



Fakultät für Medizin

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Ewert)

Hepatische Veränderungen bei Adoleszenten und Erwachsenen mit
komplexen angeborenen Herzfehlern

Johanna Maria Kügel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer

2. Univ.-Prof. Dr. P. Ewert

Die Dissertation wurde am 25.08.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
15.09.2015 angenommen.

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|------------|
| INHALTSVERZEICHNIS..... | III |
| 1 EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 Kardiologische Aspekte | 1 |
| 1.1.1 Transposition der großen Arterien..... | 1 |
| 1.1.1.1 Vorhofumkehr-Operation nach Senning oder Mustard | 2 |
| 1.1.1.2 Residualbefunde nach Vorhofumkehr-Operation . | 5 |
| 1.1.2 Funktionell univentrikuläre Herzfehler | 6 |
| 1.1.2.1 Fontan-Operation bei univentrikulären Herzen.... | 6 |
| 1.1.2.2 Residualbefunde nach Fontan-Operation..... | 8 |
| 1.1.3 Pulmonalvaskuläre Erkrankung in Folge angeborene Herzfehler und Eisenmenger-Syndrom..... | 9 |
| 1.2 Hepatologische Aspekte..... | 12 |
| 1.2.1 Leberfibrose | 12 |
| 1.2.2 Leberzirrhose | 17 |
| 1.2.3 Stauungsleber..... | 21 |
| 1.2.4 Zur Diagnostik von Leberfibrose, Leberzirrhose und | 23 |
| Stauungsleber | 23 |
| 1.2.4.1 Laborchemische Diagnostik..... | 23 |
| 1.2.4.2 Bildgebende Verfahren | 27 |
| 2 ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN..... | 28 |
| 2.1 Kardiologische Fragestellungen..... | 28 |
| 2.2 Hepatologische Fragestellungen..... | 28 |
| 3 PATIENTEN/INNEN UND METHODIK | 29 |
| 3.1 Studiendesign und beteiligte Zentren..... | 29 |
| 3.2 Patientenaufklärung, Ein- und Ausschlusskriterien..... | 31 |
| 3.3 Datenschutz | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4 Technische Untersuchungen | 31 |
| 3.5 Laborchemische Untersuchung | 34 |
| 4 STATISTISCHE AUSWERTUNG..... | 36 |
| 5 ERGEBNISSE..... | 37 |
| 5.1 Basisdaten und kardiologische Daten | 37 |
| 5.2 Technische Leberuntersuchungen | 42 |
| 5.2.1 Fibroscan..... | 42 |
| 5.2.2 Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI) .. | 43 |
| 5.2.3 Vergleichbarkeit von Fibroscan und ARFI..... | 44 |
| 5.2.4 Sonographie des Abdomens | 46 |
| 5.3 Laborchemische Untersuchungen..... | 48 |
| 5.3.1 Allgemeine biochemische Marker | 48 |
| 5.3.2 Fibrosemarker | 52 |
| 5.4 Hepatologische Gesamtbeurteilung..... | 55 |
| 6 DISKUSSION..... | 57 |
| 6.1 Kardiale Ursachen von Leberveränderungen | 57 |
| 6.1.1 Pathophysiologie der Entstehung von Leberveränderungen bei Herzinsuffizienz..... | 57 |
| 6.1.2 Leberveränderungen nach Vorhofumkehr-Operation bei kompletter Transposition der großen Arterien | 58 |
| 6.1.3 Leberveränderungen nach Fontan-Operation | 59 |
| 6.1.4 Leberveränderungen bei schwerer pulmonalvaskulärer Erkrankung bei angeborenen Herzfehlern (Eisenmenger- Syndrom)..... | 61 |
| 6.2 Hepatologische Diagnostik..... | 61 |
| 6.2.1 Leberserologie | 61 |
| 6.2.2 Fibrosemarker | 64 |
| 6.2.3 Bildgebende Verfahren der Leberdiagnostik..... | 66 |
| 6.2.4 Interpretation der Fibroscan- und ARFI-Befunde..... | 69 |

| | |
|--|-----------|
| 6.2.5 Leberbiopsie..... | 70 |
| 6.3 Konsequenzen der hepatologischen Diagnostik für Prognose und Therapie, Ausblick | 71 |
| 6.4 Algorithmus der Leberdiagnostik bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern | 72 |
| 7 STUDIENLIMITATIONEN | 75 |
| 8 ZUSAMMENFASSUNG | 76 |
| 9 LITERATURVERZEICHNIS | 77 |
| 10 ANHANG..... | 90 |
| 10.1 Abkürzungsverzeichnis | 90 |
| 10.2 Abbildungsverzeichnis | 91 |
| 10.3 Tabellenverzeichnis | 92 |
| 10.4 Lebenslauf | 93 |
| 10.5 Danksagung | 95 |

1 EINLEITUNG

1.1 Kardiologische Aspekte

1.1.1 Transposition der großen Arterien

Die Transposition der großen Arterien macht 5-7% aller angeborenen Herzfehler (AHF) aus und hat eine Prävalenz von 0,2 bei 1000 Lebendgeburten. Sie ist der häufigste in der Neonatalperiode diagnostizierte zyanotische angeborene Herzfehler [1].

In 50% der Fälle ist die Erkrankung mit anderen kardiovaskulären Fehlbildungen, wie Ventrikelseptumdefekt (VSD), Stenosen im subpulmonalen Ausflusstrakt, Vorhofseptumdefekt (ASD) oder offenem Ductus arteriosus Botalli (PDA) assoziiert [2, 3].

Bei einer TGA besteht eine atrio-ventrikuläre Konkordanz und eine ventrikulo-arterielle Diskordanz [4]. Das bedeutet, dass die Aorta aus dem rechten Ventrikel entspringt, der venöses Blut in den Systemkreislauf befördert. Die Pulmonalarterie entspringt aus dem linken Ventrikel, der sauerstoffreiches Blut zurück zur Lunge transportiert [2, 4, 5]. Somit sind die beiden Kreisläufe nicht in Serie, sondern parallel geschaltet [3].

Die Aorta liegt tendenziell rechts anterior. Die beiden großen Gefäße überkreuzen sich nicht, so wie es bei einem gesunden Herzen der Fall ist, sondern liegen parallel zueinander [6]. Aus diesem Grund wird diese Anomalie auch als d-TGA beschrieben, wobei „d“ für „dextro“ steht [7].

Ein Spontanüberleben der ersten Lebensmonate oder -jahre ist in der Regel nur dann gegeben, wenn zusätzliche Shunt-Verbindungen (ASD, PFO, VSD, PDA) zwischen den beiden parallel geschalteten Kreisläufen bestehen, über die ein Austausch zwischen arteriellem und venösem Blut möglich ist [5]. Hierdurch wird eine Versorgung des Systemkreislaufs mit (teil)oxygeniertem Blut ermöglicht.

Für die Behandlung der TGA standen bis 1958 lediglich Palliativ-

maßnahmen zur Verfügung, die das Ziel hatten, die system- und pulmonalvenöse Mischung des Blutes zu verbessern und so die arterielle Sauerstoffsättigung zu steigern.

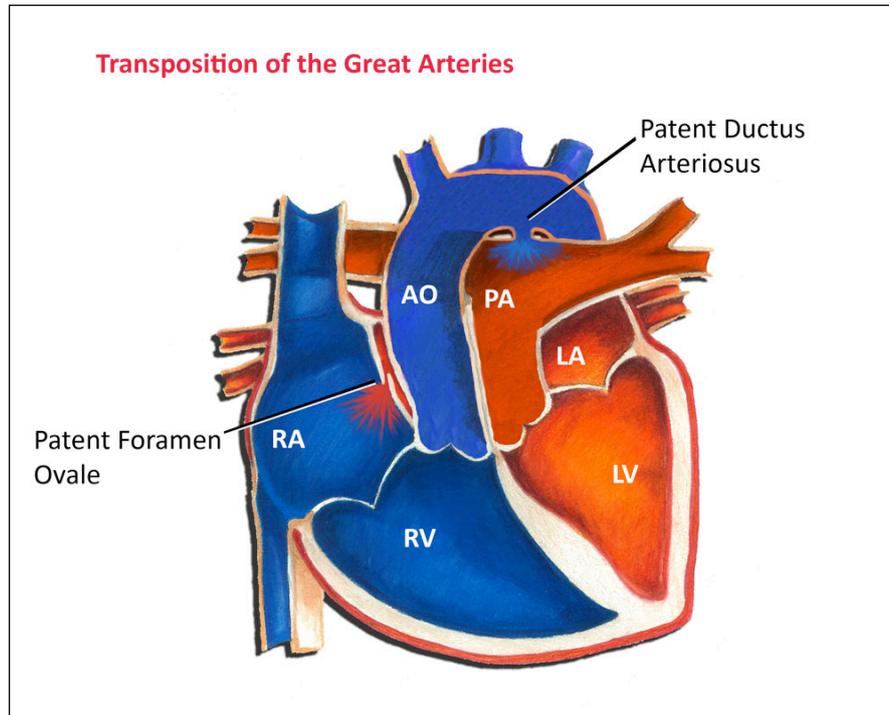


Abb. 1: Transposition der großen Gefäße
http://www.pediatricheartspecialists.com/_uploads/content/TGA_2-web.jpg

1.1.1.1 Vorhofumkehr-Operation nach Senning oder Mustard

Schon 1954 hatte ALBERT eine Korrektur auf Vorhofebene vorgeschlagen [8]. Ake SENNING berichtete dann 1959 über die erste erfolgreiche Vorhofumkehr (VHU)-Operation [9]. Senning verwendete für sein Verfahren autologes Vorhofseptum-Gewebe [10-12].

Die VHU verbreitete sich aber erst, nachdem William T. Mustard in Toronto 1964 ein eigenes Verfahren beschrieb. 1963 erfolgte seine erste erfolgreiche VHU-Operation.

Bei dieser sog. Mustard-Operation wird das Vorhofseptum exzidiert und ein hosenförmig geschnittener Baffle aus Perikard oder synthetischem Material zur Umleitung des venösen Rückflusses eingesetzt [7, 10, 13].

Dadurch wird das Blut aus der V. cava superior und inferior über die Mitralklappe in den morphologisch linken Ventrikel und von dort in die Pulmonalarterie gepumpt. Das sauerstoffreiche Blut aus den Pulmonalvenen wird über die Trikuspidalklappe in den morphologisch rechten Ventrikel und weiter in die Aorta und somit in die Körperperipherie befördert [6].

Da das Mustard-Verfahren technisch einfacher durchzuführen war, erfolgte die Senning-Operation zumindest vorübergehend seltener und die VHU nach Mustard wurde das Standardverfahren bei der Transposition der großen Arterien [7, 14].

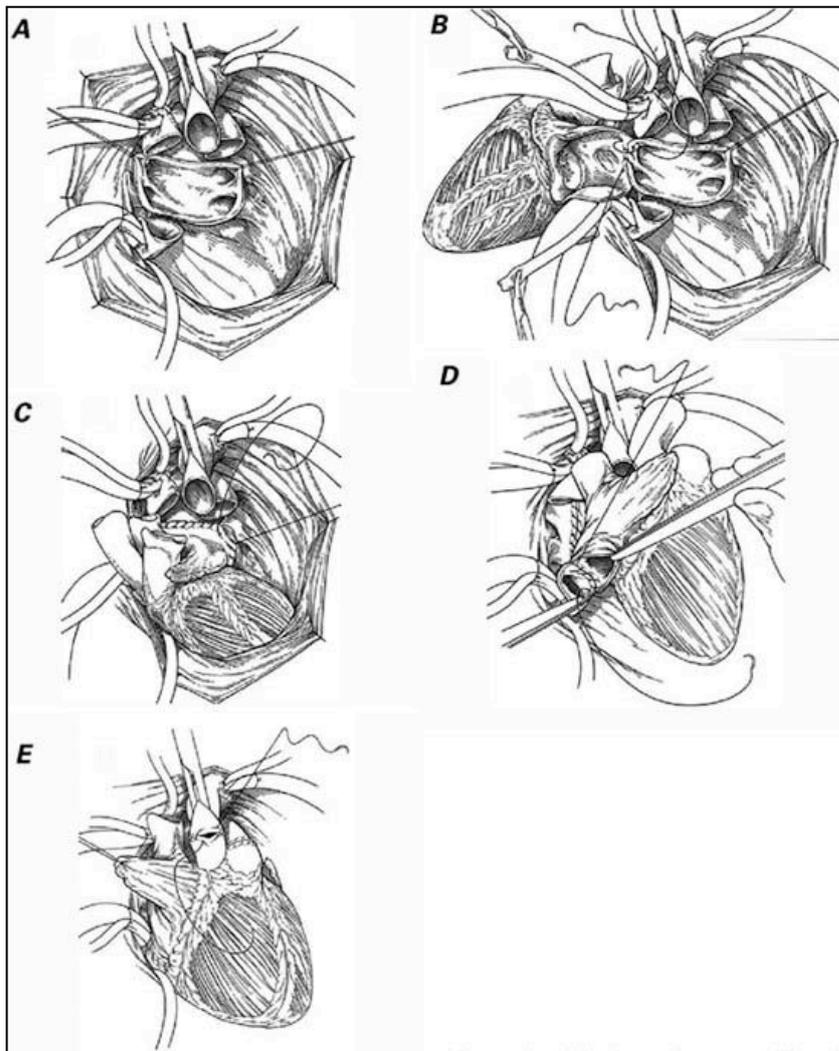


Abb. 2: Vorhofumkehr nach Mustard
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1351826/>

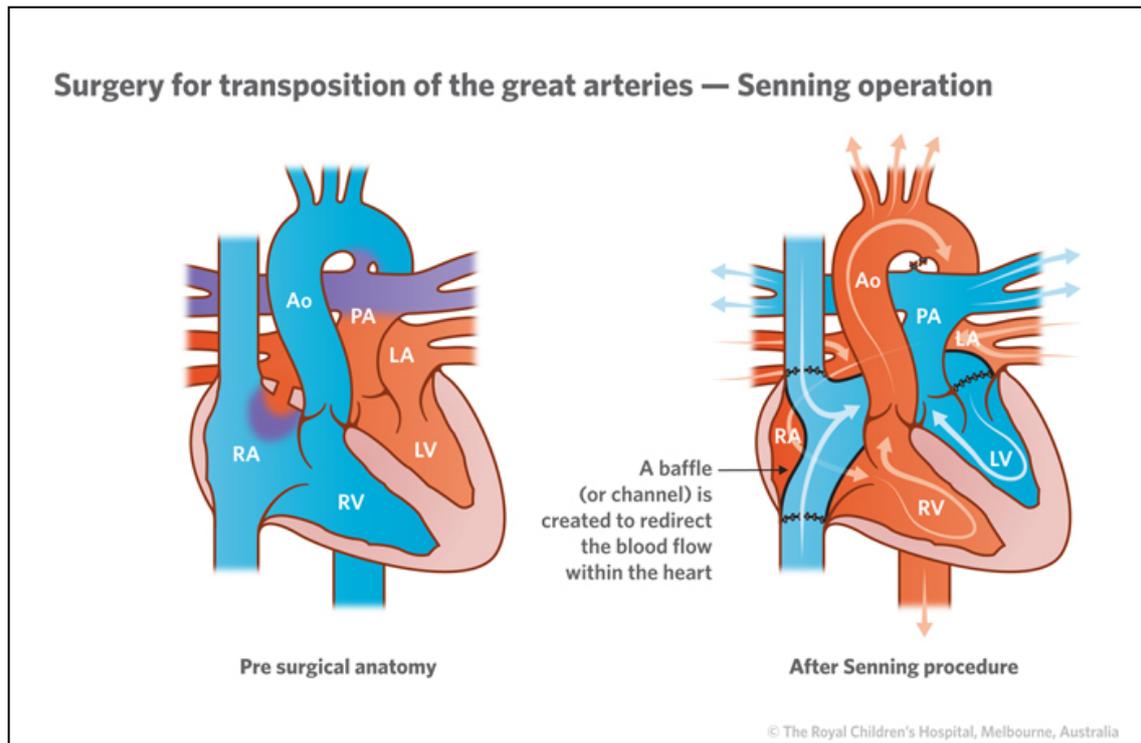


Abb. 3: Senning-Operation

http://www.rch.org.au/cardiology/heart_defects/Transposition_of_the_Great_Arteries

In den 1970er Jahren lenkte die Vorhofumkehr-Operation nach Senning jedoch wieder mehr Interesse auf sich, da vermutet wurde, dass durch den Einsatz körpereigenen Gewebes ein Mitwachsen der umgebildeten Herzstrukturen möglich sei und seltener venöse Obstruktionen entständen [14]. Hauptproblem beider Verfahren der VHU ist jedoch, dass der morphologisch rechte Ventrikel, der nach Vorhofumkehr-Operation als Systemventrikel dient, seinen Anforderungen im Langzeitverlauf nicht gewachsen ist und eine systemventrikuläre Dysfunktion mit konsekutiver Herzinsuffizienz auftreten kann [15, 16].

Aus diesem Grund wurde das Verfahren der VHU in den späten 1980er Jahren von der arteriellen Switch-Operation abgelöst, bei der die beiden Gefäße oberhalb der Taschenklappen durchtrennt und getauscht werden [11]. Da nach der arteriellen Switch-Operation -im Gegensatz zur VHU-Operation- der morphologisch rechte Ventrikel als „Pulmonalventrikel“ dient und der morphologisch linke Ventrikel die Rolle des Systemventrikels übernimmt, wird ein Hauptproblem der VHU vermie-

den, das für die Langzeitprognose der betroffenen Patienten von großer Bedeutung ist [14].

1.1.1.2 Residualbefunde nach Vorhofumkehr-Operation

Inzwischen haben viele Patienten nach VHU-Operation in der frühen Kindheit das Erwachsenenalter erreicht [17].

Das Langzeitüberleben nach Mustard-Operation liegt nach 25 Jahren für die einfache TGA bei 89,4% und für komplexen Formen der TGA mit VSD bei 76,3%. Nach Senning-Operation beträgt die Überlebenszeit nach 25 Jahren für einfache TGA 95,7% und für die komplexe TGA 84,4% [17].

Bei vielen Patienten bestehen nach VHU relevante Rest- und Folgezustände. Hierzu gehören vorzugsweise ein Versagen des morphologisch rechten Systemventrikels, eine Insuffizienz der systemischen AV-Klappe (i.e. morphologische Trikuspidalklappe), system- und pulmonalvenöse Baffle-Obstruktionen und Baffle-Lecks [15, 17, 18]. Herzrhythmusstörungen, insbesondere Sinusknotendysfunktionen, sind häufig [4, 11, 16, 19-22].

Baffle-Komplikationen sind die häufigsten Anlässe für eine Re-Operation [23]. Sarkar et al. fanden eine Re-Operationsrate von 13% nach Mustard-Operation und von lediglich 3,8% nach Senning-Operation [24].

Moons et al. untersuchten in einer multizentrischen Studie den Langzeitverlauf von 399 TGA-Patienten, von denen sich 215 der Senning-Operation und 124 der Mustard-Operation unterzogen hatten. Zehn Jahre nach VHU waren 77% aller Patienten frei von Arrhythmien. Dabei ergaben sich keine Unterschiede zwischen Mustard- und Senning-Operation. Allerdings traten bei komplexer TGA Herzrhythmusstörungen deutlich früher auf als bei einfacher TGA [17].

1.1.2 Funktionell univentrikuläre Herzfehler

Als univentrikuläre Herzfehler bezeichnet man komplexe Herzfehler. Sie können häufig keiner biventrikulären Korrektur zugeführt werden. Hierzu gehören die Atresie der Mitralklappe oder Trikuspidalklappe, Herzfehler mit Hypoplasie eines Ventrikels (z.B. hypoplastisches Linksherzsyndrom, unbalancierte AV-Septumdefekte, Pulmonalatresie mit intaktem intraventrikulären Septum) oder die Mündung beider AV-Klappen in einen Ventrikel (z.B. „double inlet ventricle“) [25, 26].

1.1.2.1 Fontan-Operation bei univentrikulären Herzen

Die Fontan-Operation, die 1971 durch F. Fontan erstmals beschrieben wurde, entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten von einem palliativen Eingriff bei Trikuspidalatresie zu einer gängigen Operation für verschiedene komplexe Herzfehler [18, 27].

Ziel des Verfahrens ist die völlige Trennung zwischen System- und Pulmonalkreislauf bei univentrikulären Herzen, wobei das systemvenöse Blut unter Umgehung eines Pumpventrikels direkt in die Pulmonalarterie geleitet wird. Bei normal entwickeltem Lungenstromgebiet, niedrigem Lungengefäßwiderstand und dem Fehlen von Pulmonalarterienstenosen kann das venöse Blut, meist überwiegend durch den transpulmonalen Gradienten getrieben, durch die Lungen fließen [27, 28].

Seit der ersten klassischen Fontan-Operation wurden vielfältige Modifikationen eingeführt, die aber alle demselben Prinzip folgen.

Tab. 1: „Evolution der Fontan-Operation“ (www. kinderkardiologie-muenchen.de)

| Operation/Modifikation | Autoren |
|---|--------------------------|
| Original-Fontan (mit prothetischer Klappe) | Fontan und Baudet (1971) |
| Kreutzer-Modifikation (Verbindung Vorhof-Pulmonalisbifurkation) | Kreutzer et al. (1973) |
| Björk-Modifikation (Anastomose Vorhof – rechter Ventrikel) | Bjork et al. (1979) |
| Aortopulmonale Konnektion bei Subaortenstenose | Waldmann et al. (1988) |
| Totaler cavopulmonaler Bypass | De Leval et al. (1988) |
| Bidirektionale cavopulmonale Anastomose (zweizeitige Fontan-Operation) | Bridges et al. (1990) |
| „Fenestrierter Fontan“ (ein kleiner Vorhof-Defekt wird belassen oder angelegt) | Bridges et al. (1990) |
| Extrakardialer Fontan (extrakardialer Tunnel) | Marceletti et al. (1990) |

Die modifizierte Form der Fontan-Operation wird in Teilschritten vollzogen. Zunächst wird, oft im späteren Säuglingsalter, eine sog. bidirektionale Glenn-Anastomose angelegt. Hierbei wird initial die V. cava superior vom rechten Atrium abgesetzt und End-zu-Seit mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert. Der Truncus pulmonalis wird ligiert und häufig auch eine Atrioseptektomie durchgeführt [27, 29].

In einem zweiten Schritt, häufig im Kleinkindesalter, wird dann zur Fontan-Komplettierung eine totale cavo-pulmonale Konnektion geschaffen. Dabei wird die V. cava inferior über Tunneltechniken (z.B. laterale Tunneltechnik, intra- oder extrakardialer Conduit) mit der Pulmonalarterie verbunden.

1.1.2.2 Residualbefunde nach Fontan-Operation

In erfahrenen Zentren liegt die Frühmortalität nach Fontan-Operation unter 15% und die Überlebensraten nach 10 und 20 Jahren bei 90% bzw. 83% [30].

Im Langzeitverlauf bestehen häufig relevante Rest- und Folgezustände und es ist mit einer beträchtlichen Morbidität zu rechnen.

Das typische späte „Fontan failure“ ist durch ein progredientes chronisches Low-Cardiac-Output-Syndrom mit ausgeprägter venöser Hypertonie gekennzeichnet. In ursächlichem Zusammenhang hiermit steht eine Dysfunktion des Systemventrikels, eine schwere AV-Klappen-Insuffizienz, Herzrhythmusstörungen sowie eine pulmonal-endotheliale Dysfunktion mit Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes durch rezidivierende Mikroembolien [4, 28, 31-38].

Khairy et al. zeigten, dass die meisten Todesfälle nach Fontan-Operation perioperativ auftraten. 25 Jahre nach dem Eingriff lag die Überlebensrate bei 70% [30]. Haupttodesursachen im Spätverlauf waren thromboembolische Ereignisse, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod. Als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität gelten eine rechtsventrikuläre Ein-Kammer-Morphologie, ein postoperativ hoher Druck im rechten Vorhof sowie eine Eiweißverlust-Enteropathie [30]. Diller et al. stellten fest, dass auch klinisch relevante Arrhythmien und atriopulmonale oder atrioventrikuläre Fontan-Konnektion prognostisch ungünstig sind [39].

D'Udekem et al. untersuchten Patienten, die sich im Zeitraum von 1980 bis 2000 einer Fontan-Operation unterzogen hatten. In diesem Kollektiv war das Langzeit-Überleben nach modifizierter Fontan-Operation (bei totalem cavopulmonalem Bypass und bei extrakardialem Fontan) deutlich höher als nach klassischer Fontan-Operation. Zudem ergaben sich Hinweise, dass das „late Fontan-failure“ wahrscheinlich erst später im Verlauf auftritt [40].

Auch wenn die Fontan-Operation nach wie vor als palliativer Eingriff gilt, konnte durch chirurgische Modifikationen des Verfahrens im Laufe der Zeit ein Benefit für das Langzeit-Outcome erzielt werden [40-42].

Dennoch bleibt bei allen Patienten, die dank dieser Operationsverfahren ein höheres Lebensalter erreichen, die Grundproblematik der Fontan-Zirkulation bestehen. Der erhöhte zentralvenöse Druck und die erniedrigte Auswurfleistung des Herzens führen letztlich zur Funktionseinschränkung der Endorgane, vor allem Lunge, Niere und Leber [41, 42].

1.1.3 Pulmonalvaskuläre Erkrankung in Folge angeborener Herzfehler und Eisenmenger-Syndrom

Eine pulmonalvaskuläre Erkrankung entsteht häufig bei angeborenen Herzfehlern mit primär großem Links-Rechts-Shunt (z.B. Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus Botalli, großer Vorhofseptumdefekt in höherem Alter, AV-Septumdefekt, Truncus arteriosus communis, u.a.m.) sowie nach chirurgisch geschaffenen Shuntverbindungen (z.B. Pott-Shunt, Waterston-Shunt) [43-49].

In Abhängigkeit von der Lokalisation des Defektes (prä- oder posttrikuspidal) kommt es durch den Links-Rechts-Shunt zu einem erhöhten Fluss und/oder Druck im Lungenkreislauf [48]. Dadurch werden Pathomechanismen am pulmonalarteriellen Endothel induziert [43], die zum Anstieg des Pulmonarteriendruckes und Lungengefäßwiderstandes und zu einer pulmonalvaskulären Erkrankung führen [44, 49].

Etwa 5-10% aller Erwachsenen mit AHF entwickeln im Laufe ihres Lebens eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) und bei 1% der Betroffenen entwickelt sich ein Eisenmenger-Syndrom [50].

Laut Definition liegt eine pulmonalarterielle Hypertonie vor, wenn der Druck in der A. pulmonalis ≥ 25 mmHg ansteigt, während der pulmonalarterielle Wedgedruck ≤ 15 mmHg und der Lungenarteriolen-

widerstand > 3 Wood-Einheiten beträgt [51].

Erreicht der Druck im Lungenkreislauf höhere Werte als der Druck im Systemkreislauf, kommt es über das Stadium eines bidirektionalen Shunts zur Shunt-Umkehr [44, 46]. Dieser Vorgang wird als Eisenmenger-Reaktion (ER) bezeichnet. Das Krankheitsbild, das sich klinisch durch eine zentrale Zyanose manifestiert und Auswirkungen auf alle Organsysteme hat, wird als Eisenmenger-Syndrom (ES) bezeichnet [4, 45, 52-54].

