. Dietrich, C.F., et al., *EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)*. Ultraschall Med, 2017. **38**(4): p. e48.
67. Castera, L., *Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. **25**(2): p. 291-303.
68. Kettaneh, A., et al., *Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients*. J Hepatol, 2007. **46**(4): p. 628-34.
69. de Ledinghen, V. and J. Vergniol, *Transient elastography (FibroScan)*. Gastroenterol Clin Biol, 2008. **32**(6 Suppl 1): p. 58-67.
70. Alvarez, D., et al., *Meal ingestion markedly increases liver stiffness suggesting the need for liver stiffness determination in fasting conditions*. Gastroenterol Hepatol, 2015. **38**(7): p. 431-5.

71. Pinsky, M.R., *Cardiopulmonary Interactions: Physiologic Basis and Clinical Applications*. Ann Am Thorac Soc, 2018. **15**(Suppl 1): p. S45-S48.
72. Brecher, G.A. and C.A. Hubay, *Pulmonary blood flow and venous return during spontaneous respiration*. Circ Res, 1955. **3**(2): p. 210-4.
73. Deorsola, L., et al., *Liver stiffness modifications shortly after total cavopulmonary connection*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016. **23**(4): p. 513-8.
74. Kutty, S.S., et al., *Hepatic stiffness in the bidirectional cavopulmonary circulation: The Liver Adult-Pediatric-Congenital-Heart-Disease Dysfunction Study group*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **151**(3): p. 678-684.
75. Alsaied, T., et al., *Relation of Magnetic Resonance Elastography to Fontan Failure and Portal Hypertension*. Am J Cardiol, 2019. **124**(9): p. 1454-1459.
76. Schleiger, A., et al., *Severity of Fontan-Associated Liver Disease Correlates with Fontan Hemodynamics*. Pediatr Cardiol, 2020. **41**(4): p. 736-746.
77. Wu, F.M., et al., *Transient elastography may identify Fontan patients with unfavorable hemodynamics and advanced hepatic fibrosis*. Congenit Heart Dis, 2014. **9**(5): p. 438-47.
78. Teufel-Schafer, U., et al., *Transient elastography correlated to four different histological fibrosis scores in children with liver disease*. Eur J Pediatr, 2021. **180**(7): p. 2237-2244.
79. Meyer, Z., et al., *Transient liver elastography in the follow-up of Fontan patients: results of a nation wide survey in Germany*. Front Pediatr, 2023. **11**: p. 1194641.
80. Lee, J.H., et al., *Evaluation of Portal, Splenic, and Hepatic Vein Flows in Children Undergoing Congenital Heart Surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2023. **37**(8): p. 1456-1468.
81. Caro-Dominguez, P., et al., *Magnetic Resonance Imaging Assessment of Blood Flow Distribution in Fenestrated and Completed Fontan Circulation with Special Emphasis on Abdominal Blood Flow*. Korean J Radiol, 2019. **20**(7): p. 1186-1194.
82. Valecchi, D., et al., *Assessment of internal diameters of abdominal and femoral blood vessels in 250 living subjects using color Doppler ultrasonography*. Ital J Anat Embryol, 2010. **115**(3): p. 180-4.
83. Kutty, S.S., et al., *Increased hepatic stiffness as consequence of high hepatic afterload in the Fontan circulation: a vascular Doppler and elastography study*. Hepatology, 2014. **59**(1): p. 251-60.
84. Millonig, G., et al., *Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure*. J Hepatol, 2010. **52**(2): p. 206-10.
85. Ren, H., et al., *Effect of breath holding at the end of the inspiration and expiration phases on liver stiffness measured by 2D-MR elastography*. Abdom Radiol (NY), 2021. **46**(6): p. 2516-2526.
86. Wang, K., et al., *Repeatability and reproducibility of 2D and 3D hepatic MR elastography with rigid and flexible drivers at end-expiration and end-inspiration in healthy volunteers*. Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(12): p. 2843-2854.
87. Sienz, M., A. Ignee, and C.F. Dietrich, [Sonography today: reference values in abdominal ultrasound: aorta, inferior vena cava, kidneys]. Z Gastroenterol, 2012. **50**(3): p. 293-315.

88. Kathuria, N., et al., *The baseline diameter of the inferior vena cava measured by sonography increases with age in normovolemic children.* J Ultrasound Med, 2015. **34**(6): p. 1091-6.
89. Goldschmidt, I., et al., *Application and limitations of transient liver elastography in children.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **57**(1): p. 109-13.
90. Sirli, R., et al., *Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness?* J Gastrointest Liver Dis, 2009. **18**(1): p. 57-60.
91. Engelmann, G., et al., *Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children.* Eur J Pediatr, 2012. **171**(2): p. 353-60.

## Anhang A: Publikationsliste

### Kongressbeiträge:

Braun, A, *LIVER-STAR: Liver Stiffness of Teens, Adults and Fontan-Patients affected by Respiration.* Vortrag beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK), Hamburg, Februar 2023.

### Publikationen:

Braun A, Mühlberg R, Fischer M, Haas NA, Meyer Z. *Liver stiffness in Fontan patients: the effect of respiration and food intake.* Front Med (Lausanne). 2023 Sep 7;10:1192017. doi: 10.3389/fmed.2023.1192017. PMID: 37746087; PMCID: PMC10512863.

Meyer Z, Haas N, Mühlberg R, Braun A, Fischer M, Mandilaras G. *Transient liver elastography in the follow-up of Fontan patients: results of a nation wide survey in Germany.* Front Pediatr. 2023 Aug 30;11:1194641. doi: 10.3389/fped.2023.1194641. PMID: 37711600; PMCID: PMC10499538.