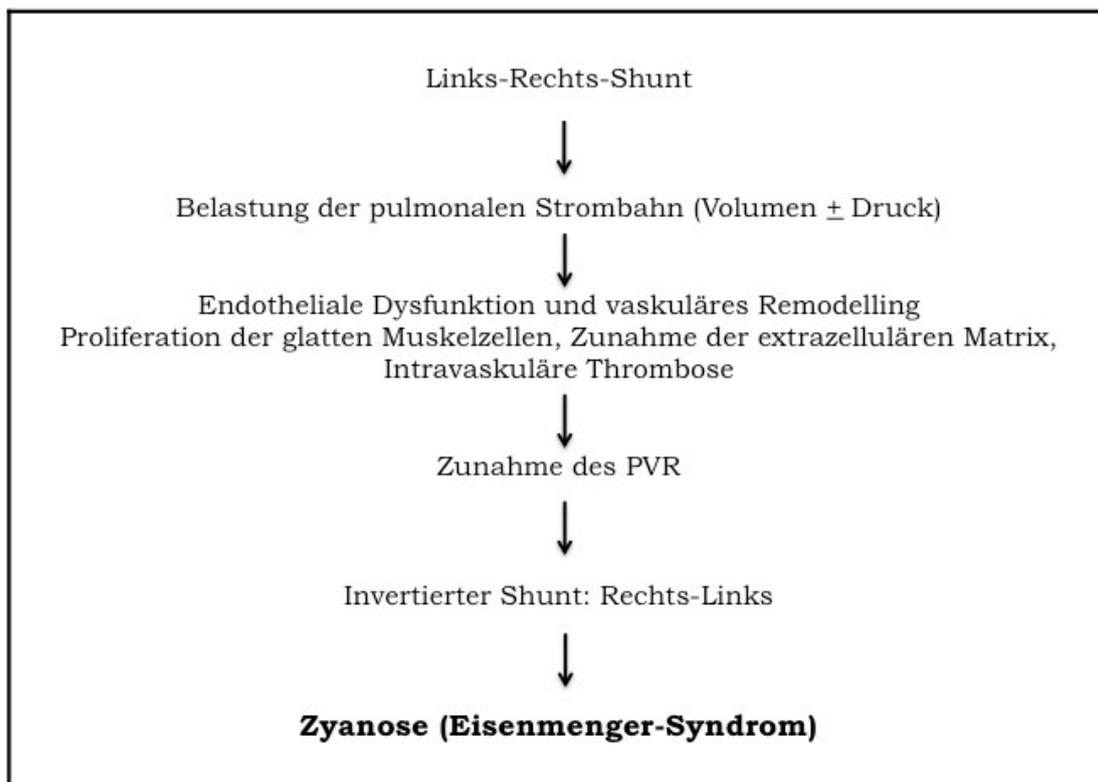


Abb. 4: Pathophysiologie des Eisenmenger-Syndroms
(mod. nach: Vongpatanasin W et al: The Eisenmenger Syndrome in Adults. Ann Intern Med. 1998;128:745-755)

Der englische Kardiologe Paul Wood hat das ES definiert als "pulmonary hypertension at the systemic level due to a high pulmonary vascular resistance, with reversed or bidirectional shunting through a large ventricular septal defect". Seine Definition hat auch heute noch Geltung. Sie wird inzwischen auf alle großen Defekte angewendet, bei denen eine nicht-restriktive Verbindung zwischen System- und Lungen-Kreislauf besteht, die infolge eines fixierten, deutlich erhöhten Lungen-

gefäßwiderstandes zu einem balancierten oder vorherrschenden Rechts-Links-Shunt geführt hat.

Eine rechtzeitig durchgeführte korrigierende Operation des primär bestehenden Herzfehlers hilft in vielen Fällen, die Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie und einer schwerwiegenden pulmonalvaskulären Erkrankung zu vermeiden [48]. In einigen Fällen persistiert jedoch auch postoperativ ein erhöhter pulmonalarterieller Druck und Widerstand oder er entwickelt sich trotz der Operation [49, 55].

Das klinische Bild des ES wird wesentlich vom Unvermögen, den Lungendurchfluß zu steigern und dem Bedarf anzupassen, sowie von multiplen, zyanosebedingten Organschäden geprägt.

Bis vor wenigen Jahren galten die pathologischen Veränderungen bei ER als irreversibel. Insbesondere die schwersten Formen der pulmonalvaskulären Erkrankung und das ES waren therapeutisch kaum zu beeinflussen.

Daher war lange Zeit lediglich eine symptomatische Behandlung möglich mit dem Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern [53, 56, 57]. Dies hat sich grundlegend geändert, seit Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Prostanoiden verfügbar sind. Neuere Substanzen befinden sich im Entwicklungs- bzw. im Erprobungsstadium.

Als einzige definitive Therapie-Option wird auch heute noch die Herz-Lungen-Transplantation angesehen. In einigen wenigen Fällen mit erhaltener Ventrikelfunktion kommt die einseitige oder die beidseitige Lungentransplantation mit gleichzeitiger Korrektur des angeborenen Herzfehlers in Frage.

Probleme bzgl. der Transplantation ergeben sich allerdings insbesondere durch ein geringes Spenderaufkommen und die hohe periprozedurale Letalität in Folge zyanosebedingter Organschäden.

Die Langzeitprognose der Patienten mit Eisenmenger-Syndrom hängt

erheblich von der rechtsventrikulären Funktion ab [53, 58]. Da der rechte Ventrikel seit Geburt eine hohe Druckbelastung gewöhnt ist und sich hieran anpassen konnte, kommt es vielfach erst nach Jahrzehnten zur Rechtsherzinsuffizienz [59].

Insgesamt ist die Lebenserwartung beim ES deutlich vermindert [60] und die Patienten entwickeln häufig Komplikationen, insbesondere im Rahmen ihrer Zyanose und reaktiven Erythrozytose, durch rheologische Probleme, durch paradoxe Embolien sowie durch multiple Organschäden [56, 57, 59, 61-63]. Leberschäden kommt hierbei eine zentrale Bedeutung zu.

1.2 Hepatologische Aspekte

1.2.1 Leberfibrose

Die Leberfibrose ist durch eine vermehrte Bildung von kollagenem Bindegewebe in der Leber gekennzeichnet [64-66]. Eine chronische Leberschädigung bewirkt einen Anstieg der Kollagen-Synthese, wodurch eine große Menge an kollagenem Bindegewebe bereitgestellt wird. Dies führt zu einem Umbau der lobulären Binnenstruktur der Leber mit konsekutivem Verlust von Hepatozyten. Hierdurch kommt es in der Folge zu einer hepatozellulären Dysfunktion und zur portalen Hypertension [67].

Die virale Hepatitis-Infektion, hauptsächlich Hepatitis B und C, ist weltweit die häufigste Ursache einer Leberfibrose [65, 66]. Weitere Auslöser sind neben metabolischen Veränderungen (z.B. im Rahmen einer Mukoviszidose), Infektionen (z.B. Tuberkulose oder parasitäre Infektionen), toxische Schädigung durch Medikamente oder Alkohol, aber auch Herzerkrankungen.

Eine Fibrosierung der Leber kann als Wundheilungsprozess angesehen werden. Das geschädigte Lebergewebe wird im Sinne einer Narbenbildung durch Bindegewebe ersetzt [66, 68]. Als Antwort auf die Gewebe-

schädigung werden Entzündungszellen aktiviert, die gemeinsam mit geschädigten Hepatozyten weitere Mediatoren rekrutieren [66, 69]. Eine wichtige Zielzelle dieser Mediatoren ist die hepatische Stern-Zelle, die auch als Lipozyt oder Ito-Zelle bezeichnet wird [68-70]. Im Ruhezustand dient sie der Speicherung von Vitamin A. Wird sie aktiviert, verwandelt sie sich zu einer myofibroblastenähnlichen Zelle und trägt neben Fibroblasten, glatten Muskelzellen und Endothelzellen, entscheidend zur Fibrogenese bei [66]. Sie proliferiert bei Aktivierung, erwirbt Kontraktilität und induziert weitere Signalwege [71, 72]. So steigert sie z.B. die Synthese von extrazellulärer Matrix [66], setzt proinflammatorische Zytokine frei [72] und fördert die Proliferation fibrogenetischer Zellen in der Leber [68, 72].

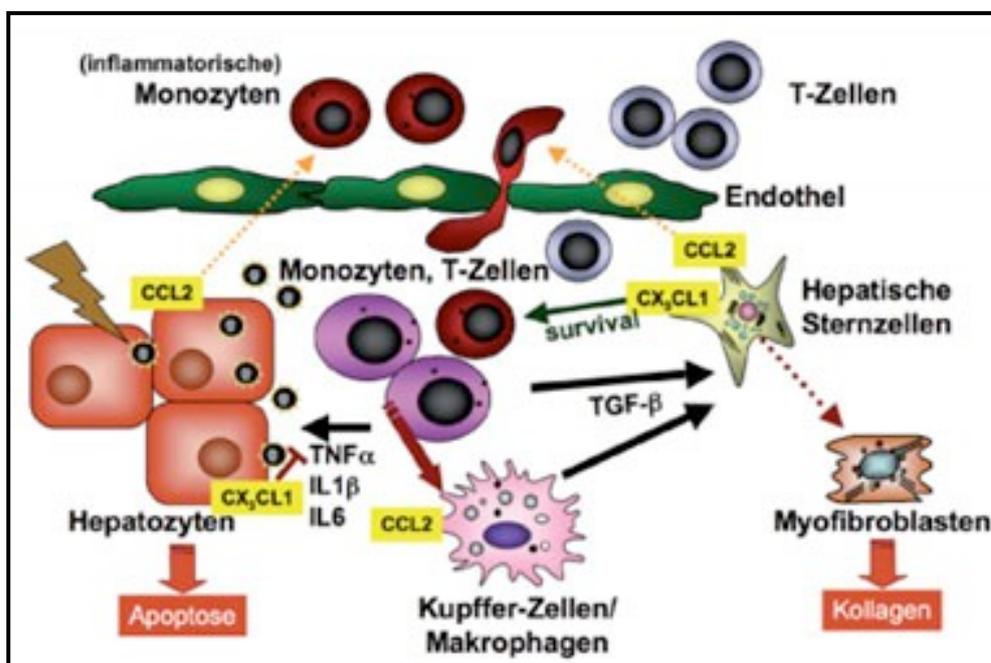


Abb. 5: Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Entzündung und Fibrose und einige bereits identifizierte molekulare Botenstoffe im Wechselspiel verschiedener Zelltypen. Nach Schädigung der Leber werden sowohl lokale Entzündungszellen (Kupfer-Zellen/Makrophagen) aktiviert, als auch von Hepatozyten, hepatischen Sternzellen und Endothel viele chemotaktische Botenstoffe (Chemokine) produziert, wodurch Entzündungszellen (Monozyten, T-Zellen) in die geschädigte Leber einwandern. Persistiert der Schädigungsreiz, so kann sich eine chronische Entzündung ausbilden, bei der zum einen weiter Hepatozyten untergehen (Apoptose), zum anderen hepatische Sternzellen aktiviert werden, sich zu kollagenproduzierenden Myofibroblasten zu transdifferenzieren.

http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/images/04_weg_zur_zirrrose-1.jpg

Die hepatische Sternzelle ist im Disse'schen-Raum lokalisiert. Dieser grenzt an die Endothelzellen der Lebersinusoide und trennt sie von den Hepatozyten. Die Endothelzellen der Sinusoide sind durch Fenestrierung mit großen Poren gekennzeichnet. Durch den Disse'schen-Raum wird der optimale Stoffaustausch zwischen Hepatozyten und Blut aus den Sinusoiden ermöglicht. Da sich durch die Lokalisation der Stern-Zellen die extrazelluläre Matrix zuerst im Disse'schen-Raum ablagert, kommt es zu einem als Kapillarisation bezeichneten Verlust der Fenestrierung. Funktionell bedingt dies eine konsekutive Beeinträchtigung des Leberstoffwechsels [65, 71, 73].

Die pathophysiologischen Vorgänge der Fibrogenese führen letztendlich auch zu Veränderungen der anatomischen Leberstruktur. Diese besteht in gesundem Zustand zu lediglich 3% aus extrazellulärer Matrix. Die extrazelluläre Matrix, die als Reparatur-Maßnahme im Rahmen der Fibrogenese das zerstörte Leberparenchym ersetzt, besteht neben Glykosaminoglykanen, Proteoglykanen und Glykoproteinen aus Kollagenen [70, 74]. Die Matrix der Lebersinusoide wird in gesundem Lebergewebe aus Kollagen Typ IV und VI gebildet. Bei einer Leberschädigung kommt es durch die fibrogenetische Narbenbildung zum Ersatz dieser Membran durch fibrilläres Kollagen der Typen I und III. Dieser Umbau beeinträchtigt den Stoffaustausch und die Leberfunktion [65, 69].

Morphologisch unterscheiden sich verschiedene Formen der Leberfibrose hinsichtlich der Lokalisation des bindegewebigen Umbaus. Über das Erscheinungsbild lassen sich Rückschlüsse auf die Ätiologie der Fibrose ziehen [64, 65, 75].

So kann sich die Fibrosierung perizellulär, also um die Hepatozyten herum, manifestieren. Diese Form ist typisch für die alkoholbedingte Leberschädigung sowie die nicht-alkoholisch bedingte Steatohepatitis, die auf Grund ihres Musters auch als „Maschendrahtfibrose“ bezeichnet wird [65, 75].

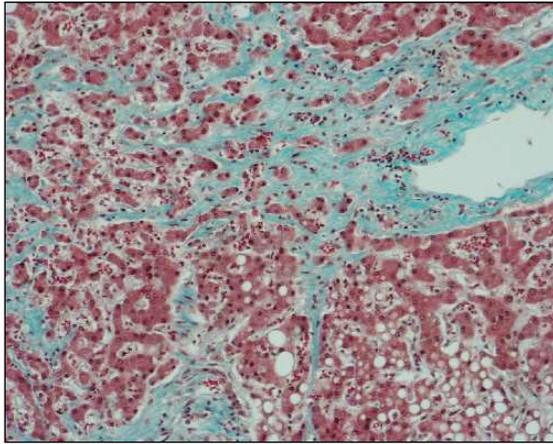


Abb. 6: Leberfibrose: Die Kollagenfasern liegen eng um die zentralen Hepatozyten und bilden das Bild der „Maschendrahtfibrose“.

<http://www.pathologieonline.de/wordpress/wpcontent/uploads/2012/11/apss-8-2.jpg>

Die Fibrosierung kann sich auch perisinusoidal, zentrolobulär oder um die Zentralvene herum formieren [64, 75].

Leberschädigungen in Folge einer chronischen Hepatitis B und C zeigen sich in Form von Bindegewebsbrücken, die von den Periportalfeldern zur Zentralvene [65] oder von Zentralvene zu Zentralvene ziehen [75]. Diese Septen weiten sich oft spinnennetzartig im Lebergewebe aus [75]. Ein zentrolobulär beginnender bindegewebiger Umbau lässt sich zumeist auf veränderte vaskuläre Bedingungen zurückführen [65].

Bei einer chronischen Gallengangsobstruktion kommt es zu einer periportalen Fibrosierung und zur Bildung von Bindegewebessepten zwischen den Periportalfeldern.

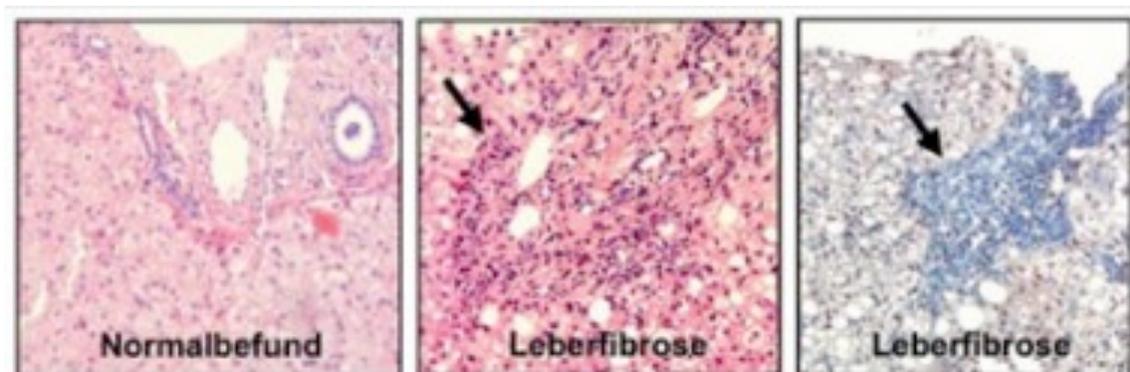


Abb. 7: Histologisches Bild der Leberfibrose. Links: Normal Leber (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit erhaltener Architektur am Beispiel eines Portalfeldes mit Pfortaderast, Arteria hepatica und Gallengang ohne Entzündung. Mitte: Portalfeld bei chronischer

Hepatitis-B-Virusinfektion mit massivem mononukleären Infiltrat (Nekroinflammation Grad 2, Pfeil). Rechts: Entzündliches Infiltrat vor allem periportal im Bereich der entstehenden Bindegewebssepten (Ladewig-Färbung Kollagenfasern blau, Pfeil, Fibrose Grad 3), http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/images/04_weg_zur_zirrrose-1.jpg

Zur Einteilung des Fibrose-Stadiums dient der METAVIR- und der Ishak-Score, die auf histologischen Kriterien beruhen. Beide richten sich nach dem Ausmaß der inflammatorischen Aktivität und der dadurch hervorgerufenen Umbauvorgänge (Tab. 1) [76-79].

Tab. 2: Fibrose-Klassifikation nach METAVIR und Ishak [77]

| Morphologie | Metavir | Ishak |
|------------------------------------|----------------|--------------|
| Keine Fibrose | 0 | 0 |
| Portale Fibrose ohne Septen | 1 | 1-2 |
| Portale Fibrose mit wenigen Septen | 2 | 3 |
| Septale Fibrose ohne Zirrhose | 3 | 4 |
| Zirrhose | 4 | 5-6 |

Eine Leberfibrose kann klinisch lange Zeit stumm bleiben [65, 80]. Wird sie nicht rechtzeitig erkannt, geht sie vielfach in eine Leberzirrhose, das Endstadium der Fibrose, über und weist eine schlechte Prognose auf [69, 75, 81].

Diverse Studien haben inzwischen gezeigt, dass eine Leberfibrose reversibel sein kann. Durch den Wegfall schädigender Noxen und durch den Einsatz antifibrotisch wirkender Medikamente, die unter anderem in die Stoffwechselwege der Kollagenase eingreifen, kann sich das vernarbte Lebergewebe regenerieren [65, 72, 82, 83].

1.2.2 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose wird als diffuse Fibrosierung mit knotigem Umbau der Leberarchitektur definiert. Im Gegensatz zur Leberfibrose ist die Leberzirrhose durch einen Verlust der lebertypischen Läppchenstruktur gekennzeichnet [64, 65, 69, 75, 84].

Die Strukturveränderungen verursachen eine Widerstandserhöhung des portalen Blutflusses mit konsekutiver portaler Hypertension und Beeinträchtigung der Leberfunktion [85]. Gleichzeitig werden die Voraussetzungen für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms geschaffen [80].

Die Pathomechanismen der Leberzirrhose sind denen der Fibrose ähnlich [69, 75, 81].

Hauptursachen der Leberzirrhose sind toxisch bedingte Leberschäden durch Alkohol, Hepatitiden sowie metabolische Erkrankungen, wie Hämatochromatose, Morbus Wilson oder ein alpha 1-Antitrypsin-Mangel. Auch biliäre Erkrankungen, wie primär biliäre Zirrhose und primär sklerosierende Cholangitis gehören zu den Auslösern [64, 86, 87].

Voraussetzung für die Entstehung einer Leberzirrhose ist die Nekrosierung von Lebergewebe durch chronische Schädigung. Die reaktive bindegewebige Narbenbildung durch Anhäufung von extrazellulärer Matrix im Sinne der Fibrogenese ist der Pathogenese der Leberfibrose gleichzusetzen [86]. Durch die vermehrte Ausbildung von Bindegewebssepten kommt es im Verlauf jedoch zum Verlust der normalen Leberläppchenstruktur und zur Bildung sogenannter Regeneratknoten [64, 65, 75, 86, 87]. Diese bestehen aus einer Anhäufung überlebender, hyperplastischer Hepatozyten, die von den Bindegewebssepten eingeschlossen werden [86]. Die Bindegewebsbrücken ziehen von den Periportalfeldern zur Zentralvene und führen zur Entwicklung von porto-venösen und arteriovenösen Shunts. Durch Obstruktion der Portalvenen erhöht sich der portalvenöse Druck.

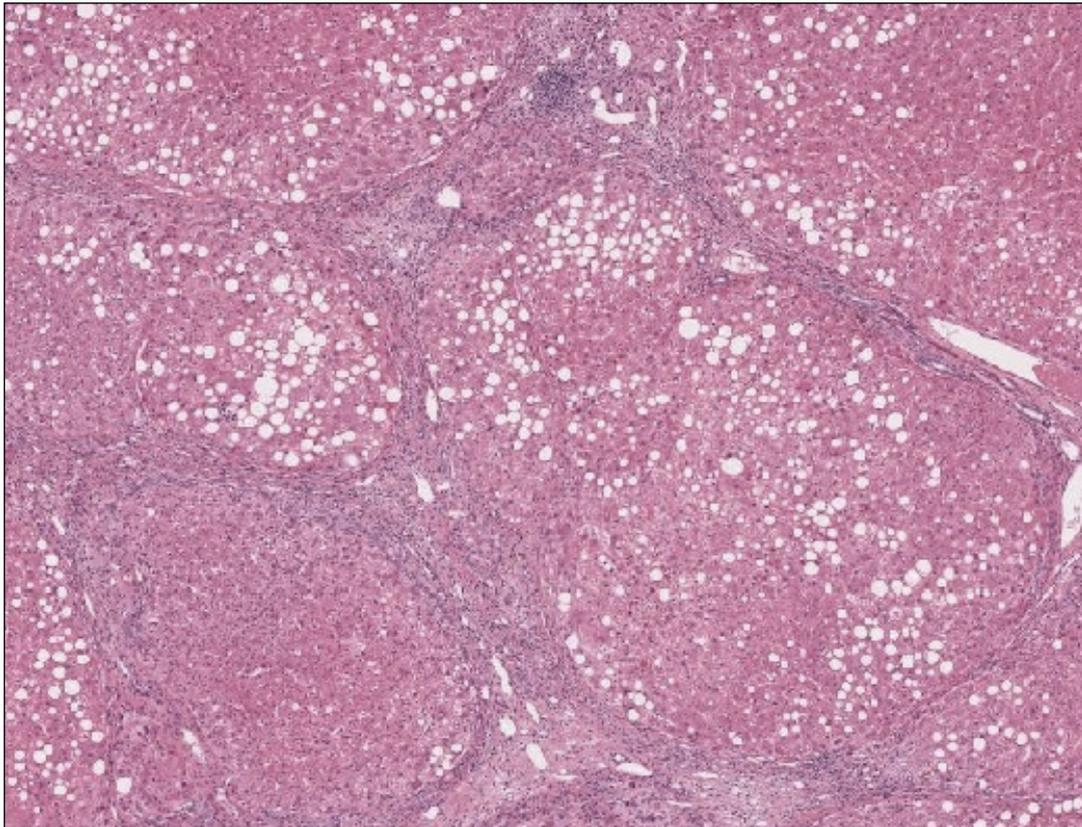


Abb. 8: Fettleberzirrhose mit Pseudoläppchen und ca. 50%-iger, grobtropfiger Verfettung, <http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de>

Die entstehende portale Hypertension [75, 87] begünstigt die Ausbildung portokavaler Anastomosen. Dabei handelt es sich um Kollateralkreisläufe, die die portale Blutbahn umgehen [87-91]. Diese führen klinisch zu Ösophagusvarizen, Hämorrhoiden und dem sogenannten Caput medusae, einer portokavalen Anastomose über die Venae paraumbilicales [87].

Neben den Varizenblutungen gehört Aszites zu den häufigsten Folgen der portalen Hypertension [89, 91-93]. Potentielle Folgen sind spontane bakterielle Peritonitiden und das hepatorenale Syndrom [91, 93]. Letzteres entsteht durch einen reduzierten arteriellen Blutfluss als Resultat einer Vasodilatation im Splanchnicusbereich. Die Aktivierung vasokonstriktiver Mechanismen und antinatriuretische Faktoren führen

zu einer eingeschränkten Nierenfunktion mit Wasser- und Natriumretention, Ödemen und Aszites [91, 93, 94].

Das zerstörte Leberparenchym bedingt eine Einschränkung der Organfunktion mit weitreichenden Konsequenzen für den Organismus. Durch die gestörte Entgiftungsleistung der Leber mit Anhäufung von Ammoniak entsteht das Bild einer hepatischen Enzephalopathie [93].

Wird Bilirubin von den geschädigten Hepatozyten nicht mehr ausreichend aufgenommen und verstoffwechselt, entwickelt sich ein Ikterus [86, 87].

Wird der Abbau von Steroidhormonen gestört, kommt es zur Anhäufung von Östrogen und zur Entwicklung einer Gynäkomastie [86, 87, 95].

Bei beeinträchtigter Leberfunktion durch Leberzirrhose vermindert sich die Bindekapazität von Albumin durch die Hepatozyten [96], was wiederum eine Hypoalbuminämie und Ödembildungen zur Folge hat [96, 97].

Ein Mangel an Gerinnungsfaktoren, die ebenfalls in der Leber synthetisiert werden, verursacht Gerinnungsprobleme, z.T. mit Blutungen, aber auch Thrombosen [98, 99].

Zur Abschätzung der Prognose einer Leberzirrhose wurde der Child-Pugh-Score eingeführt (Tab. 3). Dieser berücksichtigt die fünf Kriterien Aszites, Albuminmenge, Bilirubinwert, Quick-Wert und das Auftreten einer Enzephalopathie. Insgesamt kann eine Punktzahl zwischen 5 und 15 erreicht werden. Die Letalität nach einem Jahr ist bei einem Child-A-Stadium (5-6 Punkte) gering, während sie bei einem Child-B-Stadium (7-9 Punkte) 20-40% und bei einem Child-C-Stadium (10-15 Punkte) 40-60% beträgt [93, 100, 101].

Tab. 3: Child-Pugh-Score: Child-A: 5-6 Punkte, Child-B: 7-9 Punkte, Child-C: 10-15 Punkte.

| | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|-------------------|----------------|-----------------|------------------|
| Albumin (g/l) | >35 | 28-35 | <28 |
| Ascites | fehlend | gering | ausgeprägt |
| Bilirubin (mg/dl) | <2 | 2-3 | <3 |
| Quick-Wert (%) | >70 | 40-70 | <40 |
| Enzephalopathie | keine | leicht | Präkoma, Koma |

Durch die zirrrosebedingten Umbauvorgänge verändert sich das mikroskopisch- und makroskopisch-anatomische Erscheinungsbild der Leber. Grundsätzlich unterscheidet man mikro- und makronoduläre Formen der Leberzirrhose. Bei der mikronodulären Zirrhose beträgt der Durchmesser der Regeneratknoten weniger als 3 mm, bei der makronodulären mehr als 3 mm [64]. Zudem lässt sich die Leberzirrhose in morphologisch unterschiedliche Erscheinungsbilder einteilen.

Die meist durch toxische Schädigungen entstehende postnekrotische Zirrhose ist durch eine unförmige Leber gekennzeichnet, die schwer ist, aber eine geringere Masse aufweist und in fortgeschrittenem Stadium schrumpft. Sie weist eine grobe Struktur auf und besitzt eine hellbraune Farbe mit weißlichen Narbenfeldern und unregelmäßiger Knotenbildung.

Davon lässt sich die posthepatische Zirrhose unterscheiden, die auch als portale, septale oder Lannec'sche Zirrhose bezeichnet wird und häufig durch Hepatitisinfektionen verursacht wird. Die Leber ist hier in ihrer Größe nicht oder nur leicht vermindert und auch in ihrer Färbung

nicht verändert. Die Regeneratknoten sind von einheitlicher Größe und netzförmig von trabekulären Bindegewebssepten umgeben.

Von dieser Zirrhose-Form wird die sogenannte „ernährungsbedingte“ Zirrhose unterschieden, die durch eine enorme Gewichts- und Größenzunahme der Leber auffällt. Sie ist durch eine gelbe Farbe und eine feinkörnige Struktur mit einheitlichen Regeneratknoten charakterisiert und wird häufig einem erhöhten Alkoholkonsum zugeschrieben [102].

1.2.3 Stauungsleber

Als Stauungsleber werden Leberveränderungen in Folge eines behinderten Abflusses der Lebervenen bezeichnet.

Die Stauung kann sowohl die kleinen intrahepatischen Venen (z.B. bei veno-okklusiver Erkrankung) als auch die größeren Lebervenen (z.B. bei Budd-Chiari-Syndrom) betreffen.

Durch den gestörten venösen Rückfluss kommt es zu einer Dilatation der Lebersinusoide und zu einem verminderten Blutfluss in der Leber. Dies hat eine Minderperfusion des Lebergewebes zur Folge. Die arterielle Sauerstoffsättigung ist reduziert, was zur Hypoxie der Hepatozyten mit nachfolgender Atrophie führt [103-106].

Das Blut staut sich anfangs in den Zentralvenen der Leberläppchen, wodurch zuerst die zentral gelegenen Hepatozyten betroffen sind [106]. Außerdem steigt der venöse Druck im Perisinusoidalraum durch den Rückstau an, was einen weiteren Faktor für den Zelluntergang darstellt [106, 107]. Jedoch wirkt sich die venöse Druckerhöhung wohl nur dann auf das Leberparenchym aus, wenn sie den hydrostatischen Druck an der Leberoberfläche, hauptsächlich am Leberhilus, übertrifft [108].

Des Weiteren kann eine Flüssigkeitsansammlung mit Ödembildung im Disse'schen-Raum den Sauerstoffaustausch und den Stoffwechsel generell behindern und zur Minderversorgung des Lebergewebes beitragen [103, 108].

Klinisch manifestiert sich die Leberstauung auf Grund der Organschwellung vorwiegend durch ein Druckgefühl im Oberbauch. Zudem kann die Leberstauung eine Splenomegalie verursachen.

Eine häufige Folge der Leberstauung ist Aszites in Folge einer Natrium-Wasserretention und Hypoalbuminämie mit konsekutiver Erniedrigung des onkotischen Druckes. Eine erhöhte Kapillarpermeabilität und ein gestörter Lymphabfluss in der Leber begünstigen die Aszites-Bildung [103] .

Die Leber ist in gestautem Zustand vergrößert. Ihre Oberfläche ist nicht höckrig, wie bei der Leberzirrhose, sondern glatt [103]. Die Schnittfläche der Stauungsleber zeigt das Bild der sogenannten Muskatnussleber.

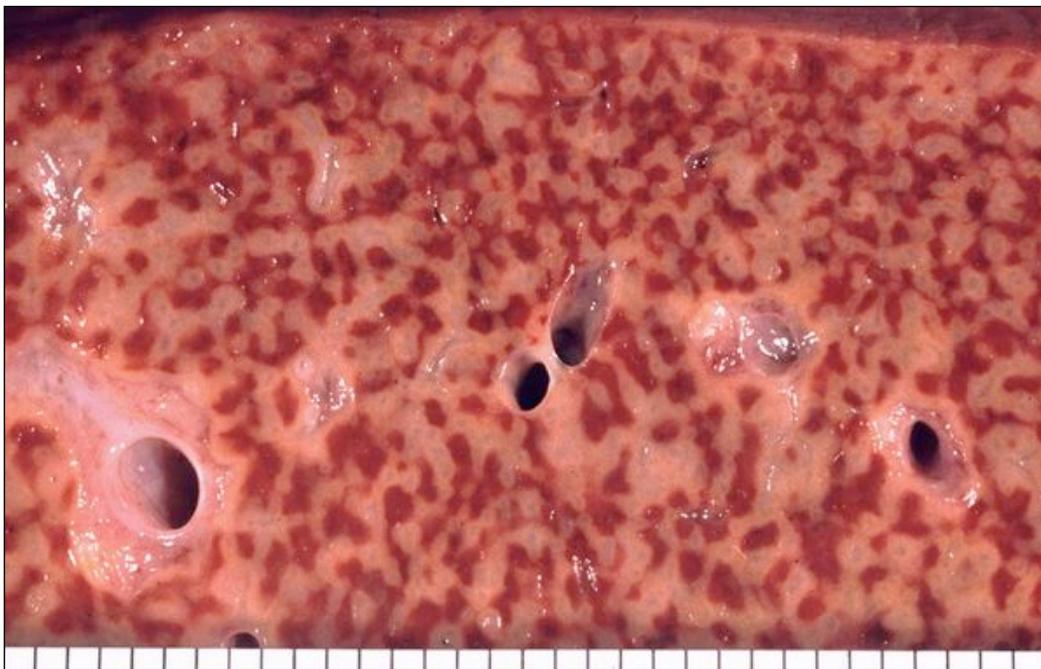


Abb. 9: Typisches Bild der Muskatnussleber bei Stauungsleber
http://pictures.doccheck.com/photos/9/9/9c59c72d87b119a39ea75576cc42dfc3_m.jpg

Hierbei imponieren die gestauten Zentralvenen als rote, hämorrhagische Stauungsstraßen, die sich durch die gelblichen-verfetteten Portalfelder ziehen [104, 109-111].

Bei chronischer Stauung kommt es zu einer vermehrten zentrolobulären Nekrose und zur reaktiven Bindegewebsvermehrung im Sinne der Fibrosierung und einer kardialen Zirrhose [103, 104, 110, 112, 113].

Je nach Schweregrad zeigt sich histopathologisch ein fibröses Netzwerk um die meist verdickten Zentralvenen, sternförmige narbige Areale in den mittleren bis peripheren Bereichen der Lobuli bis hin zu kreuz und quer im Leberparenchym verlaufenden bindegewebigen Septen [104, 112, 113].

1.2.4 Zur Diagnostik von Leberfibrose, Leberzirrhose und Stauungsleber

1.2.4.1 Laborchemische Diagnostik

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan, in dem eine Vielzahl von Stoffwechselfvorgängen abläuft. Eine Leberfunktionsstörung behindert diese Reaktionen in unterschiedlichem Maße und hat eine laborchemisch nachweisbare Erhöhung verschiedener Metabolite in Blut und Urin sowie veränderte Leberenzymmuster zur Folge.

Zur Basisdiagnostik gehören die **Transaminasen**, Aspartat-Aminotransferase (AST) - auch Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) genannt - und Alanin-Aminotransferase (ALT), auch bekannt als Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die für den Aminosäureabbau zuständig sind.

Beide Enzyme sind mit hohen spezifischen Aktivitäten im Hepatozyten lokalisiert. AST überwiegend in den Mitochondrien (70-80%) und ALT überwiegend im Zytoplasma (85%).

Bei Destruktion der Leberzelle werden Transaminasen freigesetzt und erhöhte Aktivitäten sind im Serum nachweisbar [114, 115]. Das Ausmaß des Enzymanstiegs hängt unter anderem von der Anzahl geschädigter Zellen ab und davon, ob die Schädigung rasch oder langsam einsetzt.

Obwohl stark erhöhte ALT-Werte mit hoher Spezifität hepatozellulären Erkrankungen zugeschrieben werden können, korreliert der Maximalwert der ALT-Erhöhung nicht mit dem Ausmaß der Leberschädigung [116].

Die AST-ALT-Ratio ist klinisch von größerem Nutzen als die Bewertung einzelner Marker [117].

Auch wenn die Transaminasen bei Leberdestruktion meist als erste Marker ansteigen, kann trotz normaler Transaminasewerte schon eine fortgeschrittene Lebererkrankung vorliegen („ausgebrannte Zirrhose“) [115].

Die **Alkalische Phosphatase (AP)** ist ein wichtiger Cholestase-Parameter und eine Enzymerhöhung häufig mit hepatobiliären Erkrankungen assoziiert [114, 118]. Neben der hepatischen Form der Alkalische Phosphatase sitzen in vielen Organen Isoenzyme, z.B. im Knochenmark, im Darm und in der Plazenta [118]. Die Zuordnung einer AP-Erhöhung zu dem betroffenen Organ ist durch zusätzliche Bestimmung weiterer Laborparameter, wie z.B. der gamma-GT möglich. Da die AP von den die Gallengänge auskleidenden Epithelzellen produziert wird [119], lassen erhöhte AP-Werte auf eine Störung der biliären Exkretion schließen. Bei der Leberzirrhose ist vor allem das intestinale Isoenzym betroffen [118].

Die **gamma-Glutamyltranspeptidase (γ -GT)** reagiert besonders empfindlich bei Cholestase und bei alkoholisch bedingter hepatischer Schädigung [120]. Ein Anstieg der γ -GT kann bei verschiedenen Erkrankungen von Leber, Galle und Pankreas (z.B. virale Hepatitis, Zirrhose,

Cholezystitis, Lebermetastasen, Pankreas-Karzinom, Leber-Granulom, akute Pankreatitis) beobachtet werden [121].

Auch das **Serum-Bilirubin** spielt eine wichtige Rolle bei der Leberdiagnostik. Man unterscheidet konjugiertes, direktes Bilirubin, von unkonjugiertem, indirektem Bilirubin.

Eine konjugierte Hyperbilirubinämie liegt vor, wenn über 50% des erhöhten Gesamtbilirubins in konjugierter Form vorliegen.

Die unkonjugierte (indirekte) Hyperbilirubinämie ist durch einen Anteil von unkonjugiertem Bilirubin am Gesamtbilirubin von über 80% charakterisiert. Bei verschiedenen Leberfunktionsstörungen, wie virale Hepatitis, toxischer Hepatitis, Lebermetastasen und Schock-Leber, liegt eine konjugierte Hyperbilirubinämie vor [115].

Erst bei schwerer Leberparenchym-Schädigung kommt es zum Anstieg beider Formen [140]. Zudem lässt sich direktes Bilirubin im Urin nachweisen. Da das Vorhandensein von Bilirubin im Urin meist dem sichtbaren Ikterus vorausgeht, kann diese Testung schon früh auf eine hepatobiliäre Erkrankung hinweisen [138].

Bei **eingeschränkter Syntheseleistung** der Leber kommt es durch die verminderte Produktion der Gerinnungsfaktoren, die mit Ausnahme von Faktor VIII, dessen Synthesort umstritten ist, alle in der Leber produziert werden, zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit [85, 115, 119].

Verminderte **Serum-Albumin**-Werte weisen ebenfalls auf eine verminderte Leberleistung hin [115, 119]. Insbesondere bei chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose kann die Kompensation der verringerten Albuminfraktion durch den Anstieg an Globulinen häufig beobachtet werden [87, 115].

Zudem finden seit einiger Zeit spezielle **Serum-Fibrosemarker** zur genaueren Evaluation und Schweregrad-Einstufung der Leberfibrose oder -zirrhose Verwendung [85]. Man unterscheidet direkte von

indirekten Fibrosemarkern, die häufig in Kombination bestimmt werden [106, 122,144].

Direkte Fibrosemarker messen den Umsatz von extrazellulärer Matrix. Hierzu zählen Prokollagen Typ III Amino-Terminal-Peptid (P3NP), Kollagen Typ I und III, Laminin, Hyaluronsäure, Chondrex, Metalloproteinase 2 und 3 (MMP-2, MMP-3) sowie Tissue Inhibitor der Metalloproteinase 1 und 2 (TIMP-1, TIMP-2) [79, 85, 123, 124].

Zu den **indirekten Fibrosemarkern** zählt eine Vielzahl der Enzyme und Moleküle, die auf Grund der Leberdysfunktion und der Entzündungsreaktion in der Leber freigesetzt werden.

Ein einfach bestimmbarer indirekter Fibrosemarker ist der **AST-Thrombozyten-Ratio-Index (APRI-Index)**, der sich aus dem Verhältnis AST zu Thrombozyten-Ratio-Index berechnet. Ein Wert >1,5 spricht für Fibrose, >2 für eine Leberzirrhose [85, 123, 124].

Relativ weit verbreitet ist der sog. **Fibrotest** oder **Fibrosure**, ein Test, bei dem die Serum-Spiegel von α 2-Makroglobulin, α 2-Globulin, IgG, γ -GT, Apolipoprotein A1 und Gesamtbilirubin verwendet werden. Seine Sensitivität für die Erkennung einer Leberfibrose beträgt 75%, die Spezifität 85% [125-128].

Als weitere indirekte Fibrosemarker sind u.a. Fibroindex, Fibrometer und **Fib4-Index** zu nennen. Diese Tests sind jedoch aufwendig und nur in speziellen Labors durchführbar [85, 124].

Der Fib4-Index stellt eine Kombination aus APRI-Index und Fibrotest dar und gilt als zukunftssträchtiger Marker für die Bestimmung von Leberfibrose und -zirrhose. Auch das Alter wird bei der Berechnung des Indexes miteinbezogen (Alter*GOT/Thrombozytenzahl*GPT) [85, 129, 130].

1.2.4.2 Bildgebende Verfahren

Als gängige und einfache Untersuchung zur Leberdiagnostik gilt die **Sonographie**. Sie ist nicht-invasiv und leicht verfügbar. Durch die Ultraschalluntersuchung können Veränderungen der Leberinnenstruktur dargestellt und die Lebergröße gemessen werden [131]. Zudem lassen sich herdförmige Raumforderungen von gesundem Lebergewebe abgrenzen und begleitende Faktoren wie Aszites und Splenomegalie feststellen [131-133].

Die Leberultraschalluntersuchung hat eine Spezifität von fast 100%, das heißt, alle Lebergesunden konnten mittels Ultraschall auch als solche identifiziert werden [131]. Die Sensitivität beträgt hingegen nur 70%, was bedeutet, dass nicht alle Patienten mit Lebererkrankungen Auffälligkeiten in der Sonographie aufwiesen.

Der Unterschied zwischen einer gesunden Leber und einer Fettleber oder einem zirrhotischen Leberumbau ist mittels Ultraschall gut zu erkennen, wohingegen die Unterscheidung von Fettleber und Leberzirrhose im Ultraschall schwierig ist [85, 134].

Mit einer ergänzenden **Dopplersonographie** kann der Pfortaderfluss anhand von Strömungsgeschwindigkeit und Flußvolumen beurteilt werden [135]. Bei portaler Hypertension sind beide Parameter vermindert. Im Extremfall kann es zur Flußumkehr kommen, so dass das Blut von der Leber wegfließt [135].

Als weiterführende bildgebende Verfahren, die aber einen erheblichen methodischen Aufwand mit sich bringen, stehen die **Computertomographie (CT)**, die **Magnetresonanztomographie (MRT)** sowie die **transiente Elastographie, die Magnet-Resonanz-Elastographie (MR-Elastographie)** oder die **Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI)** zur Verfügung, deren Stellenwert bei Leberveränderungen im Rahmen angeborener Herzfehler noch unzureichend untersucht und z.T. Gegenstand der vorliegenden Studie ist.

2 ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN

2.1 Kardiologische Fragestellungen

- Finden sich bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern, die zu Leberfibrose oder -zirrhose prädestinieren (TGA nach Vorhofumkehr, univentrikuläres Herz nach modifizierter Fontan-Operation, Eisenmenger-Reaktion), Hinweise auf Leberparenchymveränderungen?
- Gibt es sensitive Laborparameter (serologische Marker), die nicht-invasiv die hämodynamische Auswirkung auf die Leber abschätzen lassen?
- Haben serologische/hepatologische Parameter Auswirkungen auf das Management der betroffenen Patienten?

2.2 Hepatologische Fragestellungen

- Lassen sich mittels Fibroscan und ARFI Leberparenchymveränderungen nachweisen?
- Welche peripheren, serologischen Veränderungen sind aussagekräftig?
- Korrelieren die Veränderungen der Laborparameter, serologischen Marker und die Ergebnisse der „technischen Verfahren“ mit dem Ausmaß erfassbarer Leberumbauten?
- Gibt es (außer der Re-Operation/-Intervention zur Beseitigung evtl. vorhandener Obstruktionen) Ansätze für eine therapeutische Beeinflussung der Leberparenchymveränderungen bzw. der Leberfunktionsstörungen?

3 PATIENTEN/INNEN UND METHODIK

3.1 Studiendesign und beteiligte Zentren

Bei der Studie handelt es sich um eine klinisch ausgerichtete, prospektive, multizentrische Querschnittstudie.

Patienten mit drei verschiedenen Gruppen angeborener Herzfehler, die zu Leberfibrose oder -zirrhose prädestinieren (TGA nach Vorhofumkehr, univentrikuläres Herz nach modifizierter Fontan-Operation, Eisenmenger-Reaktion), wurden mit modernen Techniken standardisiert auf hepatische Veränderungen untersucht.

Im Einzelnen waren folgende Kliniken, Institutionen und Mitarbeiter maßgeblich beteiligt:

- Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München Klinik an der Technischen Universität München: (Dir.: em. Prof. Dr. J. Hess; Prof. Dr. P. Ewert; Ambulanzärzte: Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer, PD Dr. A. Eicken, PD Dr. A. Hager, Dr. J. Schötzau, Dr. S. Mebus, J. Kügel)
- Deutsches Herzzentrum Berlin & Charité Berlin, Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie (Dir.: Prof. Dr. F. Berger; Ambulanzärzte: Dr. B. Opgen-Rhein, Dr. G. Haverkämper)
- Abteilung für Hepatologie: Klinikum der Universität München, Campus Großhadern - Medizinische Klinik II (Prof. Dr. R. Zachoval, Dr. S. Horster)
- Institut für Laboratoriumsmedizin, Deutsches Herzzentrum München (Komm. Dir.: Dr. S.-L. Braun)
- Hepatologie und Laboruntersuchungen Berlin: Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Medizinische Fakultät der Humboldt Universität Berlin, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum (Prof. Dr. T. Berg)
- Institut für Statistik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München (Prof. Dr. K. Ulm, S. Kappler)

- Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, Berlin (Geschäftsführerin: Dr. U. Bauer)

Studienablauf:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkung von Herzfehlern auf Leberfunktion und -anatomie von Patienten zu erfassen, deren Herzfehler zu einer Leberfibrose/-zirrhose prädestiniert:

- TGA nach Vorhofumkehr-Operation (Mustard- oder Senning-Verfahren),
- Univentrikuläre Herzen nach modifizierter Fontan-Operation,
- Eisenmenger-Reaktion

Insgesamt wurden 58 Patienten eingeschlossen, die in der Ambulanz von zwei tertiären Versorgungszentren für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (Deutsches Herzzentrum München, Deutsches Herzzentrum Berlin/Charité Berlin) betreut werden.

Studientechnisch relevante Daten wurden den Krankenakten entnommen.

Die **Untersuchungen** umfassten neben anamnestischen Angaben klinisch-kardiologische Parameter wie Einteilung in die Funktionsklasse nach Perloff, Sauerstoffsättigung, Größe und Gewicht sowie das Vorliegen einer Lebervergrößerung.

Die spezifische Beurteilung einer Leberbeteiligung am klinischen Gesamtbild erfolgte unter Berücksichtigung der leberspezifischen Anamnese, laborchemischer Befunde sowie standardisierter technischer Zusatzuntersuchungen (Fibroscan, ARFI).

Das Studienprotokoll wurde durch die **Ethikkommissionen** der teilnehmenden Institutionen überprüft und genehmigt

3.2 Patientenaufklärung, Ein- und Ausschlusskriterien

Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs und/oder durch eine schriftliche Information über die geplante Untersuchung detailliert informiert. Das **Einverständnis** zur Teilnahme an der Untersuchung wurde von den Patienten schriftlich gegeben.

Die Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an dieser Studie hatte in keiner Weise einen Einfluss auf die medizinische Versorgung der Patienten.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer der drei genannten Diagnosen, ein Alter ≥ 18 Jahre sowie die schriftliche Zustimmung.

Ausschlusskriterien waren ein Patientenalter unter 18 Jahren, eine nachgewiesene Hepatitis B oder C, die Verweigerung der Zustimmung sowie eine fehlende kognitive Kompetenz.

3.3 Datenschutz

Datenerhebung und -verarbeitung erfolgten unter Beachtung der jeweiligen Bundes- und Landesdatenschutzgesetze.

Alle statistischen Analysen wurden anonymisiert und nicht personenbezogen durchgeführt.

3.4 Technische Untersuchungen

Die technischen Leber-Untersuchungen umfassten die **Abdominalsonographie**, die **Transiente Elastographie (Fibroscan)** sowie die **Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI)**.

In der **Abdominalsonographie** wurden die in Tab. 4 aufgeführten folgende Parameter beurteilt.

Tab. 4: Untersuchte Parameter in der Abdominalsonographie

| | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Homogenität des Lebergewebes | homogen/inhomogen |
| Echogenität der Leber | echoreich/echonormal/echoarm |
| Vorhandensein von Raumforderungen | ja/nein |
| Aszites | ja/nein |
| Pfortader | Weite in mm |
| V. lienalis | Weite in mm |
| Milz | Größe in cm x cm |

Zur Durchführung der transienten Elastographie (Fibroscan) wurden die Patienten in Rückenlage mit dem rechten Arm über dem Kopf ausgestreckt positioniert. Unter normaler Atmung wurde der Schallkopf durch die Interkostalräume auf den rechten Leberlappen aufgesetzt und ein von großen Gefäßen freier Bezirk für die Messung verwendet.

Die beim Fibroscan generierten niedrig frequenten Stoßwellen werden so durch den Schallkopf auf die Leber übertragen. Dabei wird die Geschwindigkeit, mit der sich die Stoßwellen im Leberparenchym ausbreiten, vom Schallkopf gemessen. Je schneller die Wellen wandern, desto größer ist der Elastizitätsverlust und umso ausgeprägter die Steifigkeit der Leber. Die Deformierung des Lebergewebes durch die Stoßwellen kann ebenfalls von der Ultraschallsonde gemessen werden, das Ausmaß der Verformung wird in Kilo-Pascal (kPa) angegeben [85, 136-140].

Die Messwerte aus der Fibroscan-Untersuchung wurden den Fibrosegraden 1-4 nach Foucher et al. zugeordnet. Eine Abgrenzung zwischen

den Graden 0 (keine Fibrosierung) und Grad 1 (nicht relevante Fibrosierung) ist nicht sinnvoll möglich, so dass diese in der Auswertung zusammengefasst wurden [141]. Ab Grad 2 kann von einer relevanten Fibrose ausgegangen werden.

Tab. 5: Graduierung der Fibrosegrade nach Foucher in der Fibroscan-Messung [141]

| Fibroscan-Messung (kPa) | Fibrosegrad |
|------------------------------------|--------------------|
| <7,5 | 0-1 |
| 7,5-12,5 | 2 |
| 12,5-17,6 | 3 |
| <17,6 | 4 |

Die **Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI)** wird ebenfalls in Rückenlage durchgeführt. Der Schallkopf wird im Bereich des rechten oberen Leberquadranten aufgesetzt und der Patient instruiert, die Luft einen Moment anzuhalten.

Bei dieser Untersuchung wird das Lebergewebe durch kurze akustische Impulse mechanisch erregt und deformiert. Die Geschwindigkeit der Schallwellen-Ausbreitung im Lebergewebe wird mittels B-Mode-Ultraschall gemessen und in der Einheit m/s angegeben [142].

Entsprechend den Angaben von Fierbinteanu-Braticevici et al. [143] wurden die ARFI-Messwerte einem Fibrosegrad von 0-4 zugeordnet. Dabei wird 0 als keine, 1 als nicht relevante Fibrosierung gewertet. Da beide Grade kaum gegeneinander abgrenzbar sind, wurden sie in der Auswertung zusammengefasst. Ab einem Grad 2 wird eine relevante Fibrosierung angenommen.

Tab. 6: Graduierung der Fibrosegrade nach Fierbinteanu-Braticevici et al. in der ARFI-Messung [143]

| ARFI-Messung (m/s) | Fibrosegrad |
|---------------------------|--------------------|
| > 1,185 | 0-1 |
| > 1,215 | 2 |
| > 1,54 | 3 |
| > 1,94 | 4 |

3.5 Laborchemische Untersuchung

Leberspezifische klinisch-chemische Befunde wurden im Rahmen der klinisch erforderlichen Blutentnahmen erhoben (Tab. 7). In keinem Fall erfolgte die Blutentnahme allein zur Ermittlung der Studienparameter.

Es wurden die in Tab. 7 angegebenen spezifischen Laborparameter bestimmt.

Tab. 7: Untersuchte Laborparameter

| Untersuchte Laborparameter | |
|-----------------------------------|-----------------|
| AST (U/l) | INR |
| ALT (U/l) | aPTT (s) |
| Gamma-GT (U/l) | Albumin (g/l) |
| CHE (U/l) | Hb (g/dl) |
| AP (U/l) | Hkt (l/l) |
| Bilirubin gesamt (mg/dl) | NTproBNP (ng/l) |

Als Fibrosemarker wurden der **APRI-Index**, der **FIB4-Index** sowie als **fibrose-assoziierte Kenngröße Hyaluronsäure (ng/ml)** bestimmt.

Die Cutoff-Werte für eine pathologische Erhöhung sind in Tab. 8 aufgeführt.

Tab. 8: Cutoff-Werte der in der Studie verwendete Fibrosemarker

| Fibrosemarker | Cutoff-Wert | Leberpathologie |
|----------------------|--------------------|------------------------|
| APRI-Index | $\geq 1,5$ | Fibrose |
| | ≥ 2 | Zirrhose |
| FIB4-Index | ≥ 1 | Fibrose |
| Hyaluronsäure | ≥ 75 ng/ml | Fibrose |

4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zur Beurteilung von Gruppenunterschieden hinsichtlich relevanter Parameter wurden zwei unterschiedliche Auswertstrategien verfolgt:

- a) Die Verteilung der quantitativen Merkmale wurde zwischen den drei Diagnosegruppen verglichen.
- b) Für relevante Merkmale wurde zusätzlich anhand etablierter Richtwerte der Anteil an pathologischen Befunden zwischen den drei Diagnosegruppen verglichen.

Für die quantitativen Größen wurde vorab überprüft, ob die beobachteten Werte innerhalb der Gruppen einer Normalverteilung folgen. Dies wurde grafisch durch die Abbildung entsprechender Histogramme für die drei Diagnosegruppen durchgeführt.

Ein globaler Mittelwertvergleich der quantitativen Größen erfolgte durch eine Varianzanalyse mit der Diagnose als Gruppenvariable (one-way ANOVA). Konnte in der ANOVA die globale Nullhypothese (Gleichheit aller Mittelwerte) abgelehnt werden, wurden anschließend paarweise Mittelwertvergleiche mit der Methode nach Tukey durchgeführt.

Bei Merkmalen, die keiner Normalverteilung folgen, wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Verteilungen der Merkmale in den Diagnosegruppen herangezogen. Konnte die globale Nullhypothese abgelehnt werden, wurden die Gruppen paarweise mit der Methode nach Nemenyi, Damico, Wolfe und Dunn, die im R-Paket ‚coin‘ sowie ‚multcomp‘ implementiert ist, verglichen [144].

Ein globaler Gruppenvergleich hinsichtlich der Häufigkeiten pathologischer Befunde wurde mit dem Freeman-Halton-Test, einer Erweiterung der exakten Tests nach Fisher zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen, durchgeführt. Konnte die globale Nullhypothese abgelehnt werden, wurden paarweise Häufigkeitsvergleiche mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Sämtliche Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ durchgeführt.

5 ERGEBNISSE

5.1 Basisdaten und kardiologische Daten

Insgesamt 58 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 52 Patienten wurden im Deutschen Herzzentrum München sowie im Universitätsklinikum München-Großhadern (Hepatologie), sechs Patienten im Deutschen Herzzentrum Berlin bzw. in der Charité Berlin (Hepatologie) rekrutiert und untersucht.

Bei drei eingeschlossenen Patienten wurde im Rahmen der Studie eine Hepatitis C festgestellt und bei einem Patienten eine Hepatitis B. Diese vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Eine weitere Patientin wurde während der laufenden Studie schwanger, so dass auch ihre Daten nicht mit einbezogen wurden. Drei weitere Patienten erschienen mehrfach nicht zu Untersuchungsterminen und mussten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Insgesamt fanden somit 50 von 58 rekrutierten Patienten (18 Frauen, 32 Männer) mit angeborenem Herzfehler Eingang in die Studie (Abb. 10).