Mandilaras G, Meyer Z, Mühlberg R, Braun A, Haas NA, Jakob A, Dalla Pozza R, Wildgruber M, Fischer M. *Routine follow-up transjugular liver biopsy in Fontan patients: technical considerations and safety of an initial case series and literature review.* Front Pediatr. 2023 Nov 21;11:1204545. doi: 10.3389/fped.2023.1204545. PMID: 38078328; PMCID: PMC10702943.

## Anhang B: Ethikvotum



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München  
 Klinikum der Universität München  
 Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie  
 Dr. Zora Meyer  
 Klinikum Großhadern  
 81377 München

Vorsitzender:  
 Prof. Dr. W. Eisenmenger  
 Telefon+49 (0)89 440055191  
 Telefax+49 (0)89 440055192  
 Ethikkommission@med.uni-muenchen.de  
[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Anschrift:  
 Pettenkoferstr. 8a  
 D-80336 München

Ansprechpartner:  
 Oskars Mikazans, M.A.  
 Telefon: 089-4400 57604  
 E-Mail: oskars.mikazans@med.uni-muenchen.de

05.07.2021 Hb/om

Projekt Nr. 21-0165 (bitte bei Schriftwechsel angeben)

### Beratung nach Fakultätsrecht

Studentitel: Liver Stiffness of Teens, Adults and Fontan-Patients effected by Respiration and Standardized Meal  
 Antragsteller: Dr. med. Zora Meyer, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München  
 Untersucher: Dr. med. Zora Meyer, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München  
 Prof. Dr. Nikolaus Haas, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrte Frau Dr. Meyer,

besten Dank für Ihre Schreiben vom 18.06.2021 und 05.07.2021 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

### Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.

---

Mitglieder der Kommission:  
 Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. R. M. Huber (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Wendtner (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Dr. G. Atzani, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. R. Gärtnér, Prof. Dr. O. Genzel-Borovicsányi, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. R. Höhfeld, Prof. Dr. A. Holstege, Prof. Dr. V. Klausse, Dr. F. Kohlmayer, Dr. K. Kühlmeyer, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenzi, Prof. Dr. U. Mansmann, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. Mudra, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeiffer, Dr. R. Ratzei, Prof. Dr. H. Scharday, Prof. Dr. M. Schmaussa, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Dr. B. Vogl, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. M. Wörnle, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen (trifft nur für interventionelle Projekte zu).
- Das Ende der Studie ist anzugeben und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern. Bitte berücksichtigen Sie, dass diese Bewertung die ggf. erforderliche Konsultation des behördlichen Datenschutzbeauftragten nach Art. 30 DSGVO nicht ersetzt.
- Die Ethikkommission erklärt, dass an der Bewertung des vorliegenden Antrags niemand beteiligt war, der gemäß Bayerischem Verwaltungsverfahrensgesetz (BayVwVFG) Art. 20 als befangen anzusehen ist.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Vorsitzender der Ethikkommission

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Braun, Annabell Verena

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Der Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit bei Patienten mit Fontan-Zirkulation

.....  
selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.10.2025

Annabell Verena Braun

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## Übereinstimmungserklärung



Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



### **Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung**

Braun, Annabell Verena

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Der Effekt der Respiration auf die Lebersteifigkeit bei Patienten mit Fontan-Zirkulation**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 15.04.2025

Ort, Datum

Annabell Braun

Unterschrift Annabell Verena Braun

## Danksagung

Zuallererst möchte ich allen Proband:innen und Patient:innen meinen herzlichen Dank aussprechen. Ohne eure Teilnahme an der Studie, das Engagement und die Geduld, die ihr aufgebracht habt – inklusive der nicht zu unterschätzenden Leistung, einen halben Liter Kakao zu trinken – wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihr habt nicht nur zum Gelingen dieser Studie beigetragen, sondern auch maßgeblich zu ihrer Entstehung beigebragen. Ein herzliches „Danke“ an euch alle!

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Haas für die großartige Betreuung und Unterstützung im gesamten Verlauf der Doktorarbeit – von der Planung zur Durchführung der Studie bis zum Schreiben und Einreichen der Dissertation. Ihre unglaublich schnelle und konstruktive Rückmeldung hat mir stets weitergeholfen und die kleinen lustigen Sprüche in den Emails haben mich oftmals zum Lachen gebracht.

Ein großes Dankeschön geht an meine Zweitgutachter, für die Bereitschaft, meine Arbeit zu begleiten. Die wertvollen Anmerkungen und Impulse haben mir für die gesamten Dissertation sehr weitergeholfen.

Außerdem einen großen Dank an Zora für deine unermüdliche Unterstützung bei den zahlreichen Sonografie-Stunden und für deine wertvolle Hilfe während der Studie. Deine Expertise und Geduld haben mir enorm geholfen, die praktischen Herausforderungen zu meistern.

An Richard, ich danke dir von Herzen für die tolle und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Studie und des Paper-Schreibens, danke für den seelischen Support und das Mutmachen vor den Vorträgen und all die witzigen Momente in Großhadern -- das ganze Projekt hätte ohne dich nur halb so viel Spaß gemacht!

An Leonie, danke, dass du mir für jede noch so kleine Statistikfrage mit so viel Klarheit zur Seite gestanden hast, für die Zoom-Calls nach Frankreich und deine unerlässliche Geduld mit mir.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freunden und meiner Familie für ihre beständige Unterstützung und Geduld. Ihr habt mich in all den Jahren auf diesem Weg begleitet, mir immer den Rücken gestärkt und mich in schwierigen Momenten motiviert. Ohne euch wäre diese Reise unvorstellbar gewesen.