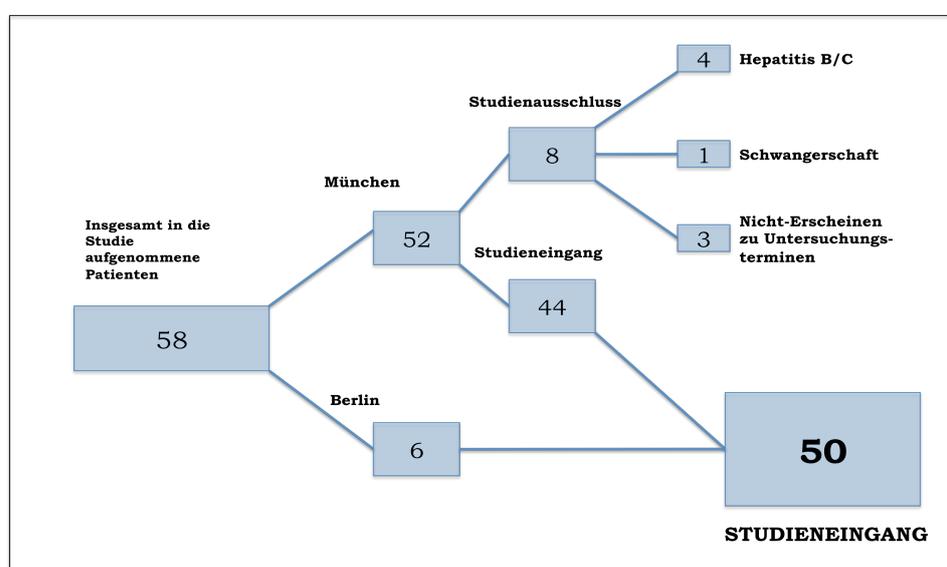


Abb. 10: Organigramm der Patientenrekrutierung

Die **eingeschlossenen Patienten** gehörten drei verschiedenen Krankheitsentitäten an:

- komplette Transposition der großen Gefäße nach Vorhofumkehroperation,
- univentrikuläres Herz nach modifizierter Fontan-Operation und
- Eisenmenger-Syndrom.

Den Hauptanteil machten mit 54% (n=27) Patienten nach Vorhofumkehr bei TGA aus, während 20% (n=10) der Fontan-Gruppe und 26% (n=13) der Eisenmenger-Gruppe angehörten.

Insgesamt wurde bei 37 Patienten eine reparative Operation durchgeführt. Bei 27 davon handelt es sich um VHU bei TGA, wobei 10 Patienten nach Mustard und 17 nach Senning operiert wurden. Bei 10 Patienten wurde eine modifizierte Fontan-Operation durchgeführt. In der Eisenmenger-Gruppe sind keine Korrekturen erfolgt (Abb. 11).

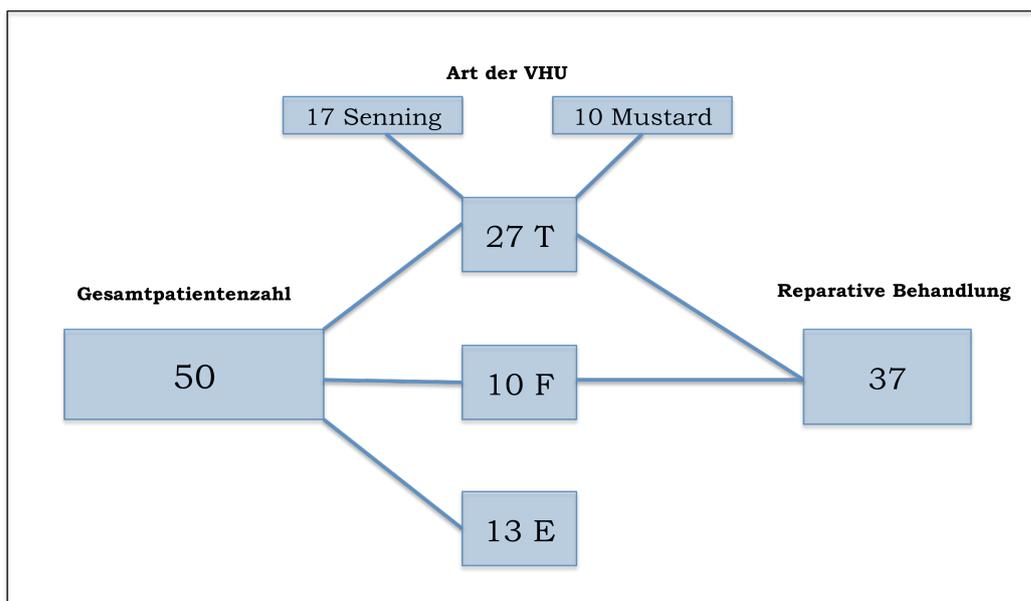


Abb. 11: Zusammensetzung der korrigierenden Operationen (T=TGA, F=Fontan, E=Eisenmenger)

Basisdaten und Diagnosen zu den an der Studie teilnehmenden Patienten sind in Tab. 9 aufgeführt.

Tab. 9: Basisdaten aller an der Studie teilnehmenden Patienten (EIS=Eisenmenger; TGA= Transposition der großen Arterien)

| BASISDATEN | | Gesamt | TGA | Fontan | EIS | p-Werte der einzelnen Vergleiche | | |
|---|--------|--------|-------|--------|-------|----------------------------------|-----------------|---------------|
| | | | | | | Fontan-TGA | EIS-TGA | EIS-Fontan |
| Alter (Jahre) | Mean | 34,4 | 31,7 | 34,6 | 40,0 | 0,6982 | 0,0376 | 0,386 |
| | SD | 10,1 | 7,9 | 11,1 | 11,9 | | | |
| | Mediar | 33,5 | 29,0 | 35,0 | 40,0 | | | |
| | Min | 18,0 | 18,0 | 18,0 | 23,0 | | | |
| | Max | 62,0 | 45,0 | 56,0 | 62,0 | | | |
| Körpergröße (cm) | Mean | 170 | 173 | 169 | 166 | 0,125 | | |
| | SD | 11 | 8 | 9 | 15 | | | |
| | Mediar | 170 | 173 | 166 | 163 | | | |
| | Min | 145 | 153 | 158 | 145 | | | |
| | Max | 190 | 186 | 186 | 190 | | | |
| Körpergewicht (kg) | Mean | 69,4 | 72,7 | 63,8 | 66,9 | 0,271 | | |
| | SD | 16,1 | 14,2 | 16,9 | 18,7 | | | |
| | Mediar | 65,5 | 70,6 | 61,4 | 58,7 | | | |
| | Min | 43,0 | 50,0 | 43,0 | 48,1 | | | |
| | Max | 114,0 | 104,0 | 91,4 | 114,0 | | | |
| Sauerstoffsättigung (%) | Mean | 91,9 | 96,5 | 93,8 | 80,9 | 0,0290 | <0,01 | 0,0028 |
| | SD | 8,4 | 3,2 | 4,7 | 8,2 | | | |
| | Mediar | 96,0 | 97,0 | 94,0 | 80,0 | | | |
| | Min | 69,0 | 83,0 | 84,0 | 69,0 | | | |
| | Max | 100,0 | 100,0 | 99,0 | 96,0 | | | |
| Alter bei Korrektur/Palliation (Jahre) | Mean | 8,0 | 4,9 | 15,5 | | 0,0027 | | |
| | SD | 9,8 | 6,9 | 12,1 | | | | |
| | Mediar | 3,1 | 1,4 | < | | | | |
| | Min | 0,0 | 0,0 | 2,7 | | | | |
| | Max | 42,3 | 24,5 | 42,3 | | | | |
| Zeitraum seit letzter operativer Reparatur (Jahre) | Mean | 26,3 | 28,8 | 20,3 | | <0,01 | | |
| | SD | 6,7 | 5,7 | 5,0 | | | | |
| | Mediar | 25,9 | 29,8 | 20,8 | | | | |
| | Min | 13,4 | 14,3 | 13,4 | | | | |
| | Max | 39,3 | 39,3 | 28,3 | | | | |

Das **Alter** der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag im Median bei 33,5 Jahren (Spannweite: 17-62 Jahre).

Die meisten Patienten (n=35/50; 70%) befanden sich in ihrem dritten und vierten Lebensjahrzehnt (Abb. 12, Tab. 9).

Die Patienten aus der TGA-Gruppe waren im Median 29 Jahre, die Fontan-Patienten 35 Jahre und die Eisenmenger-Patienten 40 Jahre alt.

Die genauere Zuordnung von Alter und Grunddiagnosen ist der Abb. 12 zu entnehmen.

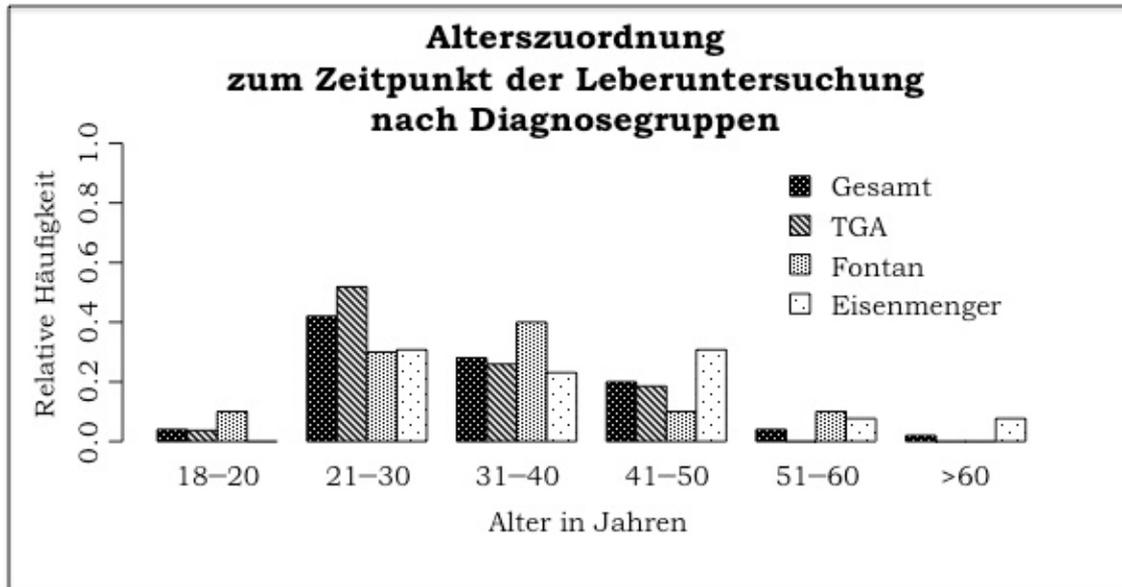


Abb. 12: Altersmäßige Verteilung an der Studie teilnehmender Patienten (n=50)

Insgesamt wurden **37 Patienten reparativ operiert**, davon 27 Patienten mit VHU bei TGA und 10 Patienten mit Fontan-Operation.

Das **Alter zum Operationszeitpunkt lag zwischen** 0,03 und 42,3 Jahren, im Mittel bei $8,0 \pm 9,8$ Jahren (Median: 3,1 Jahre) (Abb. 13).

13 von 27 Patienten (48%) der TGA-Gruppe wurden im ersten Lebensjahr operiert.

Die Fontan-Operation wurde bei einem Großteil der Patienten in der ersten und zweiten Lebensdekade durchgeführt (8/10, 80%). Wenige Patienten der TGA- oder Fontan-Gruppe (n=3) waren zum Operationszeitpunkt älter als 30 Jahre.

Bei 32% (n=12) aller Patienten fand die Korrektur nach dem ersten Lebensjahr, aber innerhalb der ersten Lebensdekade statt (Abb.13).

Weitere 7 Patienten befanden sich zum Operationszeitpunkt in der zweiten Lebensdekade (TGA: n=4, Fontan: n= 3).

Zum Operations-Zeitpunkt war ein TGA-Patient in der dritten Lebensdekade, zwei Fontan-Patienten über 40 Jahre alt.

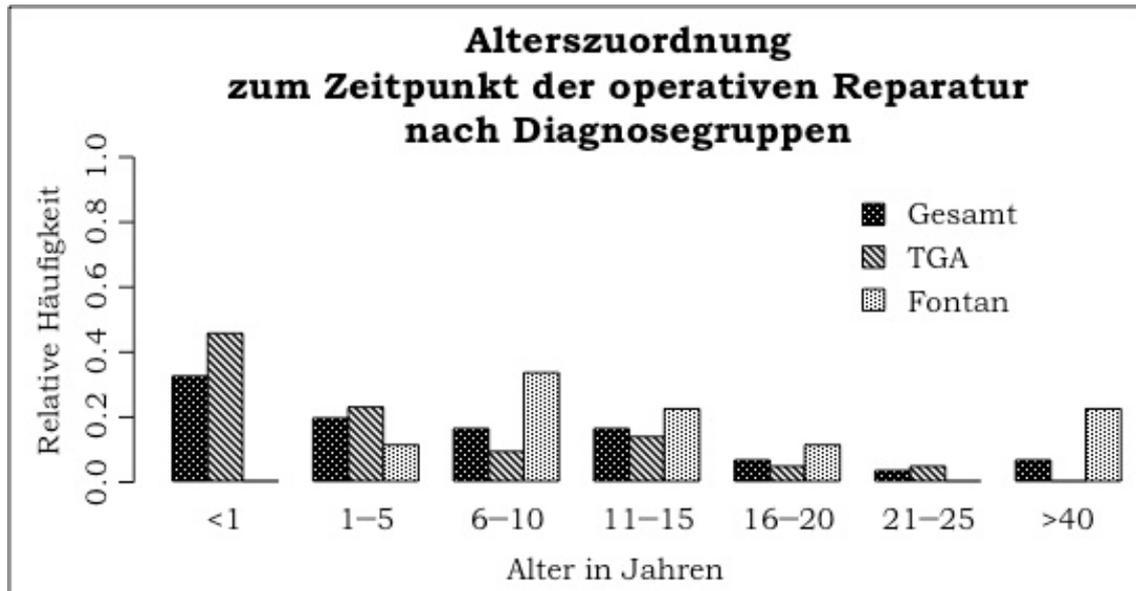


Abb. 13: Durchschnittsalter bei operativer Reparatur

Das Intervall zwischen der letzten **reparativen Operation** und der Leberuntersuchung lag zwischen 13,4 und 39,3 Jahren (Mittelwert 26,3 \pm 6,7 Jahre, Median 25,9 Jahre). Bei den TGA-Patienten lag die letzte Operation im Mittel 28,8 \pm 5,7 Jahre, in der Fontan-Gruppe 20,3 \pm 5,0 Jahre zurück (Abb. 14)

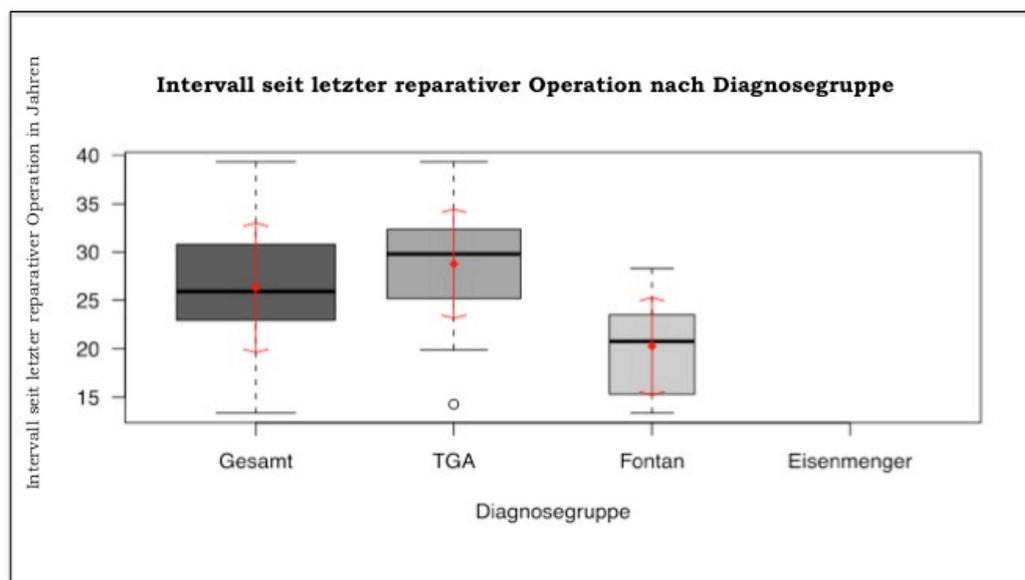


Abb.14: Intervall seit letzter reparativer Operation nach Diagnosegruppe

5.2 Technische Leberuntersuchungen

5.2.1 Fibroscan

Bei 50 Patienten wurde eine **transiente Elastographie (Fibroscan)** durchgeführt. Bei 7 dieser Patienten war die Messung technisch nicht aussagekräftig, so dass die Messergebnisse von 43 Patienten in die Studie eingingen (Abb. 15).

Insgesamt konnte mittels Fibroscan bei über der Hälfte aller Patienten (n=25 von 43; 58%) eine Fibrose nachgewiesen werden. Von diesen hatten fünf Patienten (7%) einen geringen (Grad 2) und 20 Patienten (30%) einen höheren Fibrosegrad (Fibrosegrad 3 und 4).

In der TGA-Gruppe wiesen 10 von 23 (43%) der mit Fibroscan untersuchten Patienten keine relevante Fibrose (Fibrosegrad 1) und je 17% (n=4) eine gering- oder mittelgradige Fibrose (Fibrosegrad 2 und 3) auf. Bei 22% der untersuchten TGA-Patienten (n=5) ließ sich eine schwere Fibrose (Fibrosegrad 4) nachweisen.

Alle Patienten der Fontan-Gruppe (n=10) hatten einen höheren Fibrosegrad (Fibrosegrad 3 oder 4).

Demgegenüber zeigten 8 der 10 mit Fibroscan untersuchten Patienten mit Eisenmenger-Syndrom (80%) keine fibrotischen Veränderungen (Fibrosegrad 1).

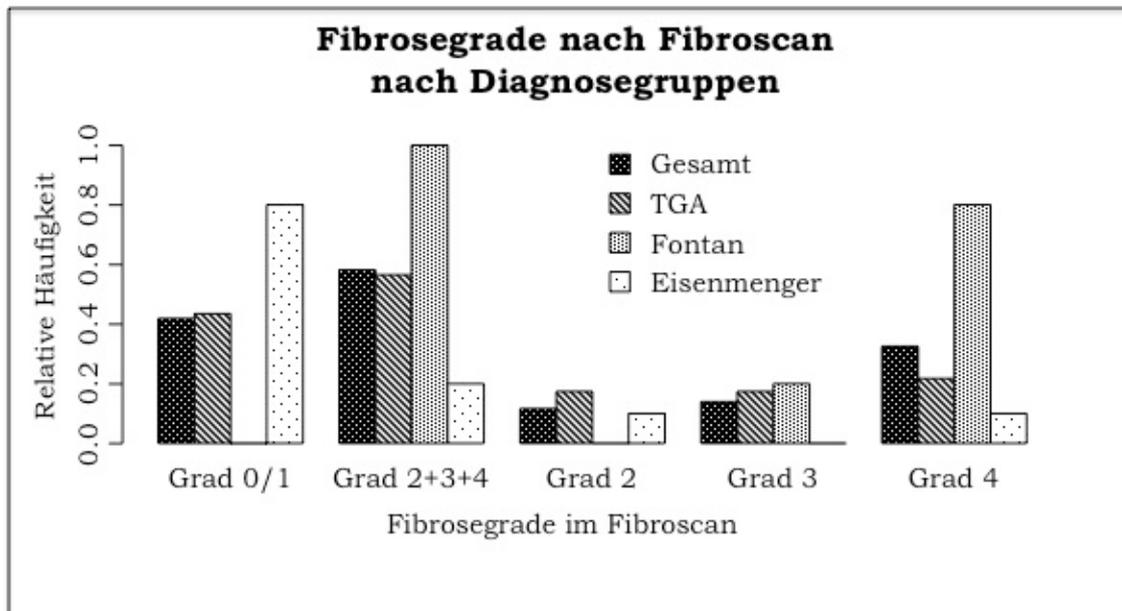


Abb. 15: Prozentuale Zuordnung von Fibrosegraden (0–4) im Fibroscan zu den Diagnosegruppen

5.2.2 Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI)

Die **Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI)** wurde nur bei den 44 Studienpatienten aus dem Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Bei vier von ihnen war die Messung technisch nicht möglich, so dass insgesamt valide Messwerte von 40 Patienten in die Auswertung eingingen (Abb. 16).

Insgesamt konnte bei 28 von 40 Patienten (70%) eine Fibrose nachgewiesen werden (Abb. 16).

Von den insgesamt 40 Patienten bestand bei 10 Patienten (25%) eine leichte Fibrose (Fibrosegrad 2), bei 10 Patienten (25%) eine mittelgradige Fibrose (Fibrosegrad 3) und bei 8 Patienten (20%) eine hochgradige Fibrose/Zirrhose (Fibrosegrad 4). 12 von 40 Patienten (30%) wiesen keine relevante Fibrose auf (Fibrosegrad 1).

Innerhalb der TGA-Gruppe konnte im ARFI bei 14 von 22 Patienten (64%) eine Fibrose gefunden werden.

Von den insgesamt 22 Patienten der TGA-Gruppe ließ sich bei fünf Patienten (23%) ein Fibrosegrad 2, bei weiteren fünf Patienten (23%) ein Fibrosegrad 3 und bei vier Patienten (18%) ein Fibrosegrad 4 nachweisen.

Bei allen 8 untersuchten Fontan-Patienten konnte eine Fibrose festgestellt werden. Es zeigten sich überwiegend hohe Fibrosegrade, da vier von 8 Patienten (50%) einen Fibrosegrad 3 und drei von 8 Patienten (38%) einen Fibrosegrad 4 aufwiesen. Lediglich einer von 8 Patienten (13%) zeigte eine geringe Fibrosierung (Fibrosegrad 2).

Bei 6 von 10 Eisenmenger-Patienten (60%) konnte eine Fibrose festgestellt werden. Insgesamt ließ sich bei vier von 10 Eisenmenger-Patienten (40%) eine geringe Fibrosierung (Fibrosegrad 2) nachweisen, je einer von 10 Patienten (10%) zeigte einen Fibrosegrad 3 und 4.

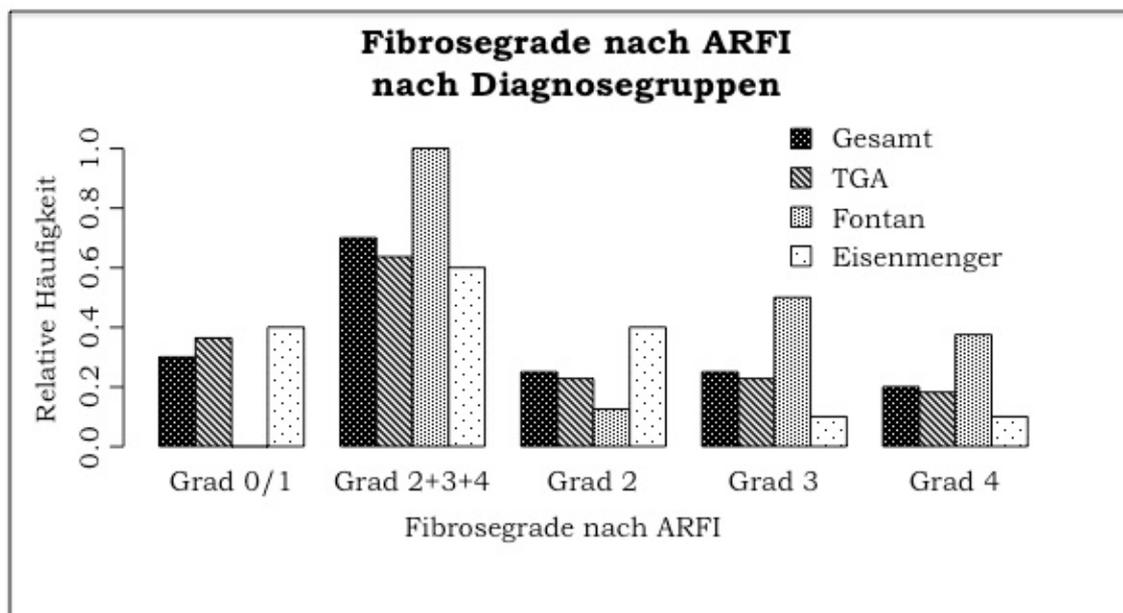


Abb. 16: Prozentuale Zuordnung von Fibrosegraden (0–4) im ARFI zu den Diagnosegruppen

5.2.3 Vergleichbarkeit von Fibroscan und ARFI

Eine **Fibroscan- und/oder ARFI-Untersuchung** erfolgte bei 49 Patienten. Bei 37 Patienten konnte an Hand eines oder beider

Verfahren der Verdacht auf einen pathologischen Leberumbau gestellt werden, bei 18 Patienten in Form einer Leberfibrose (Fibrosegrad 2-3), bei 19 Patienten in Form einer Leberzirrhose (Fibrosegrad 4) (Abb. 17). Bei 12 Patienten konnte demgegenüber eine Leberbeteiligung ausgeschlossen werden (Abb. 18).

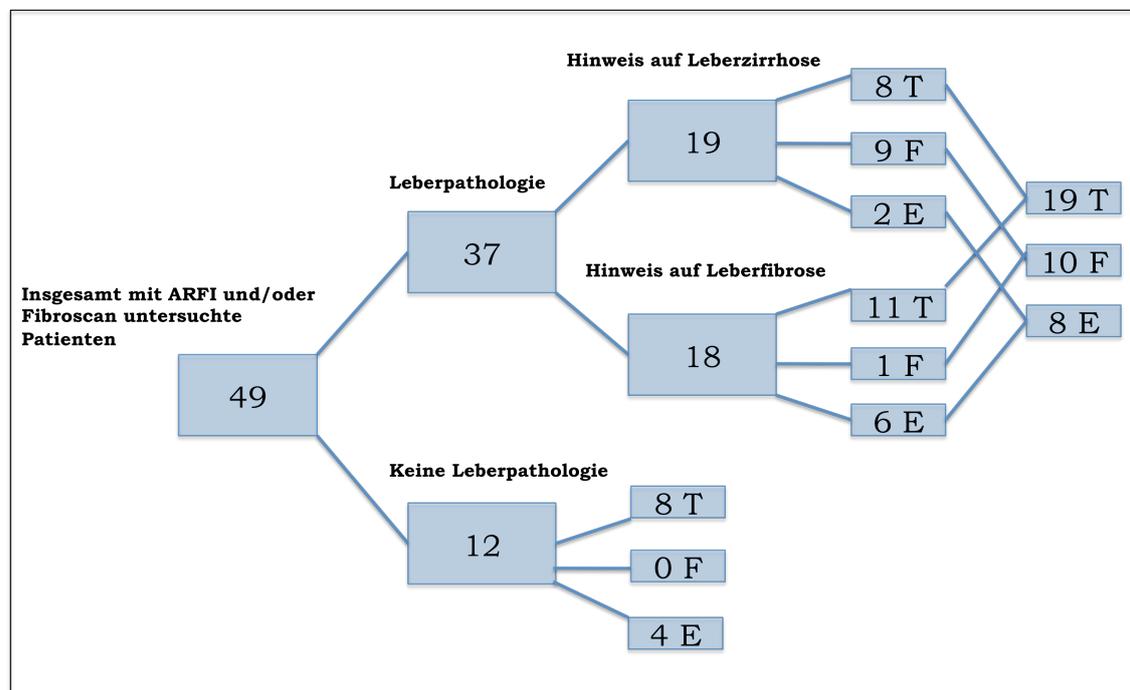


Abb. 17: Darstellung der Untersuchungsergebnisse aus ARFI und Fibroscan (T=TGA, F=Fontan, E=Eisenmenger)

Betrachtet man beide Verfahren getrennt, so waren übereinstimmend bei 16 Patienten im Fibroscan und im ARFI pathologische Befundmuster vorhanden.

Bei weiteren 9 Patienten fanden sich solche Hinweise lediglich im Fibroscan, bei 12 anderen Patienten lediglich im ARFI (Abb. 18).

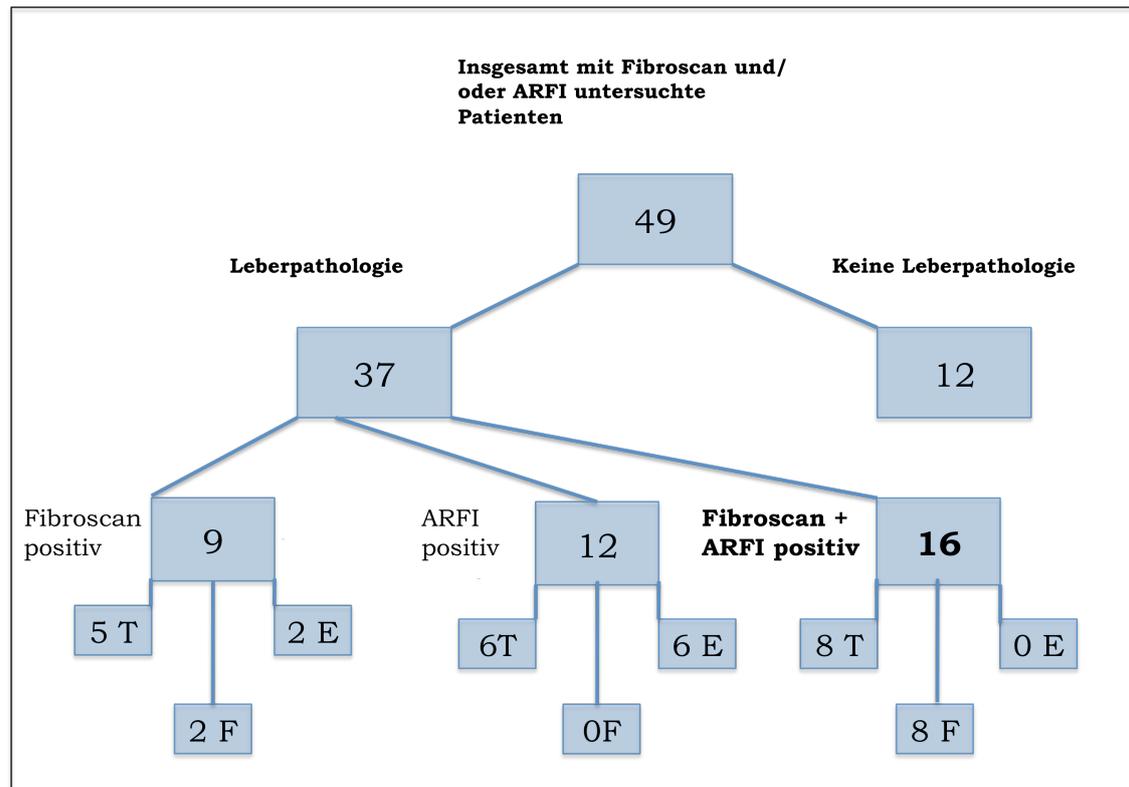


Abb. 18: Untersuchungsergebnisse aus Fibroscan und ARFI
(T=TGA, F=Fontan, E=Eisenmenger)

Kombiniert man Fibroscan und ARFI, so ergaben sich in der TGA-Gruppe bei 19 von 27 Patienten (70%) Hinweise auf eine Leberfibrose/-zirrhose.

In der Fontan-Gruppe traf dies für alle 10 Patienten, in der Eisenmenger-Gruppe für 8 von 12 Patienten (67%) zu (Abb. 17).

5.2.4 Sonographie des Abdomens

Bei 48 Patienten konnte eine Sonographie der Leber durchgeführt werden und an Hand der in Tab. 10 aufgeführten Parameter bewertet werden, ob eine Leberveränderung vorlag.

Tab. 10: Ergebnisse der Leberultrasonographie bezogen auf die Diagnosegruppen
(FW= fehlende Werte)

| | | Gesamt | TGA | Fontan | Eisenmenger |
|-------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|--------------------|
| Leberunterrand | FW (n=) | 4 | 1 | 1 | 2 |
| | spitz | 61% | 65% | 56% | 55% |
| | abgerundet | 39% | 35% | 44% | 45% |
| Pfortader-Weite (mm) | FW (n=) | 25 | 16 | 5 | 4 |
| | Mean | 9,5 | 9,2 | 8,3 | 10,5 |
| Milzvene-Weite (mm) | FW (n=) | 30 | 19 | 4 | 7 |
| | Mean | 6,2 | 5,5 | 5,7 | 7,5 |
| Milzgrösse-Länge (cm) | FW (n=) | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | Mean | 10,8 | 10,6 | 10,8 | 11,2 |
| Milzgrösse-Breite (cm) | FW (n=) | 7 | 1 | 4 | 2 |
| | Mean | 4,5 | 4,3 | 4,9 | 4,8 |
| Aszites | FW (n=) | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | ja | 2% | 0% | 13% | 0% |
| | nein | 96% | 100% | 78% | 100% |

Insgesamt konnten in der Abdominalsonographie bei 65% (31/48) aller untersuchten Patienten pathologische Leberveränderungen festgestellt werden und die Patienten wurden hier als „nicht lebergesund“ eingestuft.

Betroffen waren 52% (14/27) aller untersuchten TGA-Patienten, 78% (7/9) der Fontan-Patienten und 83% (10/12) der Eisenmenger-Patienten.

5.3 Laborchemische Untersuchungen

5.3.1 Allgemeine biochemische Marker

Fasst man alle untersuchten **hepatologisch aussagekräftigen Laborparameter** zusammen, so bestand bei 31 Patienten der Verdacht auf pathologische Leberveränderungen (Tab. 11 und Abb. 19).

Der **NTproBNP-Wert** lag im Median bei allen drei Gruppen über dem Referenzbereich (344 ng/l). Am höchsten lag der Median mit 569 ng/l in der Eisenmenger-Gruppe.

Die erhöhten **Hb- und Hkt-Werte** bei der Eisenmenger-Gruppe sind vitientypisch und entsprechen den Erwartungen.

Insgesamt wurden 14 Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Bei diesen ist der **INR-Wert** gesondert zu betrachten. Der INR-Wert lag im Median bei dieser Untergruppe bei 2,4 und somit im therapeutisch angestrebten Zielbereich.

Tab. 11: Laborparameter im Gesamtkollektiv und innerhalb der drei Hauptgruppen

| LABORPARAMETER | | Gesamt | TGA | Fontan | EIS | p-Werte der einzelnen Vergleiche | | |
|--------------------------|--------|--------|------|--------|------|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | | Fontan-TGA | EIS-TGA | EIS-Fontan |
| AST (U/l) | Mean | 33 | 32 | 43 | 28 | 0,1770 | | |
| | SD | 14 | 10 | 24 | 8 | | | |
| | Median | 32 | 33 | 33 | 26 | | | |
| | Min | 14 | 14 | 25 | 19 | | | |
| | Max | 100 | 61 | 100 | 40 | | | |
| ALT (U/l) | Mean | 36 | 41 | 37 | 25 | 0,6905 | 0,041 | 0,0937 |
| | SD | 22 | 27 | 14 | 11 | | | |
| | Median | 36 | 40 | 36 | 23 | | | |
| | Min | 11 | 13 | 16 | 11 | | | |
| | Max | 148 | 148 | 62 | 42 | | | |
| AP (U/l) | Mean | 94 | 81 | 130 | 92 | 0,021 | 0,588 | 0,1252 |
| | SD | 56 | 41 | 76 | 58 | | | |
| | Median | 75 | 70 | 95 | 69 | | | |
| | Min | 49 | 49 | 72 | 56 | | | |
| | Max | 273 | 237 | 273 | 261 | | | |
| Gamma-GT (U/l) | Mean | 82 | 73 | 141 | 53 | 0,1683 | 0,7838 | 0,0092 |
| | SD | 79 | 69 | 110 | 47 | | | |
| | Median | 51 | 43 | 103 | 35 | | | |
| | Min | 14 | 16 | 49 | 14 | | | |
| | Max | 399 | 336 | 399 | 164 | | | |
| CHE (U/l) | Mean | 7,5 | 7,8 | 7,1 | 7,2 | 0,5 | | |
| | SD | 1,8 | 1,6 | 2,3 | 1,6 | | | |
| | Median | 7,6 | 7,6 | 6,7 | 7,7 | | | |
| | Min | 3,9 | 4,0 | 4,2 | 3,9 | | | |
| | Max | 11,2 | 11,2 | 11,0 | 8,8 | | | |
| Bilirubin gesamt (mg/dl) | Mean | 1,1 | 0,9 | 1,1 | 1,5 | 0,4148 | 0,0148 | 0,1068 |
| | SD | 0,6 | 0,4 | 0,8 | 0,7 | | | |
| | Median | 1,0 | 0,8 | 0,9 | 1,4 | | | |
| | Min | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 0,6 | | | |
| | Max | 3,0 | 2,0 | 2,8 | 3,0 | | | |
| INR | Mean | 1,5 | 1,2 | 1,8 | 1,8 | 0,0023 | 0,0392 | 0,4341 |
| | SD | 1,0 | 0,5 | 0,7 | 1,9 | | | |
| | Median | 1,1 | 1,1 | 1,9 | 1,1 | | | |
| | Min | 0,9 | 0,9 | 1,0 | 1,0 | | | |
| | Max | 6,7 | 3,3 | 3,0 | 6,7 | | | |
| aPTT (s) | Mean | 37 | 35 | 40 | 37 | 0,3181 | | |
| | SD | 8 | 6 | 9 | 12 | | | |
| | Median | 34 | 33 | 37 | 33 | | | |
| | Min | 29 | 29 | 30 | 29 | | | |
| | Max | 67 | 51 | 56 | 67 | | | |
| Albumin (g/l) | Mean | 44 | 45 | 44 | 42 | 0,074 | | |
| | SD | 5 | 3 | 8 | 6 | | | |
| | Median | 45 | 46 | 45 | 43 | | | |
| | Min | 25 | 40 | 25 | 30 | | | |
| | Max | 54 | 54 | 52 | 50 | | | |
| Hb (g/dl) | Mean | 17,4 | 16,3 | 15,7 | 20,8 | 0,987 | 0,0144 | 0,0026 |
| | SD | 3,3 | 2,1 | 2,2 | 3,8 | | | |
| | Median | 16,7 | 16,3 | 15,4 | 21,4 | | | |
| | Min | 12,1 | 12,1 | 12,2 | 13,3 | | | |
| | Max | 26,0 | 22,4 | 19,3 | 26,0 | | | |
| Hkt (l/l) | Mean | 0,51 | 0,48 | 0,45 | 0,61 | 0,6037 | <0.01 | <0.01 |
| | SD | 0,10 | 0,08 | 0,05 | 0,10 | | | |
| | Median | 0,47 | 0,47 | 0,46 | 0,63 | | | |
| | Min | 0,35 | 0,35 | 0,37 | 0,40 | | | |
| | Max | 0,77 | 0,77 | 0,53 | 0,72 | | | |
| NTproBNP (ng/l) | Mean | 732 | 277 | 1255 | 1182 | 0,0503 | 0,0298 | 0,9375 |
| | SD | 1222 | 187 | 2051 | 1320 | | | |
| | Median | 344 | 243 | 540 | 569 | | | |
| | Min | 36 | 36 | 77 | 97 | | | |
| | Max | 5860 | 541 | 5860 | 4020 | | | |

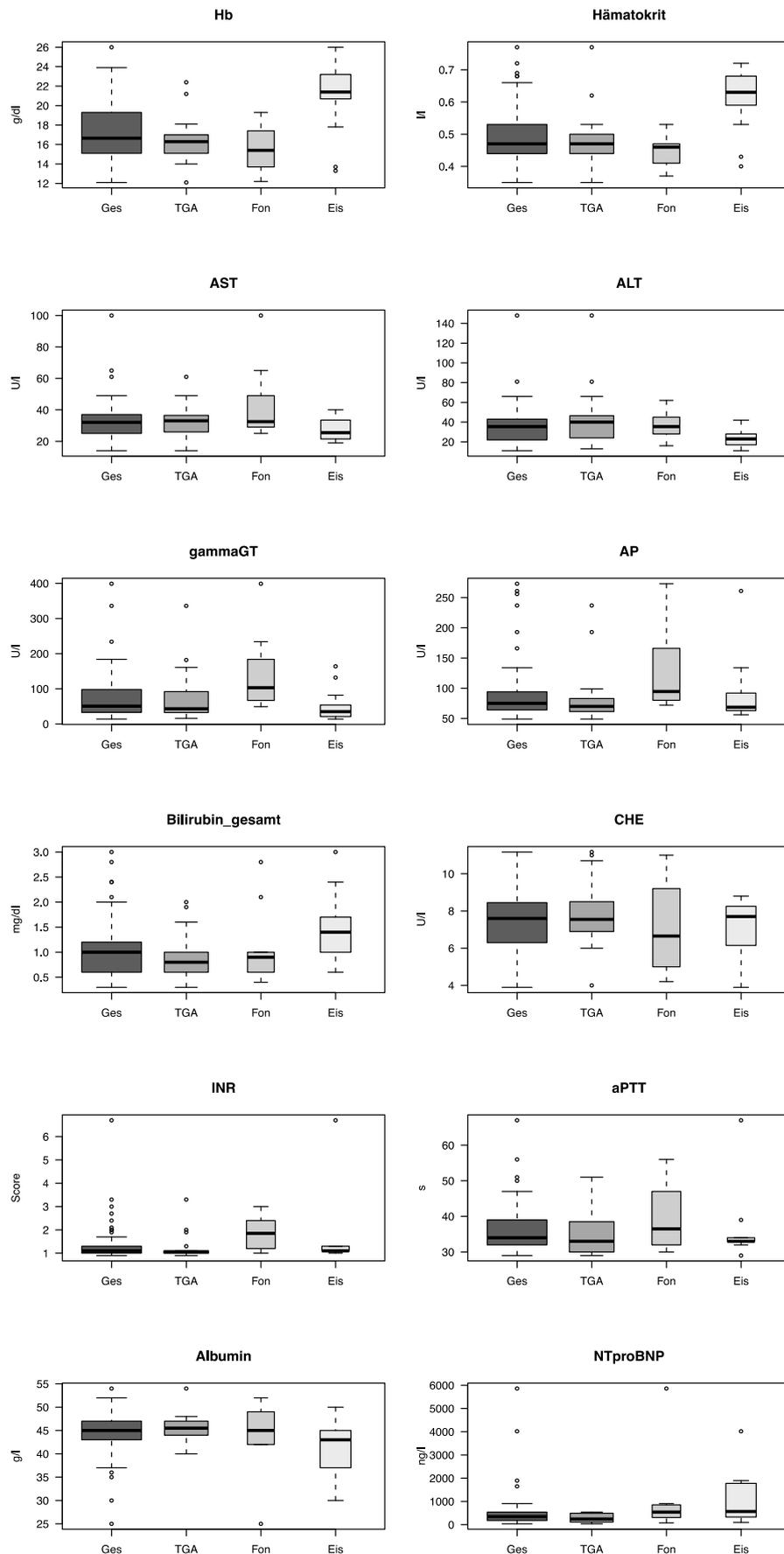


Abb. 19: Übersicht über die Laborparameter für das Gesamtkollektiv und im Vergleich der drei Hauptgruppen

Bei 20 von 31 Patienten (65%) mit auffälligen Laborparametern lag eine erhöhte γ -**GT** vor, bei 14 davon handelte es sich um eine isolierte γ -GT-Erhöhung.

Die **Alkalische Phosphatase** war bei drei von 31 Patienten (10%) erhöht.

Eine **Gesamt-Bilirubin**-Erhöhung ließ sich bei 11 von 31 Patienten (35%) feststellen, bei 7 davon in isolierter Form.

Erhöhte **Transaminasen** fanden sich bei vier von 31 Patienten (13%).

Bei einem der 31 Patienten fand sich ein erniedrigter **Albumin-Wert**, dieser Patient gehörte der Eisenmenger-Gruppe an.

Innerhalb der TGA-Gruppe zeigten sich bei 15 von 27 Patienten (56%) laborchemische Hinweise auf eine Leberparenchymschädigung oder eine Cholestase.

Bei 60% (9/15) der TGA-Patienten mit hepatologisch auffälligem Laborprofil handelte es sich um eine isolierte γ -GT-Erhöhung, bei 20% (3/15) war neben der γ -GT mindestens ein weiterer Laborparameter erhöht. Bei einem Patientin trat die γ -GT- Erhöhung in Kombination mit einer erhöhten AP auf und bei einem weiteren mit einer erhöhtem ALT. Bei dem dritten Patient waren zusätzlich AP und Gesamt-Bilirubin erhöht. Eine isolierte Hyperbilirubinämie lag bei 13% (2/15) vor. Ein weiterer Patient fiel mit einer isolierten AST-Erhöhung auf.

Innerhalb der Fontan-Gruppe hatten 8 von 10 Patienten (80%) auffällige Leberkenngrößen in Form eine γ -GT Erhöhung (n = 8), die in 5 Fällen isoliert war (Tab. 12).

Ein hepatologisch auffälliges Laborprofil fand sich bei 7 der 13 Patienten mit Eisenmenger-Syndrom (54%). Innerhalb der Eisenmenger-Gruppe fiel besonders häufig eine Bilirubin-Erhöhung auf (6 von 7 Patienten).

Tab. 12: Zuordnung der Laborbefunde zu einzelnen Patienten und Patientengruppen

| TGA | | FONTAN | | EISENMENGER | |
|-----------|---|-----------|---|-------------|---|
| Pat-ID | Pathologischer Laborparameter | Pat-ID | Pathologischer Laborparameter | Pat-ID | Pathologischer Laborparameter |
| 3 | Gesamt-Bilirubin | 10 | γ -GT | 8 | Gesamt-Bilirubin |
| 5 | γ -GT | 13 | γ-GT, Gesamt-Bilirubin | 16 | Gesamt-Bilirubin |
| 14 | Gesamt-Bilirubin | 20 | γ -GT | 17 | Gesamt-Bilirubin |
| 23 | γ-GT, AP | 22 | γ -GT | 18 | γ -GT |
| 24 | γ -GT | 26 | γ -GT | 19 | γ-GT, Gesamt-Bilirubin |
| 25 | γ -GT | 33 | γ -GT | 49 | Albumin |
| 34 | γ -GT | 59 | γ-GT, AST | 54 | Bilirubin |
| 35 | γ -GT | 60 | γ-GT, AP | | |
| 40 | γ -GT | | | | |
| 44 | γ-GT, ALT | | | | |
| 45 | γ -GT | | | | |
| 47 | γ-GT, Gesamt-Bilirubin, AP | | | | |
| 50 | Gesamt-Bilirubin, AST, ALT | | | | |
| 55 | γ -GT | | | | |
| 58 | γ -GT | | | | |

5.3.2 Fibrosemarker

Als Fibrosemarker fanden der FIB4-Index, der APRI-Index sowie die Hyaluronsäurekonzentration (Tabellen 13 und 14, Abb. 20) Anwendung.

Für FIB4-Index und APRI Index lagen bei 49 von 50 Patienten auswertbare Ergebnisse vor. Bei 41 Patienten lagen Hyaluronsäurewerte vor.

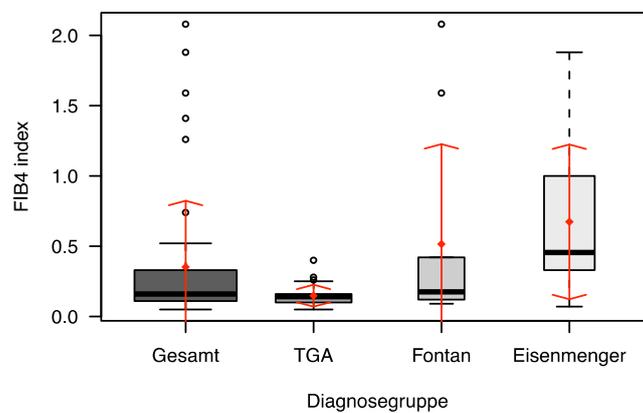
Tab. 13: Fibrosemarker im Gesamtkollektiv und innerhalb der drei Hauptgruppen

| FIBROSEMARKER | | Gesamt | TGA | Fontan | EIS | p-Werte der einzelnen Vergleiche | | |
|----------------------|--------|--------|------|--------|------|----------------------------------|---------------|------------|
| | | | | | | Fontan-TGA | EIS-TGA | EIS-Fontan |
| FIB4-Index | Mean | 0,35 | 0,15 | 0,52 | 0,67 | 0,0152 | 0,0001 | 0,155 |
| | SD | 0,47 | 0,08 | 0,71 | 0,55 | | | |
| | Median | 0,16 | 0,14 | 0,18 | 0,46 | | | |
| | Min | 0,05 | 0,05 | 0,09 | 0,07 | | | |
| | Max | 2,08 | 0,40 | 2,08 | 1,88 | | | |
| APRI-Index | Mean | 5,7 | 4,7 | 7,4 | 6,5 | 0,0263 | 0,1473 | 0,682 |
| | SD | 2,9 | 1,8 | 3,8 | 3,3 | | | |
| | Median | 5,0 | 5,0 | 5,5 | 6,0 | | | |
| | Min | 1,0 | 2,0 | 4,0 | 1,0 | | | |
| | Max | 14,0 | 10,0 | 14,0 | 13,0 | | | |
| Hyaluronsäure | Mean | 27,3 | 19,5 | 34,6 | 37,8 | 0,1951 | 0,029 | 0,5289 |
| | SD | 22,1 | 12,3 | 32,0 | 24,3 | | | |
| | Median | 21,1 | 17,8 | 18,9 | 29,4 | | | |
| | Min | 4,9 | 4,9 | 10,1 | 17,0 | | | |
| | Max | 109,1 | 50,5 | 109,1 | 95,1 | | | |

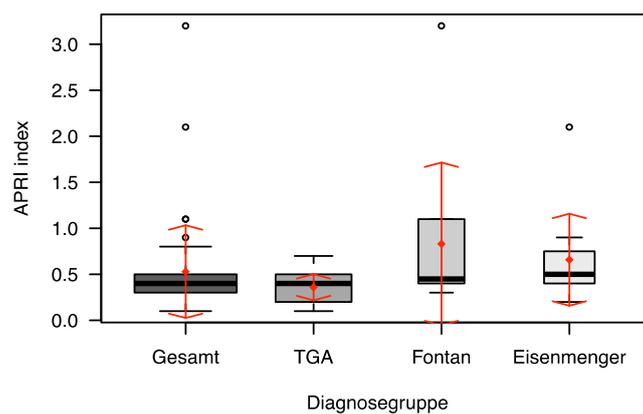
Tab. 14: Patienten mit erhöhten Fibrosemarkern

| Pat-ID | Diagnosegruppe | Erhöhter Fibrosemarker |
|--------|----------------|---|
| 13 | Fontan | FIB4-Index Hyaluronsäure |
| 17 | Eisenmenger | FIB4-Index |
| 48 | Eisenmenger | FIB4-Index Hyaluronsäure APRI-Index |
| 59 | Fontan | FIB4-Index APRI-Index |

Fibrosemarker FIB4 nach Diagnosegruppen



APRI Index nach Diagnosegruppen



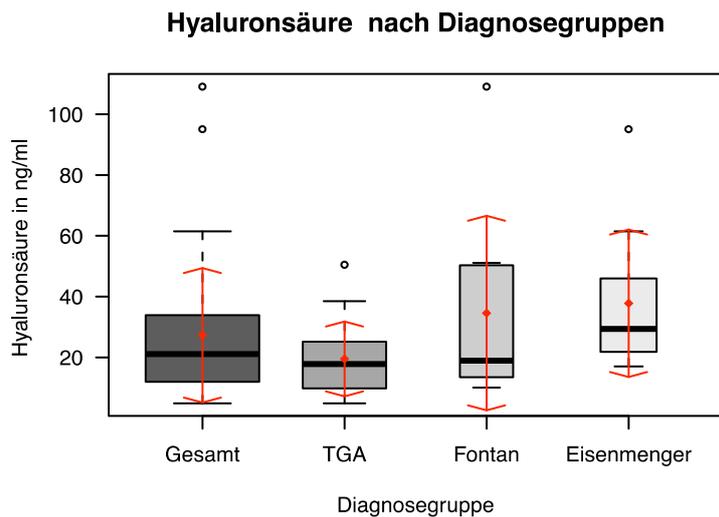


Abb. 20: Fibrosemarker im Gesamtkollektiv und innerhalb der drei Hauptgruppen

Insgesamt lagen bei nur vier von 49 Patienten pathologische Fibrosemarker vor (2 Fontan, 2 Eisenmenger) (Tab. 15).

Legt man bei den Fibrosemarkern als Cutoff-Werte einen **APRI-Index** $\geq 1,5$ für Leberfibrose und ≥ 2 für Leberzirrhose zu Grunde, so fand sich lediglich bei einem Fontan-Patienten und einem Eisenmenger-Patienten ein pathologischer APRI-Index > 2 .

Bei Verwendung des **FIB4-Index** fand sich bei vier Patienten ein pathologisch erhöhter Wert von > 1 . Zwei dieser Patienten stammten aus der Eisenmenger-Gruppe, zwei Patienten aus der Fontan-Gruppe.

Ein als pathologisch geltender **Hyaluronsäurespiegel** > 75 ng/ml lag bei zwei von 41 Patienten (5%) (1 Eisenmenger, 1 Fontan) vor.

Betrachtet man die **Fibrosemarker gemeinsam**, so zeigten sich bei einer Eisenmenger-Patientin alle drei Fibrosemarker im pathologischen Bereich.

Bei einer Fontan-Patientin waren zwei von drei Fibrosemarker erhöht.

Bei einem weiteren Eisenmenger-Patienten und einem Fontan-Patienten lag eine isolierte Erhöhung des FIB4-Indexes vor.

Tab. 15: Erhöhung der Fibrosemarker innerhalb der kardialen Hauptgruppen

| | | Patientenanzahl n= | | | |
|----------------------------|------------|--------------------|------------|---------------|--------------------|
| | | Gesamt | TGA | Fontan | Eisenmenger |
| APRI-Index | ≥ 1.5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ≥ 2 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| FIB4-Index | > 1 | 4 | 0 | 2 | 2 |
| Hyaluronsäure | > 75 ng/ml | 2 | 0 | 1 | 1 |
| Hinweis auf Fibrose | | 8 | 0 | 4 | 4 |

5.4 Hepatologische Gesamtbeurteilung

Zur globalen Zuordnung pathologischer Leberveränderungen wurden bei jedem Patienten die Ergebnisse aus Serologie, Fibrosemarker, Fibroscan/ARFI sowie Leberultraschall global beurteilt (Tab. 16).

Bei insgesamt 31 von 50 Patienten (62%) bestand der Verdacht auf eine Lebererkrankung, bei 17 Patienten (34%) im Sinne einer Leberfibrose, bei 14 (28%) im Sinne einer Leberzirrhose.

In der Gruppe von Patienten mit V.a. **Leberfibrose** gehörten 11 der TGA-Gruppe (n=11/27; 41%), drei der Fontan-Gruppe (n=3/10; 30%) und drei der Eisenmenger-Gruppe (n=3/13; 23%) an.

Bei den Patienten mit Hinweisen auf eine **Leberzirrhose** stammten fünf aus der TGA-Gruppe (n=5/27; 19%), sieben aus der Fontan-Gruppe (n=7/10; 70%), und zwei aus der Eisenmenger-Gruppe (n= 2/13; 15%).

Lediglich bei fünf Patienten (TGA: n=4, Eisenmenger: n=1) konnten in keiner der vier Untersuchungsmethoden Auffälligkeiten festgestellt werden.

Bei zwei Patienten aus der Fontan-Gruppe ergaben alle vier Untersuchungsmethoden pathologische Ergebnisse.

Tab. 16: Hepatologische Gesamtbeurteilung im Vergleich der drei Hauptgruppen

| Hepatologische Gesamtbeurteilung | Patientenanzahl n= | | | |
|--|--------------------|-------------|---------------|--------------------|
| | Gesamt | TGA | Fontan | Eisenmenger |
| V.a. Leberfibrose | 17 | 11 | 3 | 3 |
| V.a. Leberzirrhose | 14 | 4 | 8 | 2 |
| Patientenanzahl mit V.a. Leberpathologie/ Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten | 31/50 (62%) | 16/27 (59%) | 10/10 (100%) | 5/13 (38%) |

Somit zeigen sich bei ca. 60% der TGA-, bei allen Fontan- und bei 40% der Eisenmenger-Patienten klinisch-hepatologische Hinweise auf das Vorliegen einer Leberfibrose oder -zirrhose.

6 DISKUSSION

6.1 Kardiale Ursachen von Leberveränderungen

Leberveränderungen im Sinne einer Leberstauung, Leberfibrose oder Leberzirrhose treten nicht selten im Rahmen schwerwiegender Herzerkrankungen auf. Sie können erhebliche Auswirkungen auf Lebensqualität und Prognose der Patienten haben.

Erworbene Herzfehler mit Rechtsherzbelastung und Rechtsherzinsuffizienz, Trikuspidalklappenerkrankungen oder eine Perikarditis constrictiva gelten in diesem Zusammenhang als häufigere kardiale Ursachen [105].

Hepatischen Schädigungen im Rahmen angeborener Herzfehler (AHF) sind demgegenüber erst seit kurzer Zeit als relevantes Problem erkannt worden [64].

Die Rolle der AHF bei Leberveränderungen wurde in der vorliegenden Arbeit an Hand von drei unterschiedlichen Vitien (TGA nach Vorhofumkehr, univentrikuläres Herz nach modifizierter Fontan-Operation und Eisenmenger-Syndrom) näher untersucht.

6.1.1 Pathophysiologie der Entstehung von Leberveränderungen bei Herzinsuffizienz

Eine erniedrigte Auswurfleistung des Herzens im Sinne eines Vorwärtsversagens des rechten oder linken Ventrikels bewirkt eine Verminderung der arteriellen Durchblutung vieler Organe, so auch der Leber. Je nach Ausmaß dieser Herzinsuffizienz kann eine Hypoxämie resultieren und zur Nekrose von Hepatozyten mit konsekutiver Abnahme der Leberleistung und Veränderung der Leberstruktur führen.

Leberveränderungen können aber auch im Rahmen eines Rückwärtsversagens bei Rechtsherzinsuffizienz auftreten. Hierzu kommt es bei kardialen Erkrankungen, wie beispielsweise

Mitralklappenfehlern, Cor pulmonale bei pulmonaler arterieller Hypertension oder auch bei nativen oder korrigierten angeborenen Herzfehlern.

Ein rechtsventrikuläres Rückwärtsversagen bewirkt einen Anstieg des zentralvenösen Druckes und hierdurch eine passiven Leberstauung.

Im Folgenden wird erläutert, mit welchen Leberveränderungen bei verschiedenen AHF (TGA nach Vorhofumkehr, univentrikuläres Herz nach modifizierter Fontan-Operation und Eisenmenger-Reaktion) gerechnet werden muß und mit welchen Labormethoden und bildgebenden Verfahren Art und Ausmaß der Leberveränderungen erfaßt und gewichtet werden können.

In der vorliegenden Studie ergaben sich immerhin bei 31 von 50 (62%) untersuchten Patienten mit AHF Hinweise auf krankhafte Leberveränderungen.

6.1.2 Leberveränderungen nach Vorhofumkehr-Operation bei kompletter Transposition der großen Arterien

Bei der Transposition der großen Arterien wird nach der VHU-Operation der morphologisch rechte Ventrikel zum Systemventrikel, der seiner Belastung auf Dauer nicht standhält. Vielfach entwickelt sich eine Dysfunktion mit Zeichen des Vorwärtsversagen, zum Teil auch ein Rückwärtsversagen mit Lungenstauung.

Erst in einem späten Stadium kann es theoretisch konsekutiv zu einem Versagen des subpulmonalen, morphologisch linken Ventrikels kommen. Klinisch könnte letzteres das Bild einer „klassischen“ Rechtsherzbelastung mit Leberstauung verursachen, was jedoch nur sehr selten anzutreffen ist.

Das Bild einer Leberstauung nach VHU findet sich viel eher im Rahmen einer Stenose des inferioren systemvenösen Baffle-Schenkels. Die Häufigkeit solcher Engen liegt je nach Untersucher, Operateur und Zeitraum, in dem der operative Eingriff vorgenommen wurde, bei 5-10(-40)% [145-147].

Vorzugsweise sind Patienten betroffen, die in der Anfangszeit der Vorhofumkehr-Chirurgie oder in ihrem ersten Lebensjahr operiert wurden.

Solche systemvenöse Obstruktionen finden sich typischerweise an der veno-atrialen Verbindungsstelle oder innerhalb des korrespondierenden Vorhofs durch Fibrosierung, Re-Endothelialisierung und Schrumpfungsvorgänge [145, 147, 148]. Zudem werden Zusammenhänge mit der Lokalisation der Nahtstellen, der Ausdehnung der Vorhofseptumexzision sowie mit Patchgröße, -form und dem verwendeten Baffle-Material vermutet [148].

Cavaobstruktionen entwickeln sich oft innerhalb der ersten post-operativen Wochen und Monaten; später seltener, da das zurückgebliebene muskuläre Vorhofgewebe mitwächst [146, 149].

Obstruktionen kommen komplett oder inkomplett, isoliert oder mit einer pulmonalvenösen Obstruktion vergesellschaftet vor.

Klinisch faßbare Obstruktionen der V. cava inferior, z.T. verbunden mit Ascites, Beinödemen, Hepatomegalie oder einer Eiweißverlust-Enteropathie, wurden in früheren Jahren in bis zu 30-50% der Fälle gesehen [145, 146, 148-153].

Nicht selten entzieht sich aber eine Obstruktion der klinischen Erfassung, wenn hiernach nicht mit bildgebenden Verfahren gezielt gesucht wird.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ergab sich klinisch bei den meisten Patienten mit TGA nach VHU-Operation kein relevanter Hinweis auf eine Cavaobstruktion. Bei keinem der 27 Patienten lag Aszites vor, Beinödeme bei drei von 27 (11 %) und eine palpable Lebervergrößerung bei sieben von 27 (26 %) Patienten.

6.1.3 Leberveränderungen nach Fontan-Operation

Nach Fontan-Operation gehören Leberveränderungen zu den typischen Langzeitfolgen [140, 154-156].

Durch regelhaft nach Fontan-Operation bestehende systolische und diastolische Funktionsstörungen des Herzens sowie einen erhöhten zentralvenösen Druck kommt es zur passiven Leberstauung mit Dilatation der Lebersinusoide und Umbau der Leberinnenstruktur. Klinisch kann dies zur Hepatomegalie, histologisch zur Leberfibrose oder Leberzirrhose führen [104, 110, 111, 140, 157].

Zudem kann es bei einem niedrigen Herzzeitvolumen, das für die Fontan-Hämodynamik typisch ist, sowie über einen Rechts-Links-Shunt (z.B. bei fenestriertem Fontan) zu einer Hypoxämie des Leberparenchyms kommen. Nehmen die Hepatozyten hierdurch Schaden, so kann sich eine Leberfunktionsstörung entwickeln [111, 154, 158].

Hebson et al. verglichen den Krankheitsverlauf von Erwachsenen nach Fontan-Operation mit dem von Kindern nach Fontan-Operation. Erwartungsgemäß waren in der Erwachsenen-Population Leberveränderungen weiter fortgeschritten als bei Kindern [159].

Eine andere Studie beschreibt nach Fontan-Operation sonographisch fassbare Leberveränderungen mit einem vergrößerten Durchmesser und einer verminderten Flussgeschwindigkeit in der V. portae [154].

Demgegenüber konnten in der vorliegenden Arbeit bei allen 10 Fontan-Patienten (100%) Leberveränderung festgestellt werden. Hier ist die Aussagekraft auf Grund des kleinen Patientenkollektivs aber eingeschränkt.

Wichtig ist, dass nach Fontan-Operation in der Literatur inzwischen auch Fälle eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Leberzirrhose beschrieben wurden [104]. Diese Tatsache muß bei der Verlaufskontrolle von Fontan-Patienten künftig mehr Berücksichtigung finden.

6.1.4 Leberveränderungen bei schwerer pulmonalvaskulärer Erkrankung bei angeborenen Herzfehlern (Eisenmenger-Syndrom)

Auch bei Patienten mit schwerer pulmonalvaskulärer Erkrankung bei AHF kann es im Krankheitsverlauf zu hepatischen Veränderungen kommen. Eine Leberdysfunktion bei Leberstauung und/oder verminderter arterieller Leberperfusion kann auch hier Ausdruck einer fortschreitenden Rechts- oder Linksherzinsuffizienz sein [160]. Bei sinkender kardialer Auswurfleistung kann eine Minderperfusion der Leber eine ischämische Hepatitis bis hin zum hepatischen Koma verursachen [161].

6.2 Hepatologische Diagnostik

6.2.1 Leberserologie

Die einfach durchführbare und leicht wiederholbare Bestimmung biochemischer Lebermarker gehört zur Basisdiagnostik bei Lebererkrankungen.

Als zentrales Stoffwechselorgan verfügt die Leber über verschiedene Enzymsysteme und beeinflusst eine Vielzahl von Metaboliten. Veränderte Enzymmuster und Erhöhung oder Erniedrigung der Stoffwechselprodukte lassen sich in Blut und Urin nachweisen und dienen so als Marker einer Leberfunktionsstörung.

Da die Leberenzyme an unterschiedlichen Orten in den Hepatozyten lokalisiert sind, kann an Hand des pathologischen Enzymmusters eine Aussage über die Art und mögliche Ursachen der Leberschädigung getroffen werden.

Auch durch eine laborchemisch nachweisbare Erhöhung oder Erniedrigung unterschiedlicher Metabolite können zugrundeliegende Lebererkrankungen differenziert werden.

Die Zuordnung wird durch externe Einflussfaktoren, die das Laborprofil in ähnlicher Weise wie eine Leberfibrose oder -zirrhose verändern können, erschwert. So stehen viele Patienten aufgrund der kardialen Grunderkrankung unter einer medikamentösen Therapie. Die isolierte γ -GT-Erhöhung bei 15 der 31 Patienten mit pathologischen laborchemischen Leberkenngrößen ist somit in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Dass auch aethyltoxische Veränderungen als Ursache isolierter γ -GT-Erhöhungen in diesen Fällen in Frage kommen, lässt sich nicht ausschließen.

Bei 7 Patienten (vier davon männlich) konnte eine isolierte Bilirubin-Erhöhung festgestellt werden.

So zeigten Takeda et al. bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertension, dass ein fortgeschrittenes Rechtsherzversagen mit einer Hyperbilirubinämie assoziiert ist und darüber hinaus mit einer schlechten WHO-Funktionsklasse, erhöhten Brain natriuretic peptid-(BNP)-Werten und einem erhöhtem Druck im rechten Ventrikel korreliert [160].

Neben einer Leberstauung kommt hier differentialdiagnostisch auch das hauptsächlich bei Männern auftretende Gilbert-Meulengracht-Syndrom, dessen Prävalenz zwischen 2-13% geschätzt wird, als Ursache in Frage [175, 176].

Nach VH-Umkehr-Operation galt eine erhöhte γ -GT lange Zeit als Hinweis auf eine Cavaobstruktion und wurde in der vorliegenden Studie bei 44% (12/27) der Patienten nach VHU gemessen, bei 8 von 12 in isolierter Form. Dieser Befund ist aber recht unspezifisch, da die γ -GT-Erhöhung zwar auf eine Leberstauung hinweisen kann, aber auch Ausdruck anderer Faktoren (u.a. Medikamenteneinnahme, Alkoholkonsum) sein kann.

Eine derartige Enzymerhöhung erfordert zumindest eine weitere Abklärung mit bildgebenden Verfahren.

Nach Fontan-Operation zeigen diverse Studien einen Transaminasen-Anstieg oder eine intrahepatische Cholestase mit erhöhten γ -GT und Bilirubin-Werten [111, 154]. Eine solche Cholestase findet sich vermehrt bei älteren Patienten, die ein längeres Zeitintervall seit der Operation aufweisen [155].

In dem relativ kleinen Kollektiv von Fontan-Patienten unserer Studie lagen (n=10) die Bilirubin-Werte bei 90% (9/10) im Normbereich, bei 8 von 10 (80%) wurden erhöhte γ -GT-Werte gemessen. Auch hier war zum Zeitpunkt der Laboruntersuchung das Alter der Patienten (Median: 35 Jahre) nach diesem Eingriff recht hoch und die Operation lag im Median 20,3 Jahre zurück.

In unserer Arbeit konnten bei 6 von 13 (46%) Patienten mit Eisenmenger-Syndrom erhöhte Gesamt-Bilirubin-Werte gemessen werden. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass ein erhöhtes Gesamt-Bilirubin auch Ausdruck eines hohen Erythrozyten-Turnovers (sekundäre Erythrozytose bei Zyanose) im Rahmen des Eisenmenger-Syndroms sein kann und nicht zwingend hinweisend auf eine Leberschädigung sein muss.

Bemerkenswert ist, dass bei pulmonalarterieller Hypertonie eine Hyperbilirubinämie als Marker für eine ungünstige Prognose gilt [162]. Ob dies auch auf Patienten mit Eisenmenger-Syndrom übertragen werden kann, ist nicht bekannt.

Einige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen erhöhten NTproBNP-Werten und pathologischen Leberveränderungen.

So fanden Sheer et al. bei kardial bedingtem Aszites deutlich höhere NTproBNP-Werte als bei Aszites in Folge einer Leberzirrhose [163]. Wang et. konnten eine NTproBNP-Erhöhung aber auch bei Patienten mit Leberzirrhose bei Hepatitis B und C feststellen[164].

Dieser für die Erkennung einer Herzinsuffizienz wichtige Biomarker NTproBNP lag in der vorliegenden Studie mit einem Median von 344

ng/l bei allen drei Gruppen über dem Referenzbereich, am höchsten in der Eisenmenger-Gruppe (Median 569 ng/l).

Insgesamt erweist sich die Leberserologie trotz der aufgeführten Limitationen als unverzichtbare Parameter, die einen ersten, leicht verfügbaren Hinweis auf das Vorliegen einer Lebererkrankung liefert. Für eine genaue differenzialdiagnostische Zuordnung pathologischer Laborbefunde ist allerdings der Einsatz weiterer Untersuchungsmethoden regelhaft erforderlich.

6.2.2 Fibrosemarker

Seit einigen Jahren kommen neben der gängigen Leberserologie direkte und indirekte Fibrosemarker bei der Diagnosefindung und Verlaufskontrolle einer Leberfibrose und -zirrhose zum Einsatz.

Direkte Fibrosemarker messen den Umsatz der extrazellulären Matrix und lassen sich einfach im Blutserum bestimmen. Der Umsatz der extrazellulären Matrix kann auch bei inflammatorischen Reaktionen erhöht sein und einen Anstieg der direkten Fibrosemarker verursachen. Der Serumspiegel der **direkten Fibrosemarker** ist zudem von Clearance-Raten abhängig, welche bei renaler oder biliärer Dysfunktion eingeschränkt sein können. Daher gelten die direkten Fibrosemarker nicht als leberspezifisch und sind in ihrer Aussagekraft limitiert [124].

In der vorliegenden Studie wurde bei 44 der insgesamt 50 Studienpatienten **Hyaluronsäurekonzentrationen** als direkter Fibrosemarker bestimmt.

Als **indirekte Fibrosemarker** gelten Indices oder Teste, die sich aus mehreren laborchemischen Parametern zusammensetzen.

Der **APRI-Index** wird bei der Differenzierung zwischen Leberfibrose und -zirrhose als hilfreich angesehen. Demgegenüber zeigte allerdings eine

Meta-Analyse der Universität Qingdao/China, dass der APRI-Index bei der Vorhersage einer Leberfibrose nur eine mäßige Treffsicherheit aufweist [165].

Der **FIB4-Index** wurde ursprünglich zur Erfassung von Patienten mit HIV/HCV-Coinfektion entwickelt. Eine Studie von Vallet-Pichard konnten zeigen, dass 72,8% der mit FIB4-Index eingeteilten Fibrosegrade den Stadieneinteilungen einer Leberbiopsie entsprachen [166].

Bei 49 von 50 unserer Patienten konnten valide Messwerte für die beiden indirekten Leberfibrosemarker **APRI-Index** und **FIB4-Index** gewonnen werden.

Im hier untersuchten Patientengut konnten vier Patienten mit auffälligen Fibrosemarkern identifiziert werden, davon zwei Patienten aus der Eisenmenger-Gruppe und zwei aus der Fontan-Gruppe.

Bei allen vier Patienten war der FIB4-Index betroffen: bei einem von vier Patienten in isolierter Form, bei den anderen drei Patienten in Kombination mit weiteren Fibrosemarkern. Bei zwei Patienten entsprachen die erhöhten FIB4-Werte den erhöhten Messwerten aus den Untersuchungen von ARFI und Fibroscan, so dass anhand beider Untersuchungsmethoden der Verdacht auf eine Leberfibrose oder -zirrhose gestellt werden konnte.

Bei der Befundinterpretation muß allerdings berücksichtigt werden, dass das Alter bei der Berechnung des Indexes miteinbezogen wird ($\text{Alter} \cdot \text{GOT} / \text{Thrombozytenzahl} \cdot \text{GPT}$) [130]. Dies gilt es in der vorliegenden Untersuchung für die beiden Eisenmenger-Patienten zu beachten, die mit 40 Jahren ein hohes Alter aufwiesen.

Letztlich ist die Zahl der eigenen Studienpatienten mit auffälligen Fibrosemarkern zu gering, um den Stellenwert der Methode zu werten, zumal sich bei den meisten Patienten, die in den anderen Untersuchungen Auffälligkeiten und Hinweise auf eine Leberbeteiligung zeigten, normwertige Fibrosemarker fanden.

Daher ist der Nutzen von Fibrosemarkern im Rahmen der hepatologischen Diagnostik bei angeborenen Herzfehlern derzeit noch fragwürdig und bedarf weiterer Studien.

Dabei sollte man darauf abzielen, die Bedeutung der passiven Leberstauung zu klären. Diese (passive) Stauungskomponente hat einen Einfluss auf die mit Fibroscan und ARFI erhobenen Meßwerte, und kann so zu einer Überschätzung des Fibrose- oder Zirrhose-Grades führen. Demgegenüber führt sie zu keiner Beeinflussung der Fibrosemarker [140].

6.2.3 Bildgebende Verfahren der Leberdiagnostik

Lebersonographie

Die Lebersonographie ist bekanntermaßen ein einfach durchführbares, leicht verfügbares und kostengünstiges Untersuchungsverfahren mit einer Spezifität von nahezu 100%, jedoch einer relativ niedrigen Sensitivität von 70% bei V.a. Lebererkrankung [131].

Neben der Leberinnenstruktur können Veränderungen an Milz, V. cava inferior, Pfortader und V. lienalis ebenfalls bei der Diagnostik von Lebererkrankungen hilfreich sein. Ascites kann Hinweis auf eine Lebererkrankung sein und durch die Abdominalsonographie einfach erkannt werden.

Bei 48 von 50 Patienten der vorliegenden Studie konnte eine Lebersonographie durchgeführt werden. Insgesamt konnten bei 65% (31/48) aller untersuchten Patienten pathologische Leberveränderungen festgestellt werden.

Bei der Fontan- und Eisenmenger-Gruppe war ein Großteil der Patienten betroffen, innerhalb der TGA-Gruppe etwas mehr als die Hälfte der Patienten.

Die Ergebnisse der Abdomensonographie erwiesen sich als hilfreich bei der Gesamtbeurteilung der hepatischen Situation.

Bei vielen Patienten waren isolierte Befunde pathologisch. Beispielsweise zeigte sich bei einzelnen Patienten in der Sonographie eine pathologisch erweiterte Milzvene, was hinweisend auf eine Leberfibrose oder -zirrhose, aber auch auf eine Leberstauung sein kann.

Als alleinige Methode zur Abklärung einer Leberfibrose/-zirrhose ist die Abdomensonographie somit unzureichend und bedarf fast immer ergänzender, spezifizierender Untersuchungen (Klinik, Laborparameter, weitere bildgebende Verfahren).

Transiente Elastographie (Fibroscan)

Die **transiente Elastographie** ist eine innovative, nicht-invasive Methode zur Erfassung einer Leberfibrose und -zirrhose, die in der Leberdiagnostik zunehmend Verbreitung findet.

Diverse Studien haben die Befunde der transienten Elastographie mit Resultaten der Leberbiopsie verglichen. Hierbei zeigte sich, dass der bioptisch bestimmte Fibrosegrad des METAVIR-Scores (vgl. Tab. 2) mit den Werten der Elastographie positiv korreliert [137, 138, 141]. So konnten Werte ab 7,5 kPa dem Fibrosegrad ≥ 2 , ab 12,5 kPa dem Fibrosegrad ≥ 3 und Werte ab 17,6 kPa dem Fibrosegrad 4, also einer Leberzirrhose, zugeordnet werden [141].

Sandrin et al. [138] zeigten, dass mittels transienter Elastographie Fibrosegrade ≥ 2 in 88% und eine Leberzirrhose in 99% der Fälle erkannt werden konnten. Zudem konnte an Hand des Steifigkeitsgrades der Leber das Risiko für Komplikationen im Sinne einer portalen

Hypertonie abgeschätzt werden [137, 157].

Eine Meta-Analyse aus neun Studien zeigte, dass die Sensitivität der transienten Elastographie für eine Leberzirrhose bei 87% und die Spezifität bei 91% lag [167].

Eine Leberfibrose ab Grad 2 konnte in sieben dieser neun Studien mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 84% diagnostiziert werden [85, 167].

Vorteile der transienten Elastographie im Vergleich zur Nadelbiopsie sind die fehlende Invasivität, die leichte Wiederholbarkeit und die Möglichkeit, ein weitaus größeres Leberareal zu untersuchen [85, 168]. Als Limitation gilt eine Adipositas, bei der die Untersuchbarkeit methodenbedingt eingeschränkt und dadurch das Verfahren weniger aussagekräftig ist [85, 169]. Zudem hat sich der Fibroscan bei der Diagnostik akuter Virushepatitiden nicht bewährt [85].

In unserer Studie zeigten sich im Fibroscan bei mehr als der Hälfte aller untersuchten Patienten Hinweise auf eine Fibrose. Insgesamt hatten 25 der 43 (58%) Patienten fibrosetypische Veränderungen, davon fünf (7%) mit einem geringen (Fibrosegrad 2) und 20 Patienten (30%) mit einem höheren Fibrosegrad (Fibrosegrad 3 und 4).

Insgesamt zeigte sich bei Eisenmenger-Patienten meist keine oder nur eine geringe Leberfibrosierung, während die Fontan-Patienten Hinweise auf hohe Fibrosegrade aufwiesen.

Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI)

Ein weiteres, modernes Verfahren zur Messung der Lebersteifigkeit ist die **Acoustic Radiation Force Impulse-Untersuchung (ARFI)**. Auch bei dieser Methode erweist sich die fehlende Invasivität und leichte Wiederholbarkeit von Vorteil, während die eingeschränkte Aussagekraft bei Adipositas als nachteilig gilt.

Mehrere Studien ergaben, dass sich ARFI, ebenso wie die transiente Elastographie, zur Einteilung der Fibrosegrade und zur Erkennung einer Leberzirrhose eignet [170-172]. ARFI hat sich dabei hauptsächlich für die Diagnostik einer fortgeschrittenen Leberfibrose und -zirrhose bewährt, wohingegen zur Differenzierung niedriger Fibrosegrade die Untersuchung mittels Fibroscan geeigneter erschien.

Da eine Steatosis hepatis die Ausbreitungsgeschwindigkeit der akustischen Impulse nicht beeinflusst, kann eine Fettleber mittels ARFI-Untersuchung nicht erfasst werden [142].

In unserem Patientenkollektiv konnte bei 28 von 40 Patienten (70%), mittels ARFI eine Fibrose vermutet werden. Dabei wurde bei allen Patienten aus der Fontan-Gruppe eine Fibrose mit überwiegend hohen Fibrosegraden angenommen. Auch in der TGA-Gruppe überwog der Anteil der Patienten mit Hinweis auf Leberfibrosierung, wobei sich hier eine gleichmäßige Verteilung der Fibrosegrade zeigte. Bei den Eisenmenger-Patienten konnte ebenfalls bei einer größeren Patientenzahl (n=4 von 10, 40%) der Verdacht auf eine Fibrose von geringem Schweregrad geäußert werden (Fibrosegrad 2).

6.2.4 Interpretation der Fibroscan- und ARFI-Befunde

Bei 37 von 43 Patienten (77%), die in unserer Studie mittels Fibroscan und/oder ARFI untersucht wurden, konnte der Verdacht auf einen pathologischen Leberumbau gestellt werden. Bei 18 dieser 37 Patienten (49%) ergab sich der V.a. eine Leberfibrose, bei 19 der 37 Patienten (51%) der V.a. eine Leberzirrhose.

Wie oben beschrieben, führt bei Patienten mit AHF das kardiale Vorwärts- und Rückwärtsversagen im Rahmen systolischer und diastolischer Funktionsstörungen der Ventrikel zu Leberveränderungen im Sinne einer Stauungsleber, Leberfibrose oder -zirrhose. Die resultierenden Veränderungen an der Leber werden dabei entscheidend von der Art des Herzfehlers, der Hämodynamik und dem Kompensationszustand des Vitiums beeinflusst.

In unserer Studie fanden sich bei insgesamt 29 von 37 Patienten (78%) nach VHU sowie nach Fontan-Operation Auffälligkeiten in Fibroscan und/oder ARFI.

Nach Durchsicht aller Untersuchungsdaten, inklusive Laborwerte, lässt sich vermuten, dass bei diesen Patienten die erhöhten Messwerte nicht unbedingt Ausdruck einer alleinigen Leberfibrose oder -zirrhose sind.

Möglicherweise wird der Ausprägungsgrad einer diagnostizierten Leberfibrose oder -zirrhose bei einer zusätzlichen Stauungskomponente überschätzt.

Die Haemodynamik bei Eisenmenger-Patienten unterscheidet sich von den beiden zuvor genannten Vitiengruppen erheblich. Eisenmenger-Patienten bleiben vielfach trotz der schweren pulmonalvaskulären Erkrankung über Jahre oder Jahrzehnte stabil und entwickeln kein manifestes Vorwärts- oder Rückwärtsversagen des rechten Herzens. Allerdings besteht eine unterschiedlich stark ausgeprägte Hypoxaemie als Ausdruck des Rechts-Links-Shunts. Der Sauerstoffbedarf der Peripherie wird zumindest teilweise durch eine reaktive Erythrozytose kompensiert. Solange Eisenmenger-Patienten kompensiert sind und keine Rechtsherzinsuffizienzzeichen entwickeln, sollte demzufolge auch keine Leberstauung bestehen.

Lassen sich bei kompensierten Eisenmenger-Patienten in diesen Untersuchungsverfahren hohe Werte messen (wie es in unserer Studie bei 8 von 13 Patienten (62%) der Fall war), ist von einer „echten“ Leberproblematik auszugehen.

6.2.5 Leberbiopsie

Nach wie vor gilt die invasive **Leberbiopsie** als Goldstandard bei der Diagnostik von Leberfibrose und -zirrhose.

Die Indikation hierzu muss allerdings bei einem Risiko-Kollektiv, wie den kardial beeinträchtigten Patienten unserer Studie, kritisch hinterfragt werden, da die Leberbiopsie hier mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder Infektionen behaftet ist. Diese resultierende Gefährdung hat den Stellenwert und die Durchführung

aussagekräftiger, nicht-invasiver Untersuchungsverfahren erhöht, so dass immer häufiger auf eine Leberpunktion verzichtet wird.

Zudem ist die mangelnde Treffgenauigkeit der Nadelbiopsie nachteilig, da die Untersuchung bei Verfehlen des zu untersuchenden Bezirks unter Umständen wiederholt werden muss [139-141, 171, 173, 174]. Ferner können je nach Befallsmuster regional unterschiedliche Ergebnisse resultieren.

Aufgrund der Invasivität der Leberbiopsie mit den potentiellen Risiken sollte die Indikation nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt werden und die Durchführung ausschließlich in spezialisierten Zentren erfolgen.

Die Durchführung einer Leberbiopsie im Rahmen der vorliegenden Studie war ethisch nicht vertretbar.

6.3 Konsequenzen der hepatologischen Diagnostik für Prognose und Therapie, Ausblick

Wie inzwischen in diversen Studien gezeigt werden konnte, kann eine Leber*fibrose*, durchaus reversibel sein.

Die Fibrogenese ist nur dann aufzuhalten, wenn die schädigende Noxe nicht mehr auf das Lebergewebe einwirkt. Somit ist es gerade bei Patienten mit AHF wichtig, die kardiale Grunderkrankung so gut wie möglich zu behandeln und leberbelastende Residualbefunde zu beseitigen.

Zudem kann versucht werden, durch antifibrotisch wirkende Medikamente, die in die Stoffwechselwege der Kollagenase eingreifen, eine Regeneration des vernarbten Lebergewebes zu unterstützen [65, 72, 82, 83].

Im Gegensatz zur Leber*fibrose* gilt die Leber*zirrhose* als irreversibler Prozess, dessen Progression bestenfalls durch den Wegfall der Noxe gestoppt werden kann. Bereits bestehende Schäden sind weitgehend

irreversibel und persistieren. Die therapeutischen Möglichkeiten sind hier eingeschränkt [72, 90].

In erster Linie gilt es daher auch hier, die kardiale Situation zu optimieren, um weitergehende Leberschädigungen zu vermeiden oder deren Progression aufzuhalten.

6.4 Algorithmus der Leberdiagnostik bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass viele Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Verlauf der Jahre Leberveränderungen im Sinne einer Leberstauung, Leberfibrose oder -zirrhose entwickeln. Daher sollten Risikopatienten diesbezüglich frühzeitig und routinemäßig mit adäquaten diagnostischen Verfahren hepatologisch abgeklärt werden.

Bei Patienten ohne Hinweis auf eine Leberbeteiligung erscheinen Verlaufskontrollen in größeren Intervallen, deren Länge von der klinischen Gesamtsituation und dem vorliegenden Herzfehler abhängt, ausreichend.

Bei auffälligen hepatologischen Befunden sind engmaschigere Kontrollen in Abhängigkeit von Ausprägung und Schweregrad des Befundes notwendig.

Bei der Analyse der im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten hepatologischen Diagnostik zeigte sich, dass für ein zielgerichtetes Leberscreening nicht ein einzelnes Verfahren, sondern die sinnvolle Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden entscheidend ist.

Anhand unserer Studienergebnisse kann in der klinischen Routine für entsprechend gefährdete Patienten mit AHF ein **diagnostischen Algorithmus** für den Einsatz verschiedener Untersuchungsmethoden vorgeschlagen werden.

- Nach ausführlicher Anamneseerhebung und **klinischer Untersuchung** sollte routinemäßig eine Blutentnahme veranlasst

werden, die von **labormedizinischer** Seite zumindest Hb, Hkt, AST, ALT, γ -GT, AP, Bilirubin, Albumin, CHE, INR und aPTT enthält.

- Da sich die **Leber-Fibrosemarker** in unsere Studie als wenig aussagekräftig erwiesen haben, dürfte deren Stellenwert im Screening eher gering und zunächst vernachlässigbar sein.
- Bei auffälligem laborchemischen Leberprofil können im nächsten Schritt **bildgebenden Verfahren** zum Einsatz kommen.
- Die leicht verfügbare, nicht invasive **Sonographie** stellt die Basis der Leberdiagnostik dar, da bei ersten Verdachtsmomenten die Leber schnell und einfach beurteilbar ist.
- Hieran schließen sich die **Fibroscan-** und/oder **ARFI-Untersuchungen** an, die beide eine höhere Spezifität für den Nachweis einer Leberfibrose/-zirrhose haben. Bei Anwendung beider Verfahren lässt sich, wie die vorliegende Studie belegt, die Treffsicherheit erhöhen.
- Sollte mittels Fibroscan und ARFI der hochgradige Verdacht auf eine relevante Leberfibrose oder -zirrhose gestellt werden, kann die Indikation zur Leberbiopsie diskutiert werden.
- Zur definitiven Diagnosestellung erscheint die **Feinnadelbiopsie** nach wie vor unverzichtbar, da die histologische Untersuchung des Lebergewebes die höchste differentialdiagnostische Aussagekraft hat.
- Neuere **MRT-basierte Verfahren** sind in Entwicklung.

Da sowohl die kardiologischen als auch die hepatologischen Aspekte bei AHF sehr spezifisch sind und sich von den gängigen Krankheitsbildern deutlich unterscheiden, sollte die Abklärung und Versorgung dieser Patienten in spezialisierten Zentren stattfinden, in denen eine Kooperation zwischen congenitalen Kardiologen und Hepatologen besteht, die ebenfalls spezifische Kenntnisse über AHF besitzen.

Nicht zuletzt aufgrund unserer positiven Erfahrungen mit den beiden neuen Verfahren Fibroscan und ARFI wäre es wünschenswert, diese beiden bildgebenden Untersuchungen künftig auch in der klinischen Routinediagnostik bei Patienten mit AHF vermehrt einzusetzen.

Darüber hinaus befinden sich derzeit neue, nicht-invasive Untersuchungsmethoden und Laborparameter zur Diagnostik von Leberveränderungen in Erprobung.

Beispiel hierfür ist die Magnet-Resonanz-Elastographie (MR-Elastographie). Aufgrund der limitierten Geräte-Verfügbarkeit und der nicht standardisierten Methodik gilt dieses mit hohen Untersuchungskosten belastete Verfahren bisher jedoch als experimentell und hat im klinischen Alltag noch keinen Einzug gehalten [85]. Es erscheint aber schon jetzt eine vielversprechende Methode für eine nicht-invasive und risikoarme Diagnostik der Leberfibrose bzw.

-zirrhose zu sein, die künftig sogar Aussagen über das Ausmaß der Fibrogenese geben mag.

Schlußendlich darf auch nicht vergessen werden, dass eine Leberzirrhose selbst einen negative Einfluß auf die Myokardfunktion ausüben kann, wie dies bei der „zirrhatischen Kardiomyopathie“ der Fall sein kann. Dieser Aspekt wurde bislang im Zusammenhang mit AHF noch zu wenig diskutiert.

7 STUDIENLIMITATIONEN

Die vorliegende Studie hat Limitationen, da keine Kontrollgruppe existiert.

Da die Studie an zwei tertiären Zentren für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurde, entspricht die Patientverteilung im Hinblick auf Art und Schwere des zugrundeliegenden AHF nicht dem typischen Patientengut, das von einem Allgemeinarzt, Internisten, Hepatologen oder Kardiologen gesehen wird.

Die Leberbiopsie gilt nach wie vor als Goldstandard bei der Leberuntersuchung. Im Rahmen der Studie wurde lediglich eine umfangreiche nicht-invasive Leberdiagnostik durchgeführt. Auf die Durchführung einer Leberbiopsie wurde verzichtet, da die Gefährdung gerade bei kardial beeinträchtigten Patienten mit AHF unvermeidbar hoch ist.

In unserer Studie kann daher keine Aussage getroffen werden, ob die verwendeten nicht-invasiven Verfahren (Fibroscan/ARFI) als gleichwertig mit der Leberbiopsie anzusehen sind.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie zeigt, dass in Abhängigkeit von Art und Behandlung eines AHF ein routinemäßiges Screening auf hepatische Veränderungen sinnvoll ist.

Moderne technische Leberuntersuchungen (Fibroscan/ARFI) erscheinen dafür gut geeignet, da sie nicht-invasiv, einfach durchführbar und kostengünstig sind.

Allerdings zeigte die Analyse der im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten hepatologischen Diagnostik, dass für ein zielgerichtetes Leberscreening nicht das einzelne Verfahren, sondern die Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden entscheidend ist.

Von großer Bedeutung ist zudem, dass die Leberdiagnostik in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt und die hepatologische Beurteilung in Zusammenarbeit von Kardiologen mit speziell ausgebildeten Hepatologen erfolgt.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Digilio, M.C., Casey, B., Toscano, A., Calabro, R., Pacileo, G., Marasini, M., Banaudi, E., Giannotti, A., Dallapiccola, B., Marino, B. *Complete transposition of the great arteries: patterns of congenital heart disease in familial precurrence*. *Circulation*, 2001. **104**(23): p. 2809-14.
2. Bedard, E., Shore, D.F., Gatzoulis, M.A. *Adult congenital heart disease: a 2008 overview*. *Br Med Bull*, 2008. **85**: p. 151-80.
3. Schmaltz, A. A., Bauer, U., Baumgartner, H., Cesnjevar, R., de Haan, F., Franke, C., Gabriel, H., Gohlke-Barwolf, C., Hagl, S., Hess, J., Hofbeck, M., Kaemmerer, H., Kallfelz, H. C., Lange, P. E., Nock, H., Oechslin, E., Schirmer, K. R., Tebbe, U., Trindade, P. T., Weyand, M., Breithardt, G. [*Medical guideline for the treatment of adults with congenital heart abnormalities of the German-Austrian-Swiss Cardiology Specialty Society*]. *Clin Res Cardiol*, 2008. **97**(3): p. 194-214.
4. Silversides, C. K., Salehian, O., Oechslin, E., Schwerzmann, M., Vonder Muhll, I., Khairy, P., Horlick, E., Landzberg, M., Meijboom, F., Warnes C., Therrien J. *Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions*. *Can J Cardiol*, 2010. **26**(3): p. e70-9.
5. Trusler, G.A., Mustard, W.T., Fowler, R.S. *The Role of Surgery in the Treatment of Transposition of the Great Vessels*. *Can Med Assoc J*, 1964. **91**: p. 1096-100.
6. Warnes, C.A., *Transposition of the great arteries*. *Circulation*, 2006. **114**(24): p. 2699-709.
7. Love, B.A., Mehta, D., Fuster, V.F., *Evaluation and management of the adult patient with transposition of the great arteries following atrial-level (Senning or Mustard) repair*. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008. **5**(8): p. 454-67.
8. Albert, H.M., *Surgical correction of transposition of the great vessels*. *Surg Forum*, 1955. **5**: p. 74-7.
9. Mugenyi, P., Walker, A. S., Hakim, J., Munderi, P., Gibb, D. M., Kityo, C. Reid, A., Grosskurth, H., Darbyshire, J. H., Ssali, F., Bray, D., Katabira, E., Babiker, A. G., Gilks, C. F., Kabuye, G., Nsibambi, D., Kasirye, R., Zalwango, E. Nakazibwe, M., Kikaire, B., Nassuna, G. *Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial*. *Lancet*, 2009. **375**(9709): p. 123-31.
10. Lange, R., Horer, J., Kostolny, M., Cleuziou, J., Vogt, M., Busch, R., Holper, K., Meisner, H., Hess, J., Schreiber, C., *Presence of a ventricular septal defect and the Mustard operation are risk factors for late mortality after the atrial switch operation: thirty years of follow-up in 417 patients at a single center*. *Circulation*, 2006. **114**(18): p. 1905-13.
11. Dos, L., Teruel, L., Ferreira, I. J., Rodriguez-Larrea, J., Miro, L., Girona, J., Albert, D. C., Goncalves, A., Murtra, M., Casaldaliga, J.,

- Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries.* Heart, 2005. **91**(5): p. 652-6.
12. Senning, A., *Correction of the transposition of the great arteries.* Ann Surg, 1975. **182**(3): p. 287-92.
 13. Munoz-Guijosa, C., Ginel, A., Montiel, J., Padro, J. M., *Orthotopic heart transplantation in a patient with situs inversus, transposition of the great arteries and Mustard operation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(1): p. 219-21.
 14. Konstantinov, I. E., Alexi-Meskishvili, V. V., Williams, W. G., Freedom, R. M., Van Praagh, R., *Atrial switch operation: past, present, and future.* Ann Thorac Surg, 2004. **77**(6): p. 2250-8.
 15. Patane, S., F. Marte, G. Di Bella, *Transposition of the great arteries.* Int J Cardiol, 2008. **130**(3): p. e98-9.
 16. Warnes, C.A., Somerville, J. *Transposition of the great arteries: late results in adolescents and adults after the Mustard procedure.* Br Heart J, 1987. **58**(2): p. 148-55.
 17. Moons, P., Gewillig, M., Sluysmans, T., Verhaaren, H., Viart, P., Massin, M., Suys, B., Budts, W., Pasquet, A., De Wolf, D., Vliers, A., *Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium.* Heart, 2004. **90**(3): p. 307-13.
 18. Valente, A. M., Bhatt, A. B., Cook, S., Earing, M. G., Gersony, D. R., Aboulhosn, J., Opatowsky, A. R., Lui, G., Gurvitz, M., Graham, D., Fernandes, S. M., Khairy, P., Webb, G., Gerhard-Herman, M., Landzberg, M. J., *The CALF (Congenital Heart Disease in Adults Lower Extremity Systemic Venous Health in Fontan Patients) study.* J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(2): p. 144-50.
 19. Duster, M. C., Bink-Boelkens, M. T., Wampler, D., Gillette, P. C., McNamara, D. G., Cooley, D. A., *Long-term follow-up of dysrhythmias following the Mustard procedure.* Am Heart J, 1985. **109**(6): p. 1323-6.
 20. Hayes, C.J., Gersony, W.M. *Arrhythmias after the Mustard operation for transposition of the great arteries: a long-term study.* J Am Coll Cardiol, 1986. **7**(1): p. 133-7.
 21. Vetter, V.L., Tanner, C.S., Horowitz, L.N. *Electrophysiologic consequences of the Mustard repair of d-transposition of the great arteries.* J Am Coll Cardiol, 1987. **10**(6): p. 1265-73.
 22. Bink-Boelkens, M.T., Bergstra, A., Cromme-Dijkhuis, A.H., Eygelaar, A., Landsman, M. J., Mooyaart, E. L., *The asymptomatic child a long time after the Mustard operation for transposition of the great arteries.* Ann Thorac Surg, 1989. **47**(1): p. 45-50.
 23. Horer, J., Karl, E., Theodoratou, G., Schreiber, C., Cleuziou, J., Prodan, Z., Vogt, M., Lange, R., *Incidence and results of reoperations following the Senning operation: 27 years of follow-up in 314 patients at a single center.* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(6): p. 1061-7; discussion 1067-8.
 24. Sarkar, D., Bull, C., Yates, R., Wright, D., Cullen, S., Gewillig, M., Clayton, R., Tunstill, A., Deanfield, J., *Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy.* Circulation, 1999. **100**(19 Suppl): p.

II176-81.

25. Anderson, R. H., Becker, A. E., Wilkinson, J. L., Gerlis, L. M., *Morphogenesis of univentricular hearts*. Br Heart J, 1976. **38**(6): p. 558-72.
26. Anderson, R.H., Becker, A.E., Wilkinson, J.L. *Proceedings: Morphogenesis and nomenclature of univentricular hearts*. Br Heart J, 1975. **37**(7): p. 781-2.
27. Vernick, C. A., Horak, J., Greshner, A., Vernick, W. J., *The Fontan circulation and right parietal craniotomy for seizures: the challenges of adult congenital heart disease*. J Clin Anesth, 2010. **22**(6): p. 460-5.
28. Trojnarska, O., Cieplucha, A. *Challenges of management and therapy in patients with a functionally single ventricle after Fontan operation*. Cardiol J, 2011. **18**(2): p. 119-27.
29. Fontan, F., E. Baudet, *Surgical repair of tricuspid atresia*. Thorax, 1971. **26**(3): p. 240-8.
30. Khairy, P., Fernandes, S. M., Mayer, J. E., Jr., Triedman, J. K., Walsh, E. P., Lock, J. E., Landzberg, M. J., *Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery*. Circulation, 2008. **117**(1): p. 85-92.
31. Stamm, C., Friehs, I., Mayer, J. E., Jr., Zurakowski, D., Triedman, J. K., Moran, A. M., Walsh, E. P., Lock, J. E., Jonas, R. A. Del Nido, P. J., *Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121**(1): p. 28-41.
32. Jacobs, M.L., Pourmoghadam, K.K. *Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient*. Pediatr Cardiol, 2007. **28**(6): p. 457-64.
33. Hiramatsu, T., Iwata, Y., Matsumura, G., Yamazaki, K., *Impact of Fontan conversion with arrhythmia surgery and pacemaker therapy*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011.
34. Fredenburg, T.B., Johnson, T.R., Cohen, M.D. *The Fontan procedure: anatomy, complications, and manifestations of failure*. Radiographics, 2011. **31**(2): p. 453-63.
35. Driscoll, D. J., Offord, K. P., Feldt, R. H., Schaff, H. V., Puga, F. J., Danielson, G. K., *Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation*. Circulation, 1992. **85**(2): p. 469-96.
36. Crupi, G., Carminati, M., Borghi, A., Vanini, V., Parenzan, L., *The modified Fontan operation for double inlet left ventricle. Surgical results, early haemodynamic and functional assessment*. Eur J Cardiothorac Surg, 1988. **2**(6): p. 393-404.
37. Chungsomprasong, P., Soongswang, J., Nana, A., Durongpisitkul, K., Loahaprasitiporn, D., Vijansorn, C., Sriyodchartti, S., *Medium and long-term outcomes of Fontan operation*. J Med Assoc Thai, 2011. **94**(3): p. 323-30.
38. Rychik, J., Rome, J.J. and Jacobs, M.L. *Late surgical fenestration for complications after the Fontan operation*. Circulation, 1997. **96**(1): p. 33-6.
39. Diller, G. P., Giardini, A., Dimopoulos, K., Gargiulo, G., Muller, J., Derrick, G., Giannakoulas, G., Khambadkone, S., Lammers, A. E., Picchio, F. M., Gatzoulis, M. A., Hager, A., *Predictors of morbidity*

- and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients.* Eur Heart J, 2010. **31**(24): p. 3073-83.
40. D'Udekem, Y., Iyengar, A. J., Cochrane, A. D., Grigg, L. E., Ramsay, J. M., Wheaton, G. R., Penny, D. J., Brizard, C. P., *The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes.* Circulation, 2007. **116**(11 Suppl): p. I157-64.
41. Davies, R.R., Chen, J.M., Mosca, R.S. *The Fontan procedure: evolution in technique; attendant imperfections and transplantation for "failure".* Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2011. **14**(1): p. 55-66.
42. Kanakis, M.A., Petropoulos, A.C., Mitropoulos, F.A. *Fontan operation.* Hellenic J Cardiol, 2009. **50**(2): p. 133-41.
43. Trojnarska, O., Plaskota, K. *Therapeutic methods used in patients with Eisenmenger syndrome.* Cardiol J, 2009. **16**(6): p. 500-6.
44. Engelfriet, P.M., Duffels, M.G., Moller, T., Boersma, E., Tijssen, J. G., Thaulow, E., Gatzoulis, M. A., Mulder, B. J., *Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease.* Heart, 2007. **93**(6): p. 682-7.
45. Dimopoulos, K., Inuzuka, R., Goletto, S., Giannakoulas, G., Swan, L., Wort, S. J., Gatzoulis, M. A., *Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension.* Circulation, 2009. **121**(1): p. 20-5.
46. Daliento, L., Somerville, J., Presbitero, P., Menti, L., Brach-Prever, S., Rizzoli, G., Stone, S., *Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death.* Eur Heart J, 1998. **19**(12): p. 1845-55.
47. Cordina, R.L, Celermajer, D.S. *Therapeutic approaches in adults with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir Rev, 2010. **19**(118): p. 300-7.
48. Berger, R.M., Bonnet, D. *Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir Rev, 2010. **19**(118): p. 321-30.
49. Beghetti, M., Tissot, C. *Pulmonary hypertension in congenital shunts.* Rev Esp Cardiol, 2011. **63**(10): p. 1179-93.
50. Duffels, M. G., Engelfriet, P. M., Berger, R. M., van Loon, R. L., Hoendermis, E., Vriend, J. W., van der Velde, E. T., Bresser, P., Mulder, B. J., *Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry.* Int J Cardiol, 2007. **120**(2): p. 198-204.
51. Barst, R. J., Ertel, S. I., Beghetti, M., Ivy, D. D., *Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults.* Eur Respir J, 2011. **37**(3): p. 665-77.
52. Wood, P., *The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt.* Br Med J, 1958. **2**(5099): p. 755-62.
53. Oya, H., Nagaya, N., Uematsu, M., Satoh, T., Sakamaki, F., Kyotani, S., Sato, N., Nakanishi, N., Miyatake, K., *Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome.* Am Heart J, 2002. **143**(4): p. 739-44.

54. Anoop, T.M., George, K.C. *Images in clinical medicine. Differential clubbing and cyanosis*. N Engl J Med, 2011. **364**(7): p. 666.
55. Schuurin, M.J., Vis, J. C., Duffels, M. G., Bouma, B. J., Mulder, B. J. *Adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a review on advanced medical treatment with bosentan*. Ther Clin Risk Manag, 2010. **6**: p. 359-66.
56. Diller, G. P., Dimopoulos, K., Broberg, C. S., Kaya, M. G., Naghota, U. S., Uebing, A., Harries, C., Goktekin, O., Gibbs, J. S., Gatzoulis, M. A. *Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study*. Eur Heart J, 2006. **27**(14): p. 1737-42.
57. Mebus, S., Schulze-Neick, I., Oechslin, E., Niwa, K., Trindade, P. T. Hager, A., Hess, J., Kaemmerer, H. *The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part II: Medical Treatment - Study Results*. Curr Cardiol Rev, 2011. **6**(4): p. 356-62.
58. Van De Bruaene, A., De Meester, P., Voigt, J. U., Delcroix, M., Pasquet, A., De Backer, J., De Pauw, M., Naeije, R., Vachiery, J. L., Paelinck, B., Morissens, M., Budts, W. *Right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome*. Am J Cardiol, 2012. **109**(8): p. 1206-11.
59. Kaemmerer, H., Mebus, S., Schulze-Neick, I., Eicken, A., Trindade, P. T., Hager, A., Oechslin, E., Niwa, K., Lang, I., Hess, J., *The adult patient with eisenmenger syndrome: a medical update after dana point part I: epidemiology, clinical aspects and diagnostic options*. Curr Cardiol Rev, 2011. **6**(4): p. 343-55.
60. Galie, N., Beghetti, M., Gatzoulis, M. A., Granton, J., Berger, R. M., Lauer, A., Chiossi, E., Landzberg, M. *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Circulation, 2006. **114**(1): p. 48-54.
61. Kumar, R.K., Sandoval, J. *Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome*. Cardiol Young, 2009. **19**(6): p. 622-6.
62. Vongpatanasin, W., Brickner, M. E., Hillis, L. D., Lange, R. A., *The Eisenmenger syndrome in adults*. Ann Intern Med, 1998. **128**(9): p. 745-55.
63. Oechslin, E., Mebus, S., Schulze-Neick, I., Niwa, K., Trindade, P. T. Eicken, A., Hager, A., Lang, I., Hess, J., Kaemmerer, H., *The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects*. Curr Cardiol Rev, 2011. **6**(4): p. 363-72.
64. Anthony, P. P., Ishak, K. G., Nayak, N. C., Poulsen, H. E., Scheuer, P. J., Sobin, L. H., *The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification*. Bull World Health Organ, 1977. **55**(4): p. 521-40.
65. Hernandez-Gea, V., Friedman, S.L. *Pathogenesis of liver fibrosis*. Annu Rev Pathol, 2010. **6**: p. 425-56.
66. Knittel, T., Saile, B., Ramadori, G. [*Fibrogenesis. Pathophysiology and therapeutic approaches*]. Internist (Berl), 1998. **39**(3): p. 238-46.

67. Matsumoto, E., Muragaki, Y., Ooshima, A. *Increased amount of serum type IV collagen peptide in human liver fibrosis as determined by enzyme-immunoassay with monoclonal antibodies.* Acta Pathol Jpn, 1989. **39**(4): p. 217-23.
68. Parsons, C.J., Takashima, M., Rippe, R.A. *Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis.* J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22 Suppl 1**: p. S79-84.
69. Friedman, S.L., *Mechanisms of hepatic fibrogenesis.* Gastroenterology, 2008. **134**(6): p. 1655-69.
70. Gressner, A.M., *The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts.* Cell Tissue Res, 1998. **292**(3): p. 447-52.
71. Friedman, S.L., *Liver fibrosis -- from bench to bedside.* J Hepatol, 2003. **38 Suppl 1**: p. S38-53.
72. Friedman, S.L., *Molecular mechanisms of hepatic fibrosis and principles of therapy.* J Gastroenterol, 1997. **32**(3): p. 424-30.
73. Schaffner, F., Poper, H. *Capillarization of hepatic sinusoids in man.* Gastroenterology, 1963. **44**: p. 239-42.
74. Arthur, M.J., *Collagenases and liver fibrosis.* J Hepatol, 1995. **22** (2 Suppl): p. 43-8.
75. Guyot, C., Lepreux, S., Combe, C., Doudnikoff, E., Bioulac-Sage, P., Balabaud, C., Desmouliere, A. *Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved.* Int J Biochem Cell Biol, 2006. **38**(2): p. 135-51.
76. Theise, N.D., *Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach.* Mod Pathol, 2007. **20 Suppl 1**: p. S3-14.
77. Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., Denk, H., Desmet, V., Korb, G., MacSween, R. N. *Histological grading and staging of chronic hepatitis.* J Hepatol, 1995. **22**(6): p. 696-9.
78. Bedossa, P., Poinard, T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology, 1996. **24**(2): p. 289-93.
79. Sebastiani, G., *Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: implementation in clinical practice and decisional algorithms.* World J Gastroenterol, 2009. **15**(18): p. 2190-203.
80. Fallowfield, J., Hayes, P. *Pathogenesis and treatment of hepatic fibrosis: is cirrhosis reversible?* Clin Med, 2011. **11**(2): p. 179-83.
81. Xie, S. B., Yao, J. L., Zheng, S. S., Yao, C. L. Zheng, R. Q. *The levels of serum fibrosis marks and morphometric quantitative measurement of hepatic fibrosis.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002. **1**(2): p. 202-6.
82. Okazaki, I., Watanabe, T., Hozawa, S., Niioka, M., Arai, M., Maruyama, K. *Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery.* Keio J Med, 2001. **50**(2): p. 58-65.
83. Friedman, S.L., *Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis--is it all hype?* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007. **4**(5): p. 236-7.
84. Anthony, P. P., Ishak, K. G., Nayak, N. C., Poulsen, H. E., Scheuer, S.

- P. J., Sobin, L. H., *The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization.* J Clin Pathol, 1978. **31**(5): p. 395-414.
85. Carey, E., Carey, W.D. *Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete?* Cleve Clin J Med, 2010. **77**(8): p. 519-27.
86. Read, A.E., *Cirrhosis of the liver.* Br Med J, 1968. **1**(5589): p. 427-30.
87. Sherlock, S., *Cirrhosis of the liver.* Postgrad Med J, 1950. **26**(299): p. 472-83.
88. Baik, S. K., Jee, M. G., Jeong, P. H., Kim, J. W., Ji, S. W., Kim, H. S., Lee, D. K., Kwon, S. O., Kim, Y. J., Park, J. W., Chang, S. J. *Relationship of hemodynamic indices and prognosis in patients with liver cirrhosis.* Korean J Intern Med, 2004. **19**(3): p. 165-70.
89. Kim, M. Y., Cho, M. Y., Baik, S. K., Park, H. J., Jeon, H. K., Im, C. K., Won, C. S., Kim, J. W., Kim, H. S., Kwon, S. O., Eom, M. S., Cha, S. H., Kim, Y. J., Chang, S. J., Lee, S. S. *Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension.* J Hepatol, 2011.
90. Kim, M. Y., Baik, S. K., Park, D. H., Jang, Y. O., Suk, K. T., Yea, C. J., Lee, I. Y., Kim, J. W., Kim, H. S., Kwon, S. O., Cho, M. Y., Ko, S. B., Chang, S. J., Um, S. H., Han, K. H. *Angiotensin receptor blockers are superior to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the suppression of hepatic fibrosis in a bile duct-ligated rat model.* J Gastroenterol, 2008. **43**(11): p. 889-96.
91. Gines, P., Cardenas, A., Arroyo, V., Rodes, J. *Management of cirrhosis and ascites.* N Engl J Med, 2004. **350**(16): p. 1646-54.
92. Garcia-Tsao, G., *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis.* Gastroenterology, 2001. **120**(3): p. 726-48.
93. Heidelbaugh, J.J., Sherbondy, M. *Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment.* Am Fam Physician, 2006. **74**(5): p. 767-76.
94. Sola, E., Gines, P. *Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives.* J Hepatol, 2010. **53**(6): p. 1135-45.
95. Coodley, E.L., Molle, W.E. *Metabolic study of gynecomastia associated with liver disease.* Am J Med Sci, 1949. **218**(5): p. 531-9.
96. Klammt, S., Mitzner, S., Stange, J., Brinkmann, B., Drewelow, B., Emmrich, J., Liebe, S., Schmidt, R. *Albumin-binding function is reduced in patients with decompensated cirrhosis and correlates inversely with severity of liver disease assessed by model for end-stage liver disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(3): p. 257-63.
97. Tessari, P., Barazzoni, R., Kiwanuka, E., Davanzo, G., De Pergola, G., Orlando, R., Vettore, M., Zanetti, M. *Impairment of albumin and*

- whole body postprandial protein synthesis in compensated liver cirrhosis.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(2): p. E304-11.
98. Mannucci, P.M., *Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No.* J Thromb Haemost, 2006. **4**(4): p. 721-3.
99. Violi, F., *How to concile bleeding and thrombotic tendency in liver cirrhosis?* J Thromb Haemost, 2006. **4**(9): p. 2065-6.
100. Shaikh, S., Ghani, H., Memon, S., Baloch, G. H., Jaffery, M., Shaikh, K. *MELD era: is this time to replace the original Child-Pugh score in patients with decompensated cirrhosis of liver.* J Coll Physicians Surg Pak, 2010. **20**(7): p. 432-5.
101. Pagliaro, L., *MELD: the end of Child-Pugh classification?* J Hepatol, 2002. **36**(1): p. 141-2.
102. Gall, E.A., *Posthepatic, postnecrotic, and nutritional cirrhosis: a pathologic analysis.* Am J Pathol, 1960. **36**: p. 241-71.
103. Dunn, G. D., Hayes, P., Breen, K. J., Schenker, S. *The liver in congestive heart failure: a review.* Am J Med Sci, 1973. **265**(3): p. 174-89.
104. Ghaferi, A.A., G.M. Hutchins, *Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(6): p. 1348-52.
105. Kakar, S., Kamath, P.S. Burgart, L.J. *Sinusoidal dilatation and congestion in liver biopsy: is it always due to venous outflow impairment?* Arch Pathol Lab Med, 2004. **128**(8): p. 901-4.
106. Safran, A.P., Schaffner, F. *Chronic passive congestion of the liver in man. Electron microscopic study of cell atrophy and intralobular fibrosis.* Am J Pathol, 1967. **50**(3): p. 447-63.
107. Lautt, W.W., *Effects of acute, passive hepatic congestion on blood flow and oxygen uptake in the intact liver of the cat.* Circ Res, 1977. **41**(6): p. 787-90.
108. Brauer, R.W., Holloway, R.J., Leong, G.F. *Changes in liver function and structure due to experimental passive congestion under controlled hepatic vein pressures.* Am J Physiol, 1959. **197**: p. 681-92.
109. Lasitschka, F., Warth, A. *Images in pathology. Nutmeg liver.* Int J Surg Pathol, 2009. **17**(3): p. 274-5.
110. Sherlock, S., *The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes.* Br Heart J, 1951. **13**(3): p. 273-93.
111. Alvarez, A.M., Mukherjee, D. *Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure.* Int J Angiol, 2012. **20**(3): p. 135-42.
112. Kotin, P., Hall, E.M. *"Cardiac" or congestive cirrhosis of liver.* Am J Pathol, 1951. **27**(4): p. 561-71.
113. Gore, R. M., Mathieu, D. G., White, E. M., Ghahremani, G. G., Panella, J. S., Rochester, D. *Passive hepatic congestion: cross-sectional imaging features.* AJR Am J Roentgenol, 1994. **162**(1): p. 71-5.

114. Blum, H.E., [*Chronic liver disease--diagnostic work-up*]. Praxis (Bern 1994), 2006. **95**(34): p. 1271-4.
115. Chopra, S., P.H. Griffin, *Laboratory tests and diagnostic procedures in evaluation of liver disease*. Am J Med, 1985. **79**(2): p. 221-30.
116. Kallai, L, Hahn, A., Roeder, V., Zupanic, V., *Correlation between Histological Findings and Serum Transaminase Values in Chronic Diseases of the Liver*. Acta Med Scand, 1964. **175**: p. 49-56.
117. Gianinni, E., *digestive Diseases and Sciences* 44/6. 1999.
118. Domar, U., Danielsson, A., Hirano, K., Stigbrand, T. *Alkaline phosphatase isozymes in non-malignant intestinal and hepatic diseases*. Scand J Gastroenterol, 1988. **23**(7): p. 793-800.
119. Beckingham, I.J., S.D. Ryder, *ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Investigation of liver and biliary disease*. BMJ, 2001. **322**(7277): p. 33-6.
120. Lai, C.L., Ng, R.P., Lok, A.S. *The diagnostic value of the ratio of serum gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase in alcoholic liver disease*. Scand J Gastroenterol, 1982. **17**(1): p. 41-7.
121. Lum, G., Gambino, S.R. *Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas, or bone*. Clin Chem, 1972. **18**(4): p. 358-62.
122. Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., Lok, A. S. *A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 518-26.
123. Loaeza-del-Castillo, A., Paz-Pineda, F., Oviedo-Cardenas, E., Sanchez-Avila, F., Vargas-Vorackova, F. *AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis*. Ann Hepatol, 2008. **7**(4): p. 350-7.
124. Baranova, A., Lal, P., Birerdinc, A., Younossi, Z. M. *Non-invasive markers for hepatic fibrosis*. BMC Gastroenterol, 2011. **11**: p. 91.
125. Lu, L. G., Zeng, M. D., Mao, Y. M., Li, J. Q., Qiu, D. K., Fang, J. Y., Cao, A. P., Wan, M. B., Li, C. Z., Ye, J., Cai, X., Chen, C. W., Wang, J. Y., Wu, S. M., Zhu, J. S., Zhou, X. Q. *Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases*. World J Gastroenterol, 2003. **9**(12): p. 2796-800.
126. Rossi, E., Adams, L., Prins, A., Bulsara, M., de Boer, B., Garas, G., MacQuillan, G., Speers, D., Jeffrey, G. *Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients*. Clin Chem, 2003. **49**(3): p. 450-4.
127. Myers, R. P., De Torres, M., Imbert-Bismut, F., Ratziu, V., Charlotte, F., Poynard, T., *Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index*. Dig Dis Sci, 2003. **48**(1): p. 146-53.
128. Halfon, P., Bourliere, M., Deydier, R., Botta-Fridlund, D., Renou, C., Tran, A., Portal, I., Allemand, I., Bertrand, J. J., Rosenthal-Allieri, A., Rotily, M., Sattonet, C., Benderitter, T., Saint Paul, M. C., Bonnot, H. P., Penaranda, G., Degott, C., Masseyeff, M. F., Ouzan, D. *Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver*

- fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study.* Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 547-55.
129. Sebastiani, G., Halfon, P., Castera, L., Pol, S., Thomas, D. L., Mangia, A., Di Marco, V., Pirisi, M., Voiculescu, M., Guido, M., Bourliere, M., Noventa, F., Alberti, A. *SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C.* Hepatology, 2009. **49**(6): p. 1821-7.
130. Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., S. Sulkowski M, Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D., Nelson, M. *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection.* Hepatology, 2006. **43**(6): p. 1317-25.
131. Debongnie, J. C., Pauls, C., Fievez, M., Wibin, E. *Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography.* Gut, 1981. **22**(2): p. 130-5.
132. Gosink, B. B., Lemon, S. K., Scheible, W., Leopold, G. R. *Accuracy of ultrasonography in diagnosis of hepatocellular disease.* AJR Am J Roentgenol, 1979. **133**(1): p. 19-23.
133. Hammerstingl, R. M., Schwarz, W. V., Schmitt, E., Faust, D., Dietrich, C., Zeuzem, S., Vogl, T. J. *[Diagnostic imaging in liver cirrhosis].* Radiologe, 2001. **41**(10): p. 852-67.
134. Goyal, A.K., Pokharna, D.S., Sharma, S.K. *Ultrasonic diagnosis of cirrhosis: reference to quantitative measurements of hepatic dimensions.* Gastrointest Radiol, 1990. **15**(1): p. 32-4.
135. Korner, T., *[Diagnostic value of portal duplex ultrasound in liver cirrhosis].* Ultraschall Med, 1996. **17**(2): p. 79-84.
136. Kettaneh, A., Marcellin, P., Douvin, C., Poupon, R., Ziolk, M., Beaugrand, M., de Ledinghen, V. *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.
137. Al-Ghamdi, A.S., *Fibroscan: a noninvasive test of liver fibrosis assessment.* Saudi J Gastroenterol, 2007. **13**(3): p. 147-9.
138. Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziolk, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., Palau, R. *Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis.* Ultrasound Med Biol, 2003. **29**(12): p. 1705-13.
139. Han, K.H., K.T. Yoon, *New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis.* Intervirology, 2008. **51 Suppl 1**: p. 11-6.
140. Friedrich-Rust, M., Koch, C., Rentzsch, A., Sarrazin, C., Schwarz, P., Herrmann, E., Lindinger, A., Sarrazin, U., Poynard, T., Schafers, H. J., Zeuzem, S., Abdul-Khaliq, H. *Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(3): p. 560-7.
141. Foucher, J., Chanteloup, E., Vergniol, J., Castera, L., Le Bail, B., Adhoute, X., Bertet, J., Couzigou, P., de Ledinghen, V. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study.* Gut, 2006. **55**(3): p. 403-8.

142. Lupsor, M., Badea, R., Stefanescu, H., Sparchez, Z., Branda, H., Serban, A., Maniu, A. *Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results.* J Gastrointestin Liver Dis, 2009. **18**(3): p. 303-10.
143. Fierbinteanu-Braticevici, C., Andronescu, D., Usvat, R., Cretoiu, D., Baicus, C., Marinoschi, G. *Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis.* World J Gastroenterol, 2009. **15**(44): p. 5525-32.
144. Hollander, M., D.A. Wolfe, *Nonparametric Statistical Methods.* 1999, New York: Wiley.
145. Hurwitz, R. A., Papanicolaou, N., Treves, S., Keane, J. F., Castenada, A. *Radionuclide angiocardiology in evaluation of patients after repair of transposition of the great arteries.* Am J Cardiol, 1982. **49**(4): p. 761-5.
146. Graham, T.P., Jr., *Hemodynamic residua and sequelae following intraatrial repair of transposition of the great arteries: a review.* Pediatr Cardiol, 1982. **2**(3): p. 203-13.
147. Cobanoglu, A., Abbruzzese, P. A., Freimanis, I., Garcia, C. E., Grunkemeier, G., Starr, A. *Pericardial baffle complications following the Mustard operation. Age-related incidence and ease of management.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1984. **87**(3): p. 371-8.
148. Theissen, P., Kaemmerer, H., Sechtem, U., Luhmer, I., Smolarz, K., Kallfelz, H. C., Schicha, H. *Magnetic resonance imaging of cardiac function and morphology in patients with transposition of the great arteries following Mustard procedure.* Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **39 Suppl 3**: p. 221-4.
149. Kron, I. L., Rheuban, K. S., Joob, A. W., Jedeiken, R., Mentzer, R. M., Carpenter, M. A., Nolan, S. P. *Baffle obstruction following the Mustard operation: cause and treatment.* Ann Thorac Surg, 1985. **39**(2): p. 112-5.
150. Venables, A.W., Edis, B., Clarke, C.P. *Vena caval obstruction complicating the Mustard operation for complete transposition of the great arteries.* Eur J Cardiol, 1974. **1**(4): p. 401-10.
151. Arciniegas, E., Farooki, Z. Q., Hakimi, M., Perry, B. L., Green, E. W. *Results of the Mustard operation for dextro-transposition of the great arteries.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **81**(4): p. 580-7.
152. Williams, W. G., Trusler, G. A., Kirklin, J. W., Blackstone, E. H., Coles, J. G., Izukawa, T., Freedom, R. M. *Early and late results of a protocol for simple transposition leading to an atrial switch (Mustard) repair.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. **95**(4): p. 717-26.
153. Penkoske, P. A., Westerman, G. R., Marx, G. R., Rabinovitch, M., Freed, M. D., Norwood, W. I., Castaneda, A. R. *Transposition of the great arteries and ventricular septal defect: results with the Senning operation and closure of the ventricular septal defect in infants.* Ann Thorac Surg, 1983. **36**(3): p. 281-8.
154. Camposilvan, S., Milanese, O., Stellin, G., Pettenazzo, A., Zancan, L., D'Antiga, L. *Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation.* Ann Thorac Surg, 2008. **86**(1): p. 177-82.
155. van Nieuwenhuizen, R. C., Peters, M., Lubbers, L. J., Trip, M. D.,

- Tijssen, J. G., Mulder, B. J. *Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure*. Heart, 1999. **82**(1): p. 40-6.
156. Kiesewetter, C. H., Sheron, N., Vettukattill, J. J., Hacking, N., Stedman, B., Millward-Sadler, H., Haw, M., Cope, R., Salmon, A. P., Sivaprakasam, M. C., Kendall, T., Keeton, B. R., Iredale, J. P., Veldtman, G. R. *Hepatic changes in the failing Fontan circulation*. Heart, 2007. **93**(5): p. 579-84.
157. Allan, C.K., *Intensive care of the adult patient with congenital heart disease*. Prog Cardiovasc Dis, 2011. **53**(4): p. 274-80.
158. Takano, H., Matsuda, H., Kadoba, K., Kawata, H., Sawa, Y., Shimazaki, Y., Taenaka, N. *Monitoring of hepatic venous oxygen saturation for predicting acute liver dysfunction after Fontan operations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **108**(4): p. 700-8.
159. Hebson C.L., McCabe N.M., Elder R.W., Mahle W.T., McConnell M., Kogon B.E., Veledar E., Jokhadar M., Vincent R.N., Sahu A., Book W.M. *Hemodynamic phenotype of the failing fontan in an adult population*. Am J Cardiol, 2013. **112**(12): p. 1943-7.
160. Takeda, Y., Tomimoto, S., Tani, T., Narita, H., Kimura, G. *Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension*. BMC Pulm Med, 2010. **10**: p. 22.
161. Naschitz, J.E., Slobodin, G., Lewis, R. J., Zuckerman, E., Yeshurun, D. *Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart*. Am Heart J, 2000. **140**(1): p. 111-20.
162. Batin, P., Wickens, M., McEntegart, D., Fullwood, L., Cowley, A. J. *The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure*. Eur Heart J, 1995. **16**(11): p. 1613-8.
163. Sheer, T.A., Joo, E., Runyon, B.A. *Usefulness of serum N-terminal-ProBNP in distinguishing ascites due to cirrhosis from ascites due to heart failure*. J Clin Gastroenterol, 2009. **44**(1): p. e23-6.
164. Wang L., Geng J., Li J., Li T., Matsumori A., Chang Y., Lu F., Zhuang H. *The biomarker N-terminal pro-brain natriuretic peptide and liver diseases*. Clin Invest Med, 2011. **34**(1): p. E30-7.
165. Lin, Z. H., Xin, Y. N., Dong, Q. J., Wang, Q., Jiang, X. J., Zhan, S. H., Sun, Y., Xuan, S. Y. *Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 726-36.
166. Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., Fontaine, H., Pol, S. *FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest*. Hepatology, 2007. **46**(1): p. 32-6.
167. Talwalkar, J. A., Kurtz, D. M., Schoenleber, S. J., West, C. P., Montori, V. M. *Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1214-20.
168. Ziol, M., Handra-Luca, A., Kettaneh, A., Christidis, C., Mal, F., Kazemi, F., de Ledinghen, V., Marcellin, P., Dhumeaux, D., Trinchet, J. C., Beaugrand, M. *Noninvasive assessment of liver*

- fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 2005. 41(1): p. 48-54.*
169. Arena, U., Vizzutti, F., Corti, G., Ambu, S., Stasi, C., Bresci, S., Moscarella, S., Boddi, V., Petrarca, A., Laffi, G., Marra, F., Pinzani, M. *Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology, 2008. 47(2): p. 380-4.*
170. Karlas, T. F., Pfrepper, C., Rosendahl, J., Benckert, C., Wittekind, C., Jonas, S., Moessner, J., Troltsch, M., Tillmann, H. L., Berg, T., Keim, V., Wiegand, J. *Acoustic radiation force impulse liver stiffness measurement: interlobe differences demand standardized examination procedures. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. 22(11): p. 1387.*
171. Haque, M., Robinson, C., Owen, D., Yoshida, E. M., Harris, A. *Comparison of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) to liver biopsy histologic scores in the evaluation of chronic liver disease: A pilot study. Ann Hepatol, 2010. 9(3): p. 289-93.*
172. Friedrich-Rust, M., Wunder, K., Kriener, S., Sotoudeh, F., Richter, S., Bojunga, J., Herrmann, E., Poynard, T., Dietrich, C. F., Vermehren, J., Zeuzem, S., Sarrazin, C. *Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. Radiology, 2009. 252(2): p. 595-604.*
173. Sandrasegaran, K., Akisik, F. M., Lin, C., Tahir, B., Rajan, J., Saxena, R., Aisen, A. M. *Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis. AJR Am J Roentgenol, 2009. 193(6): p. 1556-60.*
174. Marin-Gabriel, J.C., J.A. Solis-Herruzo. *Noninvasive assessment of liver fibrosis. Serum markers and transient elastography (FibroScan). Rev Esp Enferm Dig, 2009. 101(11): p. 787-99.*

10 ANHANG

10.1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| AFP: | Alpha-Fetoprotein |
| AP: | Alkalische Phosphatase |
| aPTT: | Activated Partial Thromboplastin Time |
| APRI-Index: | AST zu Thrombozyten-Ratio-Index |
| ARFI: | Acoustic Radiation Force Impulse |
| ASD: | Atrium-Septum-Defekt |
| AV-Klappe: | Atrioventrikularklappe |
| BNP: | Brain natriuretic peptid |
| CHE: | Cholesterinesterase |
| CT: | Computertomographie |
| d-TGA: | Dextro-Transposition der großen Arterien |
| Hb: | Hämoglobin |
| Hkt: | Hämatokrit |
| IgA: | Immunglobulin A |
| IgG: | Immunglobulin G |
| IgM: | Immunglobulin M |
| INR: | International Normalized Ratio |
| MRT: | Magentresonanztomographie |
| PDA: | Persistierender Ductus arteriosus Botalli |
| PFO: | Persistierendes foramen ovale |

| | |
|---------------|-----------------------------------|
| TGA: | Transposition der großen Arterien |
| UVH: | Univentrikuläres Herz |
| VHU: | Vorhofumkehr |
| VSD: | Ventrikel-Septum-Defekt |
| γ -GT: | γ -Glutamyltransaminase |

10.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Transposition der großen Gefäße,
http://www.pediatricheartspecialists.com/_uploads/content/TGA_2-web.jpg
- Abb. 2: Vorhofumkehr nach Mustard
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1351826/>
- Abb. 3: Vorhofumkehr nach Senning
http://www.rch.org.au/cardiology/heart_defects/Transposition_of_the_Great_Arteries/
- Abb. 4: Pathophysiologie des Eisenmenger-Syndroms:
(mod. nach: Vongpatanasin W et al: The Eisenmenger Syndrome in Adults. Ann Intern Med. 1998;128:745-755)
- Abb. 5: Abb. 5: Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Entzündung und Fibrose, http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/images/04_weg_zur_zirrrose-1.jpg
- Abb. 6: Leberfibrose, <http://www.pathologie-online.de/wordpress/wp-content/uploads/2012/11/apss-8-2.jpg>
- Abb. 7: Histologisches Bild der Leberfibrose,
http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/images/04_weg_zur_zirrrose-1.jpg
- Abb. 8: Leberzirrhose, Lettleberzirrhose mit Pseudoläppchen und ca. 50%iger, grobtropfiger Verfettung. <http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de>
- Abb. 9: Stauungsleber
http://pictures.doccheck.com/photos/9/9/9c59c72d87b119a39ea75576cc42dfc3_m.jpg
- Abb. 10: Organigramm der Patientenrekrutierung
- Abb. 11: Zusammensetzung der korrigierenden Operationen
- Abb. 12: Altersmäßige Verteilung der an der Studie teilnehmenden Patienten

- Abb. 13: Durchschnittsalter bei Korrektur
- Abb. 14: Intervall seit letzter Korrektur nach Diagnosegruppe
- Abb. 15: Prozentuale Zuordnung von Fibrosegraden (0–4) im Fibroscan zu den Diagnosegruppen
- Abb. 16: Prozentuale Zuordnung von Fibrosegraden (0–4) im ARFI zu den Diagnosegruppe
- Abb. 17: Darstellung der Untersuchungsergebnisse aus ARFI und Fibroscan
- Abb. 18: Untersuchungsergebnisse aus Fibroscan und ARFI
- Abb. 19: Übersicht über die Laborparameter für das Gesamtkollektiv und im Vergleich der drei Hauptgruppen
- Abb. 20: Fibrosemarker im Gesamtkollektiv und innerhalb der drei Hauptgruppen

10.3 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: „Evolution der Fontan-Operation“ (www.kinderkardiologie-muenchen.de)
- Tab. 2: Fibrose-Klassifikation nach METAVIR und Ishak
- Tab. 3: Child-Pugh-Score
- Tab. 4: Untersuchte Parameter in der Abdominalsonographie
- Tab. 5: Graduierung der Fibrosegrade nach Foucher in der Fibroscan-Messung
- Tab. 6: Graduierung der Fibrosegrade Fierbinteanu-Braticevici et al. in der ARFI-Messung
- Tab. 7: Untersuchte Laborparameter
- Tab. 8: Cutoff-Werte der Fibrosemarker
- Tab. 9: Basisdaten aller an der Studie teilnehmenden Patienten
- Tab. 10: Ergebnisse der Leberonographie bezogen auf die Diagnosegruppen
- Tab. 11: Laborparameter im Gesamtkollektiv und innerhalb der drei Hauptgruppen
- Tab. 12: Verteilung der Patienten mit auffälliger Leberserologie innerhalb der drei Hauptgruppen
- Tab. 13: Patienten mit erhöhten Fibrosemarkern
- Tab. 14: Fibrosemarker im Gesamtkollektiv und innerhalb der drei Hauptgruppen
- Tab. 15: Erhöhung der Fibrosemarker innerhalb der kardialen Hauptgruppen
- Tab. 16: Hepatologische Gesamtbeurteilung im Vergleich der drei Hauptgruppen

10.4 Lebenslauf

Johanna Kügel

PERSÖNLICHE DATEN

Anschrift Germaniastraße 15b
80802 München

Telefon 0174/2688809
089/24405611

E-Mail Johanna_Kue@gmx.de

Geburtsdatum und -ort 30.10.1985 in Dillingen a. d. Donau

Familienstand ledig

Staatsangehörigkeit deutsch

Eltern Dr. med. Klemens Kügel
(Arzt für Allgemeinmedizin)
Angelika Beyer-Kügel (Lehrerin)

SCHULISCHE AUSBILDUNG UND STUDIUM

Gymnasium St. Bonaventura-Gymnasium
09/1996 bis 06/2005 Dillingen a. d. Donau
Abschluss: Abitur (Note 1,6)

STUDIUM Studiengang Humanmedizin
10/2005-10/2007 LMU München

September 2007 Physikum (Note 3,0)

10/2007-06/2012 TU München
Abschluss: 06/2012 Staatsexamen
(Note 2,0)

PRAKTIKA

September 2005 Krankenpflege-Praktika
März 2006 Kreiskrankenhaus Dillingen a. d. Donau
März 2007 Station für Gynäkologie und Geburtshilfe

FAMULATUREN

| | |
|-------------|---|
| März 2008 | Allgemeinarztpraxis Dr. med. K. Kügel Höchstädt a. d. Donau |
| August 2008 | Kinderklinik München/Schwabing |
| März 2009 | Universitätsklinik Santiago de Compostela Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| August 2009 | Universitätsklinik Hamburg/Eppendorf Abteilung für Unfallchirurgie |

PRAKTISCHES JAHR

| | |
|--|---|
| 1.Tertial: 16.08.-03.12.2010 | Gynäkologie und Geburtshilfe Frauenklinik Rechts der Isar |
| 2.Tertial: 06.12.2010-29.01.2011 31.01.2011-25.03.1011 | Innere Medizin Deutsches Herzzentrum München Universitätsklinik Galle/Sri Lanka |
| 3.Tertial: 28.03.-24.06.2011 | Chirurgie Inselspital Bern, Kinderchirurgie |

BERUFSERFAHRUNG

| | |
|------------------------|--|
| 15.08.2012- 14.01.2013 | Weiterbildung Allgemeinmedizin Allgemeinarztpraxis Dr.K. Kügel, Höchstädt a. d Donau |
| Seit 15.01.2013 | Assistenzärztin Abteilung für Gynäkologie-und Geburtshilfe Amperklinik Dachau |

DISSERTATION

Thema: „Erfassung hepatischer Veränderungen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern“
Prof. Dr. Dr. med. H. Kaemmerer
Ambulanz für angeborene Herzfehler
Deutsches Herzzentrum München

FREMDSPRACHEN

Englisch, fließend in Wort und Schrift
Sprachzertifikat „Englisch für Mediziner“

Spanisch, fließend in Wort und Schrift
Sprachzertifikat „Spanisch für Mediziner“

10.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Kaemmerer, Leiter der Ambulanz für angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München, herzlich danken für die Überlassung des Themas, die persönliche Betreuung, seine Ratschläge bei der Auswertung der Daten und für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Frau Dr. med. S. Mebus danke ich ganz besonders für die intensive und geduldige Betreuung während der letzten Jahre. Sie stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite und unterstützte die Arbeit stets mit großem Engagement.

Herrn Prof. Dr. P. Ewert, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München, und Herrn Prof. Dr. F. Berger, Direktor der Abteilung Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin, gilt mein Dank, für die Genehmigung, Patienten der beiden Kliniken in die Studie zu integrieren. Ohne ihr Entgegenkommen hätte die Studie nicht durchgeführt werden können.

Bei Herrn Prof. Dr. R. Zchoval, Abteilung für Hepatologie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern - Medizinische Klinik II, bedanke ich mich für die ausgezeichnete Kooperation, die Organisation und Durchführung der Leber-Untersuchungen sowie die freundliche Hilfe bei allen hepatologischen Fragestellungen.

Herrn S. Kappler danke ich für die kompetente Unterstützung bei der statistischen Datenbearbeitung.

Den ärztlichen Mitarbeitern aller Institutionen danke ich für die Hilfe bei der Datenzusammenstellung und Befundinterpretation, insbesondere Herrn Dr. med. G. Haverkämper, Klinik für Angeborene

Herzfehler und Kinderkardiologie von der Charité Berlin, für die Datenerhebung der Patienten aus dem Berliner Studienzentrum.

Allen Schwester und Mitarbeitern der beteiligten Kliniken und Ambulanzen in München und Berlin danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung.