

**Diplomarbeit**

**Gallensäurenspiegel bei Fallot'scher Tetralogie -  
ein sensitiver Serummarker der frühen Leberschädigung?**

eingereicht von

**Alexandra Jud**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Ass. Dr. Gernot Grangl**

**Univ. Prof. Dr. Andreas Gamillscheg**

**OA Dr. Jörg Jahnel**

Graz, 26. April 2015

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, 26. April 2015

Alexandra Jud eh

## **Danksagungen**

Zu Beginn möchte ich mich bei Dr. Gernot Grangl und OA Dr. Jörg Jahnel für die Bereitstellung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Sie standen mir bei allen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite und motivierten mich, damit mir diese Arbeit gut gelingt.

Weiters möchte ich mich bei Univ. Prof. Dr. Andreas Gamillscheg für die guten Ratschläge zur Planung der Arbeit und die fachliche Unterstützung bedanken.

Mein allergrößter Dank gebührt meiner Familie. Vielen Dank an meine Eltern und Geschwister, die mir immer und in allen Lebenslagen zur Seite standen. Auch für die große finanzielle Unterstützung möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und zukünftigen Schwiegereltern, ganz herzlich danken! Ein ganz besonderes Dankeschön ergeht an meinen Freund Gerfried für die seelische, emotionale, aber auch fachliche Unterstützung während der gesamten Studienzzeit. Ohne ihn wäre ich nie so weit gekommen!

## **Gleichheitsgrundsatz**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der folgenden Arbeit teilweise das generische Maskulinum verwendet, welches sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht.

# Zusammenfassung

## *Fragestellung*

Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (ToF) zeigen nach Korrekturoperation häufig eine progrediente Pulmonalklappeninsuffizienz mit konsekutiver Dilatation des rechten Ventrikels (RV) und als Folge der Rechtsherzbelastung eine Leberstauung. Als Verlaufskontrollen werden regelmäßige MRT-Untersuchungen des Herzens (cMRI) durchgeführt. Zur Kontrolle der Leberfunktion bei Patienten mit operativ korrigierter ToF gibt es noch keine einheitlichen Leitlinien. Das Ziel dieser Pilotstudie war es, die Einflüsse der Rechtsherzbelastung auf den Lebermetabolismus und die daraus resultierende Störung des Gallensäuren(GS)-Stoffwechsels bei Patienten nach operativ korrigierter ToF zu untersuchen.

## *Methodik*

Bei 30 Patienten im Alter von 9 bis 53 Jahren wurden die Gesamt-GS-Spiegel und deren Profil (5 unkonjugierte, 5 Glycin- und 5 Taurin-konjugierte GS) im Serum mittels Tandem-Massenspektrometrie (HPLC-MS/MS) untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Mittels cMRI erfassten wir das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDVindex) als Parameter der rechtsventrikulären Belastung, die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) sowie die Regurgitationsfraktion (RF) des Blutes über die Pulmonalklappe. Als Nebenzielgrößen wurden laborchemisch die Leberparameter ALT, AST und Bilirubin sowie der Herzinsuffizienzparameter NT-proBNP bestimmt.

## *Ergebnisse*

Die Patienten (n=30) wurden abhängig ihres RVEDVindex in drei Gruppen unterteilt: Gruppe1 (n=6): RVEDVindex <100ml/m<sup>2</sup>, Gruppe2 (n=18): RVEDVindex 100-150ml/m<sup>2</sup> und Gruppe3 (n=6): RVEDVindex >150ml/m<sup>2</sup>. Die Leberparameter lagen durchschnittlich in allen Gruppen im Normbereich. Insgesamt hatten nur 4 Patienten leicht erhöhte Werte. Es zeigte sich mit zunehmendem RVEDVindex ein kontinuierlicher Anstieg von NT-proBNP, eine Abnahme der RVEF und eine Zunahme der RF. In Gruppe 1 waren die Gesamt-GS-spiegel durchschnittlich unter die Norm erniedrigt ( $2,3 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$ ), in Gruppe 2 lagen sie im Normbereich ( $4,1 \pm 2,4 \mu\text{mol/l}$ ) und in Gruppe 3 zeigten sie sich

durchschnittlich erhöht ( $6,0 \pm 2,6 \mu\text{mol/l}$ ). Bei der Auswertung des GS-Profiles präsentierten sich unterschiedliche prozentuelle Verschiebungen der Konjugate in den einzelnen Gruppen.

### *Konklusion*

Diese Daten bei kleiner Fallzahl zeigen, dass bei steigender rechtsventrikulärer Volumsbelastung die GS im Serum frühzeitiger als konventionelle Leberparameter ansteigen. Möglicherweise könnte sich in Zukunft die Bestimmung von GS-Spiegel als frühzeitiger sensitiver Serummarker einer chronischen Leberstauung infolge einer Rechtsherzbelastung und einer beginnenden Leberschädigung bei Patienten mit operativ korrigierter ToF erweisen.

# Abstract

## *Objectives*

Years after surgery for Tetralogy of Fallot (ToF) patients may develop progressive pulmonary regurgitation resulting in chronic right ventricular (RV) volume load, RV dysfunction and hepatic congestion leading to hepatic dysfunction. Cardiac magnetic-resonance imaging (cMRI) is used for monitoring the progression; however, there are no uniform guidelines for testing the hepatic function. Our aim was to investigate the influence of RV dysfunction on the liver metabolism and the resulting disturbance in bile acid (BA) metabolism.

## *Methods*

We examined 30 patients between 9 and 53 years and measured global bile acid (BA) levels, including 15 BA species (5 unconjugated BA, 5 glycine- and 5 taurine-conjugated BA) by HPLC-MS/MS and compared them to healthy controls. The right ventricular end diastolic volume (RVEDVindex) as a marker of heart ventricular load, the right ventricular ejection fraction (RVEF) and the pulmonary regurgitation fraction (RF) were measured by cMRI. Cardiac and liver status was assessed by blood tests (AST, ALT, Bilirubin, NT-pro BNP).

## *Results*

The patients (n=30) were classified by cMRI-assessed RVEDVindex into three groups: group 1 (n=6): RVEDV <100ml/m<sup>2</sup>, group 2 (n=18): RVEDV 100-150ml/m<sup>2</sup> and group 3 (n=6): RVEDV >150ml/m<sup>2</sup>. The liver parameters did not show any significant changes; only 4 patients had elevated liver enzymes. Over the three groups we observed a continuous increase of NT-pro BNP, a decrease of RVEF and an increase of RF. Group 1 had significantly decreased median BA levels ( $2.3 \pm 0.8 \mu\text{mol/l}$ ) and group 2 had regular median BA levels ( $4.1 \pm 2.4 \mu\text{mol/l}$ ) compared to controls. However, group 3 showed significantly elevated BA levels ( $6.0 \pm 2.6 \mu\text{mol/l}$ ). The analysis of the BA pool showed interesting changes in the distribution of bile acids.

### *Conclusion*

This study showed that with increasing RV load, BA levels were elevated earlier than conventional liver parameters. Therefore an increase of serum BA levels in chronic RV volume load and progressive RV dysfunction could maybe in future serve as a sensitive marker for early liver dysfunction.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	II
Gleichheitsgrundsatz .....	III
Zusammenfassung .....	IV
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis .....	VIII
Glossar und Abkürzungen .....	XII
Abbildungsverzeichnis .....	XV
1 Einleitung .....	1
2 Allgemeiner Teil.....	2
2.1 Kongenitale Herzfehler.....	2
2.1.1 Einteilung der angeborenen Herzfehler .....	3
2.2 Fallot'sche Tetralogie .....	3
2.2.1 Definition und Epidemiologie .....	3
2.2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	4
2.2.3 Pathophysiologie und Hämodynamik.....	5
2.2.4 Klinik.....	6
2.2.5 Diagnostik.....	7
2.2.5.1 Fetale Echokardiographie .....	7
2.2.5.2 Inspektion und Palpation .....	8
2.2.5.3 Auskultation .....	9
2.2.5.4 Elektrokardiogramm.....	9
2.2.5.5 Röntgen.....	9
2.2.5.6 Echokardiographie.....	10
2.2.5.7 Herzkatheteruntersuchung.....	12
2.2.5.8 cMRT .....	14

2.2.6	Therapie .....	14
2.2.6.1	Konservative Therapie.....	14
2.2.6.2	Katheterinterventionelle Therapie .....	14
2.2.6.3	Operative Therapie .....	15
2.2.7	Prognose und Verlauf .....	17
2.3	Gallensäuren (GS) .....	19
2.3.1	Physiologie der GS .....	19
2.3.2	Synthese der primären GS .....	19
2.3.3	Synthese der sekundären GS .....	20
2.3.4	Enterohepatischer Kreislauf .....	21
2.3.5	Regulation der GS-Synthese.....	22
2.3.6	GS-Stoffwechsel beim Fetus und Neugeborenen.....	22
2.3.7	Toxizität von GS.....	23
3	Material und Methoden .....	25
3.1	Studienziel .....	25
3.2	Studienablauf.....	25
3.3	Patientenrekrutierung.....	26
3.3.1	Einschlusskriterien .....	26
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	26
3.4	Beschreibung der Untersuchungsmethoden .....	27
3.4.1	Cardiac MRT (cMRT) .....	27
3.4.1.1	Grundprinzip der Magnetresonanztomographie .....	27
3.4.1.2	Indikationen und Kontraindikationen.....	27
3.4.1.3	Komplikationen .....	28
3.4.1.4	Durchführung .....	28
3.4.1.5	Bewegungskompensation .....	29
3.4.1.6	Standardbildgebung.....	29

3.4.1.7	Analyse der Herzfunktion.....	32
3.4.1.7.1	Volumetrie .....	32
3.4.1.7.2	Regurgitationsfraktion .....	34
3.4.2	GS-Messungen .....	36
3.4.2.1	Methoden zur Bestimmung der GS .....	37
3.4.2.1.1	Massenspektrometrie (MS).....	37
3.4.2.1.2	High Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	37
3.4.2.1.3	HLPC-MS/MS: .....	38
3.4.2.2	Normwerte der GS.....	38
3.5	Datenerhebung und -auswertung.....	39
3.6	Statistische Auswertung .....	39
4	Ergebnisse – Resultate.....	41
4.1	Patientencharakterisierung.....	41
4.1.1	Gruppeneinteilung .....	41
4.2	Laborergebnisse.....	42
4.3	MRT Ergebnisse.....	44
4.4	Gesamt-GS-Spiegel .....	46
4.5	GS-Profil.....	47
4.5.1	Unkonjugierte GS .....	48
4.5.2	Taurin-konjugierte GS.....	49
4.5.3	Glycin-konjugierte GS.....	50
4.6	Graphische Darstellung der GS-Zusammensetzung.....	51
4.6.1	Gruppe 1 vs. Kontrollgruppe .....	51
4.6.2	Gruppe 2 vs. Kontrollgruppe.....	52
4.6.3	Gruppe 3 vs. Kontrollgruppe.....	53
4.6.4	Schematische Darstellung der GS-Zusammensetzung.....	54
5	Diskussion .....	56

6	Literaturverzeichnis .....	60
	Anhang –Projektplan .....	65

## Glossar und Abkürzungen

↑	Erhöhter Wert
↓	Erniedrigter Wert
a.p.	anterior-posterior
Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
Ao	Aorta
ap-Shunt	aortopulmonaler Shunt
ASD	Atriumseptumdefekt = Vorhofseptumdefekt
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BA	Bile Acid(s) = Gallensäuren
BNP	B-type natriuretisches Peptid = Brain Natriuretic Peptide
BTA	Blalock-Taussig Anastomose
bzw.	beziehungsweise
CDC	Chenodeoxycholsäure
CL	Cholsäure
cMRT/cMRI	Kardiale Magnetresonanztomographie
CW	Continuous wave
CYP7A1	Cytochrom 7- $\alpha$ -Hydroxylase
DC	Deoxycholsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DORV	Double Outlet Right Ventricle
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
FXR	Farsenoid-X-Rezeptor
GC	Glykocholsäure

GCDC	Glykochenodeoxycholsäure
GDC	Glykodeoxycholsäure
GLC	Glykolithocholsäure
GS	Gallensäure(n)
GUDC	Glykoursodeoxycholsäure
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intranvenös
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
K-ras	Ein monomeres Protein
LA	Linkes Atrium = linker Vorhof
lat.	lateral
LC	Lithocholsäure
LV	Linker Ventrikel
m	männlich
mmHg	mm Quecksilbersäule
Mod. BTA	Modifizierte Blalock-Taussig Anastomose
MS	Massenspektrometrie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NYHA	New York Heart Association
OA	Oberarzt
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
PA	Pulmonalarterie
PI	Pulmonalinsuffizienz
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PT	Truncus pulmonalis
RA	Rechtes Atrium = rechter Vorhof
RF	Regurgitationsfraktion
RV	Rechter Ventrikel
RVEDVindex	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen bezogen auf die Körperoberfläche

RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract = Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVOTO	Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
s.u.	siehe unten
SV	Schlagvolumen
TC	Taurocholsäure
TCDC	Taurochenodeoxycholsäure
TDC	Taurodeoxycholsäure
TLC	Taurolithocholsäure
ToF	Tetralogy of Fallot = Fallot'sche Tetralogie
TUDC	Tauroursodeoxycholsäure
U	Unit(s)
UDC	Ursodeoxycholsäure
VSD	Ventrikelseptumdefekt
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Etienne-Louis Arthur Fallot (7).....	3
Abbildung 2: Frontalschnitt einer Fallot'schen Tetralogie (5).....	4
Abbildung 3: Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel bei einem Patienten mit chronischer Zyanose (13) .....	7
Abbildung 4: Fallot'sche Tetralogie im Fünfkammerblick.....	8
Abbildung 5: Typische „Y“ Form der Aorta im Farbdoppler. ....	8
Abbildung 6: Charakteristische Herzform bei Fallot'scher Tetralogie: „Coeur en sabot“ – „Holzschuhherz“ (17).....	10
Abbildung 7: Apikaler Vierkammer-Blick: über den VSD überreitende Aorta.....	11
Abbildung 8: CW-Dopplersonographie: Gradient über die RVOTO.....	11
Abbildung 9: Linksventrikuläre Angiographie (Vierkammer-Blick).....	13
Abbildung 10: Rechtsventrikuläre Angiographie (a.p./lat.): .....	13
Abbildung 11: Korrektur einer ToF mit VSD-Patchverschluss und (a) Infundibulektomie mit subvalvulärem Patch, (b) transvalvulärem Patch, (c) klappentragendem extrakardialen Conduit (1).....	16
Abbildung 12: Verschiedene aortopulmonale Shunts bei ToF (16).....	17
Abbildung 13: Die wichtigsten Schritte der GS-Syntehse (27).....	21
Abbildung 14: Enterohepatischer Kreislauf (30) .....	22
Abbildung 15: Darstellung des Herzens in sagittaler Schnittführung (37) .....	30
Abbildung 16: Darstellung des Herzens in koronarer Schnittführung (37).....	30
Abbildung 17: Darstellung des Herzens in axialer Schnittführung (37).....	31
Abbildung 18: Volumetrie des (a) linken Ventrikls und (b) rechten Ventrikels (40) .....	33
Abbildung 19: Graphische Darstellung der Gesamt-GS-Spiegel abhängig vom RVEDVindex .....	47
Abbildung 20: Prozentuelle Darstellung der GS-Verteilung in (a) Gruppe 1 und (b) einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten .....	51
Abbildung 21: Prozentuelle Darstellung der GS-Verteilung in (a) Gruppe 2 und (b) einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten .....	52
Abbildung 22: Prozentuelle Darstellung der GS-Verteilung in (a) Gruppe 3 und (b) einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten .....	53
Abbildung 23: Schematische Darstellung des GS-Profiles abhängig vom RVEDVindex ...	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Häufigkeit von angeborenen Herz- und Gefäßanomalien (6) .....	2
Tabelle 2: Normwerte der MR-Volumetrie (39) .....	34
Tabelle 3: Einteilung der Regurgitationsfraktion .....	35
Tabelle 4: Unkonjugierte GS .....	36
Tabelle 5: Taurin-konjugierte GS .....	36
Tabelle 6: Glycin-konjugierte GS .....	37
Tabelle 7: Altersabhängige Normwerte der Gesamt-GS (47) .....	39
Tabelle 8: Patientencharakterisierung .....	42
Tabelle 9: Normwerte der gemessenen Laborparameter .....	43
Tabelle 10: Auswertung der Laborergebnisse .....	43
Tabelle 11: Normwerte der im cMRT gemessenen Parameter .....	44
Tabelle 12: Auswertung der MRT-Ergebnisse .....	45
Tabelle 13: Auswertung der Gesamt-GS .....	46
Tabelle 14: Auswertung der unkonjugierten GS .....	48
Tabelle 15: Auswertung der Taurin-konjugierten GS .....	49
Tabelle 16: Auswertung der Glycin-konjugierten GS .....	50

# 1 Einleitung

Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (ToF) zeigen nach Korrekturoperation häufig eine progrediente Pulmonalklappeninsuffizienz mit konsekutiver Dilatation des rechten Ventrikels und des rechtsventrikulären Volumens (1). In weiterer Folge entwickelt sich oftmals durch einen erhöhten zentralvenösen Druck eine Leberstauung bis hin zur Leberfibrose und -zirrhose. In seltenen Fällen kann es auch zur Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms kommen (2). Bisher gibt es in der Literatur einen dokumentierten Fall eines 45-jährigen Patienten mit operativ korrigierter ToF und einem hepatozellulären Karzinom (3).

Im Jahr 2013 wurde eine Diplomarbeit von Frau Dr. Kerstin Pircher mit dem Thema „Gallensäuren im Serum bei pädiatrischen PatientInnen mit angeborenen Herzfehlern“ verfasst. Sie untersuchte bei 53 Patienten mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern Veränderungen der GS. Dafür unterteilte sie ihr Patientenkollektiv in zwei Gruppen (Gruppe 1: Herzfehler mit Rechtsherzbelastung und Gruppe 2: Herzfehler ohne Rechtsherzbelastung). Ihre Hypothese war, dass jene Patienten mit einem angeborenen Herzfehler mit Rechtsherzbelastung (Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie, pulmonale Hypertonie, andere) aufgrund einer zunehmenden Leberstauung erhöhte GS-Werte im Serum zeigen. Patienten mit einem Herzfehler ohne Rechtsherzbelastung (Aortenisthmusstenose, Aortenstenose, Vorhofseptumdefekt, kleiner Ventrikelseptumdefekt) zeigen hingegen normale oder erniedrigte GS-Werte. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich ein sehr heterogenes Bild. Die GS-Spiegel in den einzelnen Gruppen waren zum Teil erhöht und zum Teil erniedrigt und man konnte sich daraus kein einheitliches Muster ableiten.

Unsere Idee ist es, die aktuelle rechtsventrikuläre Funktion des Herzens mittels kardialer Magnetresonanz zu testen und diese Ergebnisse mit den GS-Werten im Serum zu vergleichen. Um einen besseren Vergleich herstellen zu können, wird die Untersuchung ausschließlich an Patienten mit einer erfolgten Korrekturoperation einer ToF durchgeführt.

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Kongenitale Herzfehler

Aktuellen Studien zufolge werden etwa 75 von 1000 Kindern mit einem kongenitalen Herzfehler geboren, wobei in diese Statistik auch nicht-behandlungsbedürftige Herzfehler (z.B. kleine Ventrikelseptumdefekte) miteinbezogen werden. Die Inzidenz von mittelgradigen bis schweren angeborenen Herzfehlern beträgt zwischen 6 und 19 von 1000 Lebendgeborenen (4).

Über 90% der angeborenen Herzfehler werden auf eine multifaktorielle Ätiologie zurückgeführt. Für die Entstehung von kardiovaskulären Fehlbildungen spielen einerseits genetische Faktoren (angeborene Herzfehler bei einem Elternteil oder bei Geschwistern, Chromosomenanomalien (Trisomie 13, 18 und 21), monochoriale Zwillingsgravidität) und andererseits Umweltfaktoren (Stoffwechselerkrankungen, Medikamente, Drogen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen) eine entscheidende Rolle (5). Zwischen dem 24. und 42. Tag nach der Ovulation ist der Embryo aufgrund der stattfindenden Herzentwicklung für diese Noxen besonders vulnerabel (1).

**Tabelle 1:** Relative Häufigkeit von angeborenen Herz- und Gefäßanomalien (6)

<b>Herz- und Gefäßanomalie</b>	<b>Relative Häufigkeit [%]</b>
<b>Ventrikelseptumdefekt</b>	30–43
<b>Pulmonalstenose</b>	5–13
<b>Vorhofseptumdefekt</b>	5–11
<b>Offener Ductus arteriosus</b>	5–10
<b>Aortenstenose</b>	4–8
<b>Aortenisthmusstenose</b>	4–7
<b>Atrioventrikularer Septumdefekt</b>	4–5
<b>Komplette Transposition</b>	3–7
<b>Fallot'sche - Tetralogie</b>	3–5
<b>Hypoplastisches Linksherz</b>	1–4
<b>Hypoplastisches Rechtsherz</b>	1–3
<b>Totale Lungenvenenfehleimündung</b>	1–3
<b>Univentrikulares Herz</b>	1–2
<b>Andere Herzfehler</b>	5–10

(Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis)

### 2.1.1 Einteilung der angeborenen Herzfehler

Die Einteilung der angeborenen Herzfehler erfolgt nach ihren hämodynamischen Eigenschaften in vier Gruppen:

1. Obstruktionen im Bereich des Ein- und Ausflusstraktes des linken Herzens – Linksobstruktion
2. Obstruktionen im Bereich des Ein- und Ausflusstraktes des rechten Herzens – Rechtsobstruktion
3. Septale Defekte und vaskuläre Fehlverbindungen mit primärem Links-Rechts-Shunt
4. Ursprungsanomalien der großen Arterien (1)

## 2.2 Fallot'sche Tetralogie

### 2.2.1 Definition und Epidemiologie

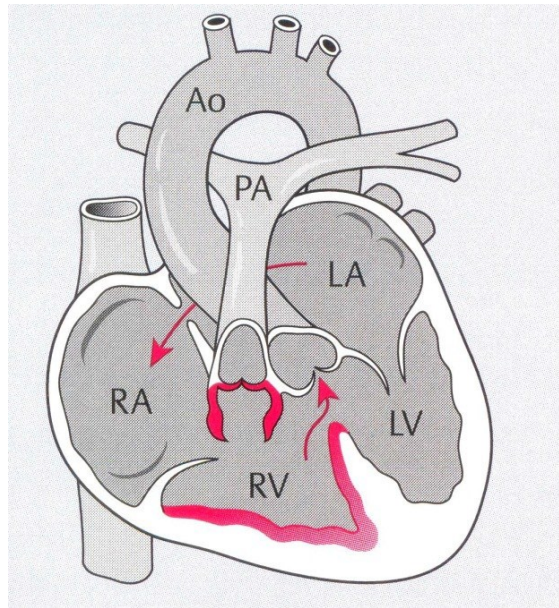
Die Fallot'sche Tetralogie (ToF) weist eine relative Häufigkeit von etwa 3% aller angeborenen Herzfehler auf und stellt somit die am häufigsten vorkommende Form der primär zyanotischen Herzvitien dar. Buben überwiegen gegenüber Mädchen mit einem Verhältnis von 1,4:1. Die Erstbeschreibung der Fehlbildung erfolgte 1671 durch den dänischen Arzt Niels Stensen. 1888 fasste der spätere Namensgeber Étienne-Louis Arthur Fallot die bis heute gültigen vier charakteristischen Befunde der Erkrankung zusammen:



**Abbildung 1:** Etienne-Louis Arthur Fallot (7)

([http://www.wikipedia.org/wiki/Arthur\\_Fallot](http://www.wikipedia.org/wiki/Arthur_Fallot))

1. Valvuläre und/oder infundibuläre Pulmonalstenose (oft vergesellschaftet mit einer Hypoplasie des Pulmonalklappenrings und der zentralen Pulmonalarterien)
2. Hypertrophie des rechten Ventrikels
3. Subaortaler Ventrikelseptumdefekt (VSD)
4. Über dem VSD „reitende“, dextro- und anteponierte Aorta (1, 5)



**Abbildung 2:** Frontalschnitt einer Fallot'schen Tetralogie (5)

RA = rechter Vorhof; LA = linker Vorhof; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel; PA = Pulmonalarterie; Ao = Aorta

*(Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie)*

Nicht selten bestehen bei Patienten mit ToF Begleit'anomalien des Herzens. Findet sich zusätzlich ein Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp (ASD II) spricht man von einer Fallot'schen Pentalogie. Weitere mögliche Begleit'anomalien sind Fehlbildungen des Aortenbogens (ein rechtsseitiger Aortenbogen besteht bei 25% der Patienten), Stenosen oder Hypoplasien der peripheren Pulmonalarterien, aortopulmonale Kollateralen, Anomalien der Koronararterien sowie ein kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD). Der AVSD kommt häufig in Kombination mit einer Trisomie 21 vor (8).

## 2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Eine entscheidende Bedeutung für die Entstehung der ToF spielt die ungleiche Teilung des Conus cordis durch eine Verlagerung des Septum aorticopulmonale nach vorne. Die dadurch bedingte räumliche Fehlstellung des infundibulären gegenüber dem muskulären Septum (sogenanntes Malalignment) verhindert die Fusion dieser Septumabschnitte. Dies führt einerseits zu einem großen subaortalen Defekt im Septum interventriculare (VSD) und andererseits zu einer Verengung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Die Aorta entspringt direkt über dem VSD aus beiden Ventrikeln (6, 9). Der Schweregrad der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (RVOTO) ist abhängig vom Ausmaß dieser

Deviation und von der sekundären Hypertrophie der freien und septalen Wand des Infundibulums (1).

Risikofaktoren, die zu dieser Fehlentwicklung in der Embryonalperiode führen, konnten bisher noch nicht gefunden werden. Man weiß jedoch, dass bis zu 32% der Patienten chromosomale Aberrationen, wie z.B. eine Trisomie 21 oder eine Mikrodeletion 22q11 zeigen. Diese Mikrodeletion ist bei einem Großteil der Fallot-Patienten mit zusätzlichen Fehlbildungen wie etwa einem rechtsseitigen Aortenbogen oder Fehlbildungen der Pulmonalarterien assoziiert (8, 10).

### **2.2.3 Pathophysiologie und Hämodynamik**

Die Hämodynamik sowie das klinische Bild der ToF können sich sehr unterschiedlich präsentieren und werden vor allem durch den Grad der RVOTO und die Hypoplasie der Pulmonalarterien bestimmt. Höhergradige Pulmonalstenosen werden bei 2 bis 20% der Patienten gefunden. Ein hypoplastisch angelegtes Pulmonalgefäßsystem zeigt sich nur bei ca. 10% der Patienten. Bei bis zu 3% der Patienten fehlt einer der beiden Pulmonalarterienhauptäste vollständig, wobei der linke Hauptast deutlich häufiger betroffen ist. Die in solchen Fällen resultierende hypoplastische Lunge erhält ihre Blutversorgung über Bronchialarterien oder aortopulmonale Kollateralen. Die kontralaterale Lunge zeigt sich kompensatorisch dilatiert (1).

Bei den meisten Formen der ToF besteht durch die RVOTO ein erhöhter Strömungswiderstand aus dem rechten Ventrikel in die Lungenstrombahn und in weiterer Folge ein Druckausgleich zwischen linkem und rechtem Ventrikel. Dies führt bei steigender Druckbelastung des rechten Ventrikels zu einer Abnahme der Lungenperfusion und zur Ausbildung einer Rechtsherzhypertrophie. Gleichzeitig strömt mit Zunahme der RVOTO immer mehr venöses Blut unter Umgehung der Lunge direkt über den VSD in die Aorta mit der Folge einer zunehmenden Zyanose. Als weitere Folge daraus kommt es zu einer Dilatation der Aorta ascendens mit Erweiterung des Aortenklappenrings und sekundär zu einer Aortenklappeninsuffizienz (11).

In manchen Fällen besteht primär bei nur geringgradiger Einengung des RVOT zunächst ein überwiegender Links-Rechts-Shunt über den VSD mit nur geringer oder gar fehlender Zyanose. In solchen Fällen spricht man vom „pink Fallot“ (1). Im Laufe des Säuglingsalters kommt es jedoch meist durch die Zunahme der RVOTO zu einem Überwiegen des Rechts-Links-Shunts über den VSD mit venöser Beimischung zum arteriellen Blut und dem klinischen Zeichen einer Zyanose (12).

#### **2.2.4 Klinik**

Die klinischen Symptome der ToF sind abhängig vom Grad der RVOTO. Da die Hypertrophie der Infundibulummuskulatur im Neugeborenenalter häufig noch nicht sehr ausgeprägt ist, zeigen etwa 75% der Patienten bis zum sechsten Lebensmonat eine nur geringe Zyanose, die unter Umständen beim Schreien oder bei stärkerer Anstrengung deutlich zunehmen kann. Etwa ab dem dritten bis vierten Lebensmonat kann es zum Auftreten von akuten, lebensbedrohlichen hypoxämischen Anfällen kommen. Diese sind charakterisiert durch eine rasch zunehmende zentrale Zyanose, Unruhe, Tachykardie, Tachy- oder Bradypnoe, gefolgt von Zeichen einer Kreislaufinsuffizienz mit blassgrauem Hautkolorit, verlängerter Rekapillarierungszeit und Bewusstseinstörung. Im Extremfall kann es zu Krampfanfällen mit neurologischen Folgeschäden und Bewusstlosigkeit mit meist spontanem Erwachen nach Sekunden bis Minuten kommen. Die Ursache dieser bei 25 bis 35% der Kinder auftretenden Anfälle ist nicht sicher geklärt. Es werden jedoch ein akuter Spasmus der hypertrophierten Infundibulummuskulatur und/oder ein Abfall des peripheren Widerstandes angenommen. Auslöser sind meist sympathikotone Stressreaktionen, wie z.B. heftiges Schreien, Aufwachen aus dem Mittags- oder Nachtschlaf, Trinken, Blutentnahmen oder andere Unruhezustände. Auch Hypovolämie oder Fieber gelten als prädisponierend für das Auftreten hypoxämischer Anfälle. Um eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Systemkreislauf und somit eine Verbesserung der Lungenperfusion herbeizuführen, nehmen Kinder eine sogenannte Hocker- oder Krabbelstellung ein (1, 5, 8).

Einige Kinder zeigen mit zunehmendem Alter bereits vor der operativen Korrektur typische Folgen einer chronischen Zyanose wie z.B. Trommelschlegelfinger oder Uhrglasnägel (siehe Abbildung 3). Ebenso kann es im natürlichen Verlauf – begünstigt

durch den Rechts-Links-Shunt, Polyglobulie und Eisenmangel – zur Endokarditis und zerebralen Abszessen kommen. Allgemein treten diese Komplikationen aufgrund der frühen operativen Korrektur der ToF heutzutage nur noch sehr selten auf (1, 5, 8).



**Abbildung 3:** Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel bei einem Patienten mit chronischer Zyanose (13)  
([http://www.kinderkardiologie.de/galerie\\_herzfehler\\_1.html](http://www.kinderkardiologie.de/galerie_herzfehler_1.html))

## 2.2.5 Diagnostik

Die Zielsetzung der Diagnostik besteht in der Darstellung der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, des subaortalen VSD, der überreitenden Aorta, der Veränderungen des Pulmonalarteriensystems sowie der oben beschriebenen assoziierten Anomalien (8). In den meisten Fällen kann die Diagnose bereits pränatal mittels Sonographie gestellt werden.

### 2.2.5.1 Fetale Echokardiographie

In der fetalen Echokardiographie fallen vor allem der großen VSD und die überreitende Aorta auf. Der VSD ist häufig bereits im Vierkammerblick erkennbar; zur Darstellung der häufig dilatierten, überreitenden Aorta wird eine spezielle Fünfkammerblickebene benötigt (siehe Abbildung 4). Die Pulmonalstenose ist meist in der Mitte der Schwangerschaft nur sehr dezent ausgeprägt und kann im weiteren Verlauf, bedingt durch die Minderperfusion, eine Unterentwicklung der Pulmonalarterien aufweisen. Die Hypertrophie des rechten Ventrikels entsteht in der Regel erst postpartal und ist somit in der fetalen

Echokardiographie nicht sichtbar. Im Farbdoppler können im Fünfkammerblick einerseits die Perfusion der überreitenden Aorta und andererseits die Verhältnisse im rechtsventrikulären Ausflusstrakt dargestellt werden. Da die Aorta direkt über dem VSD Blut aus beiden Ventrikeln erhält, zeigt die Farbdoppler-Sonographie häufig die Form eines „Y“ (siehe Abbildung 5). Der Flow über der Pulmonalklappe ist aufgrund der Stenose turbulent, jedoch zeigt sich fetal nur selten ein hoher Druckgradient (14).

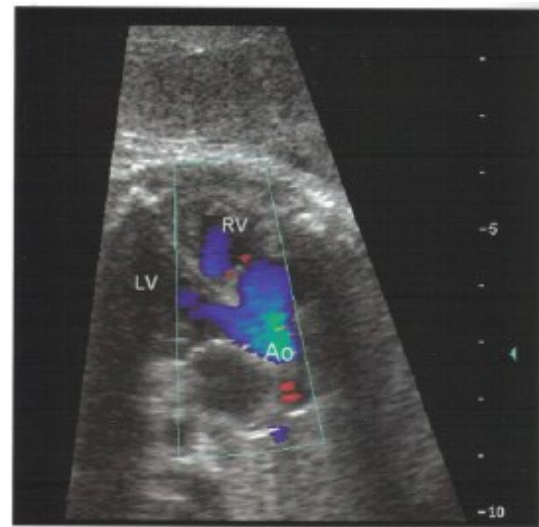


**Abbildung 4:** Fallot'sche Tetralogie im Fünfkammerblick.

Die überreitende Aorta zeigt sich deutlich dilatiert.

RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel;  
VSD = Ventrikelseptumdefekt; Ao = Aorta (14)

*(Baier PM, Sohn C. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe)*



**Abbildung 5:** Typische „Y“ Form der Aorta im Farbdoppler.

RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel;  
Ao = Aorta (14)

*(Baier PM, Sohn C. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe)*

Der Schweregrad der rechtsventrikulären Obstruktion wird hauptsächlich durch das Größenverhältnis des Pulmonalarterienstamms zur Aorta ascendens bestimmt, wobei dieses bei Ductus arteriosus abhängiger Lungenperfusion deutlich geringer erscheint (15).

### 2.2.5.2 Inspektion und Palpation

Bei der Inspektion des Neugeborenen zeigt sich eine unterschiedlich ausgeprägte Zyanose. Bei längerem Vorliegen können Trommelschlegelfinger und -zehen, Uhrglasnägel,

Gingivahyperplasie, vermehrte Gefäßinjektion der Schleimhäute und Konjunktiven sowie gestaute Netzhautvenen beobachtet werden. Bei der Palpation sind hebende Pulsationen über dem rechten Ventrikel links parasternal und im Epigastrium sowie ein systolisches Schwirren möglich (1).

### **2.2.5.3 Auskultation**

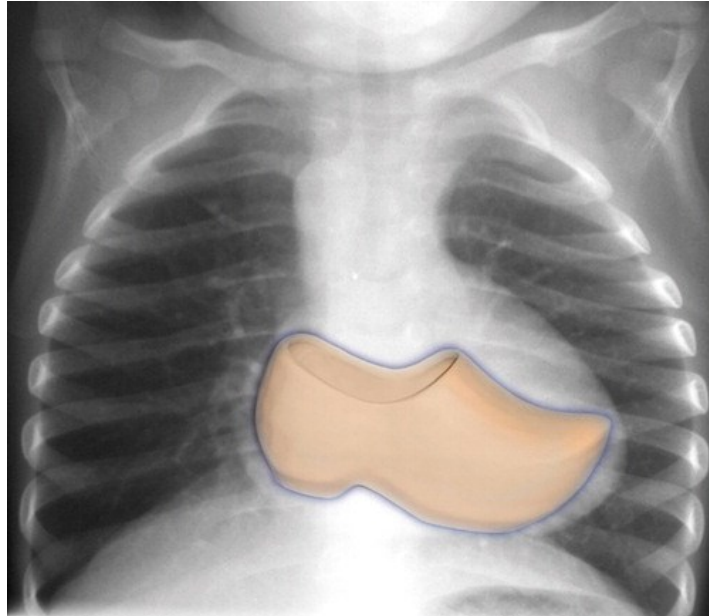
Auskultatorisch ist vor allem ein 2/6 bis 4/6 lautes, raues, spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum über dem zweiten bis dritten Interkostalraum links parasternal zu hören. Hervorgerufen wird das systolische Austreibungsgeräusch durch die RVOTO. Die Intensität des Geräusches nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Obstruktion ab, da durch den Anstieg des Rechts-Links-Shunts auf Ventrikelebene weniger Blut in die Pulmonalarterien fließt. Der zweite Herzton ist meist singulär und leise zu auskultieren, da der Schlusston der Pulmonalklappe stark abgeschwächt ist (8, 16).

### **2.2.5.4 Elektrokardiogramm**

Im EKG finden sich meist unspezifische Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie, wie gering überhöhte R-Zacken (Rs in V1/V2), tiefe S-Zacken (rS in V5/V6), ein inkompletter oder seltener ein kompletter Rechtsschenkelblock. Zudem können Zeichen einer Erregungsrückbildungsstörung über dem rechten Ventrikel in Form von positiven T-Wellen in I/II, negativen T-Wellen in III und meist positiven T-Wellen in V1 vorliegen (1).

### **2.2.5.5 Röntgen**

Das Herz erscheint radiologisch meist von normaler Größe. Die Form des Herzschatens ist vor allem bestimmt durch den Schweregrad der RVOTO, die Größe des Infundibulums, die Lage des Aortenbogens und durch den Verlauf der Aorta. Häufig weist es im Kindesalter eine auffällige, für die ToF pathognomonische als „coeur en sabot“ oder „Holzschuhherz“ bezeichnete Konfiguration mit angehobener Herzspitze und ausgeprägter Pulmonalistaille, auf. Auch die Lungengefäßzeichnung ist abhängig vom Schweregrad der Obstruktion (1).

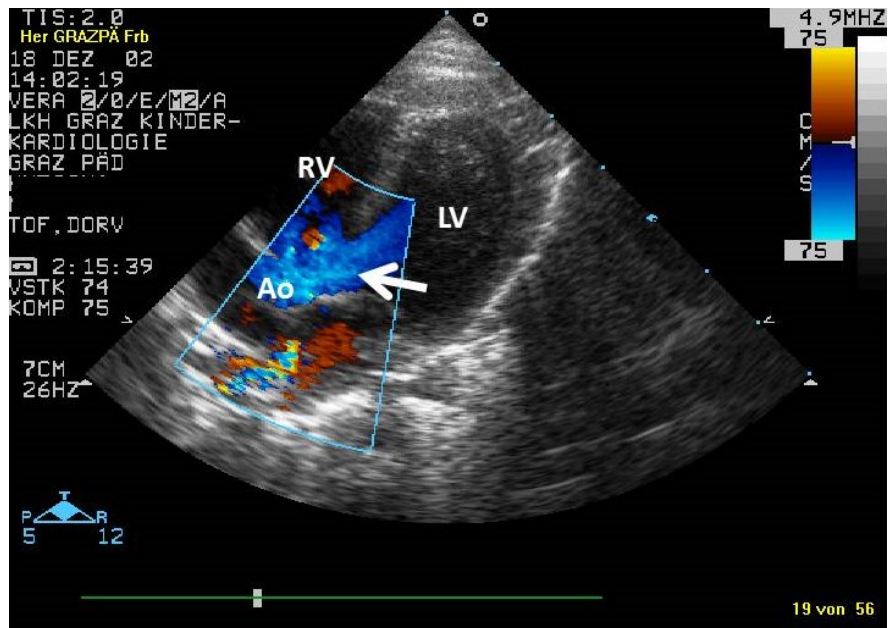


**Abbildung 6:** Charakteristische Herzform bei Fallot'scher Tetralogie: „Coeur en sabot“ – „Holzschuhherz“  
(17)

*(Ferguson EC, Krishnamurthy R, Oldham, Sandra A A. Classic imaging signs of congenital cardiovascular abnormalities)*

### 2.2.5.6 Echokardiographie

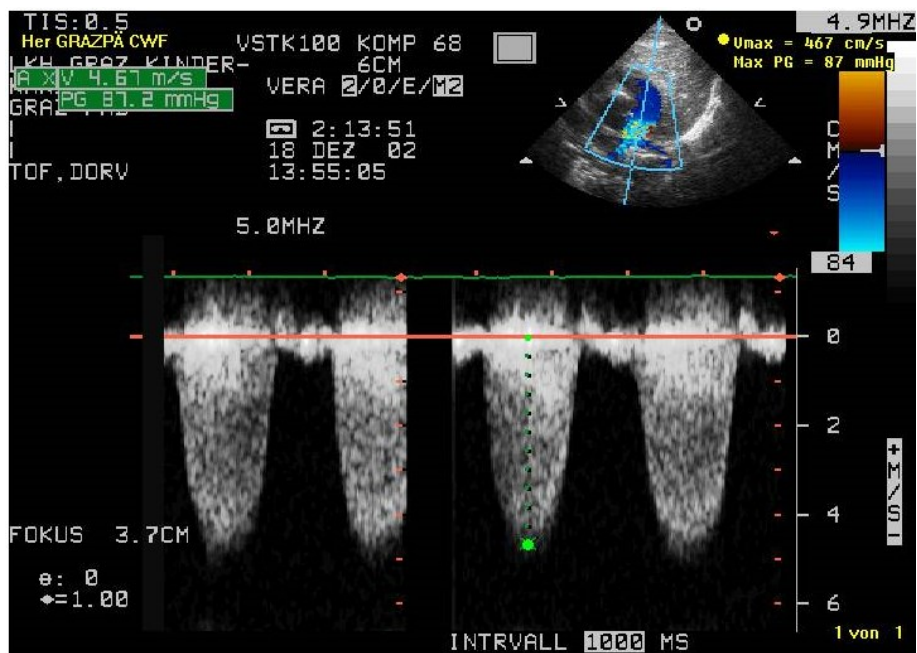
Die endgültige Diagnose der ToF wird in den meisten Fällen mittels Echokardiographie gestellt. Das Ziel der Untersuchung ist die Darstellung und Beurteilung folgender Befunde: Lage und Größe des VSD, Überreiten der Aorta, Anomalien des Aortenbogens, Form und Schweregrad der Pulmonalstenose (subvalvulär, valvulär oder supra-valvulär), Durchmesser und Perfusion der Pulmonalarterien, Verlauf der Koronararterien sowie mögliche assoziierte Fehlbildungen (ASD II, AVSD) (8). Einen entscheidenden Teil der Untersuchung stellen die Farb-Dopplersonographie zur Bestimmung der Shuntrichtung über den VSD sowie die continuous wave (CW)-Dopplersonographie (siehe Abbildung 8) zur Messung des Druckgradienten über dem RVOT und damit zur Beurteilung des Schweregrades der RVOTO dar. Der Shunt über den VSD ist üblicherweise bidirektional – in der Systole Links-Rechts und in der Diastole Rechts-Links (1). Der maximale CW-Doppler-Druckgradient über dem RVOT beträgt beim Neugeborenen meist 50 bis 70 mmHg und beim Säugling 70 bis 90 mmHg. Bei deutlich geringeren Gradienten muss die Diagnose einer ToF in Frage gestellt werden (16). Die Zusammenschau all dieser Befunde ist entscheidend für die Therapieplanung und weitere Verlaufskontrollen.



**Abbildung 7:** Apikaler Vierkammer-Blick: über den VSD überreitende Aorta

LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; Ao = Aorta; → = VSD

(Klinische Abteilung für Kinderkardiologie/Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz)



**Abbildung 8:** CW-Dopplersonographie: Gradient über die RVOTO

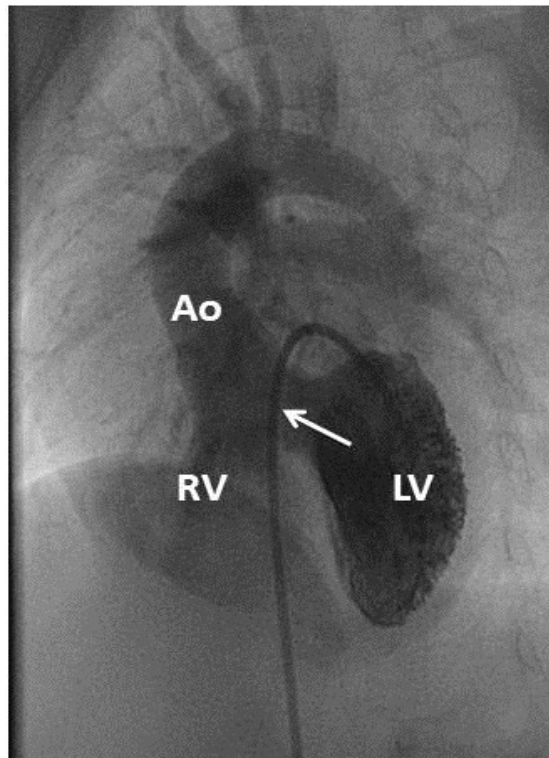
(Maximaler Gradient um 85 mmHg)

(Klinische Abteilung für Kinderkardiologie/Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz)

### **2.2.5.7 Herzkatheteruntersuchung**

Eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung ist präoperativ nur dann indiziert, wenn echokardiographisch der Verdacht auf eine multifokale Perfusion der Pulmonalarterien durch aorto-pulmonale Kollateralen, auf einen abnormalen Abgang der Pulmonalarterie oder auf einen abnormalen Verlauf der Koronararterien besteht. Bei isolierter valvulärer Pulmonalstenose kann im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durch eine Ballonvalvuloplastie interventionell die Lungenperfusion als Palliativmaßnahme vor der Korrekturoperation verbessert werden. Auch größere aorto-pulmonale Kollateralen können präoperativ interventionell verschlossen werden (8).

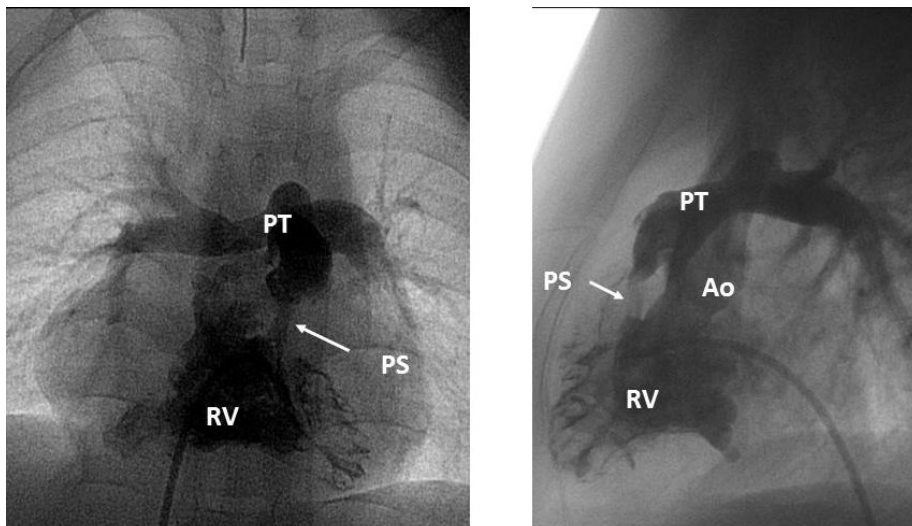
Im Rahmen der Untersuchung können zusätzliche Informationen über Druck- und Flussverhältnisse im Herzen gewonnen werden. Durch den großen VSD kommt es typischerweise zu einem systolischen Druckausgleich in beiden Ventrikeln und dadurch zu einem Formangleich der Druckkurven. Mit zunehmendem Schweregrad der RVOTO kommt es zu einem verringerten Blutstrom in den Pulmonalkreislauf und einem vermehrten Abstrom des venösen Blutes über den Rechts-Links-Shunt in die Aorta und damit zur Hypoxämie im Systemkreislauf. Eine Sondierung der Pulmonalarterie zur Messung der Drücke ist aufgrund des erhöhten Risikos zur Auslösung eines akuten hypoxämischen Anfalls kontraindiziert (1). Durch Kontrastmittelinjektion in den rechten Ventrikel können der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt, der Pulmonalklappenring, die Pulmonalgefäße, der VSD sowie das Überreiten der Aorta dargestellt werden. Zur Darstellung der Koronararterien mit eventuellen Anomalien wird das Kontrastmittel in der Regel in die Aortenwurzel injiziert (16).



**Abbildung 9:** Linksventrikuläre Angiographie (Vierkammer-Blick).

LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; Ao = über den VSD (→) reitende Aorta

*(Klinische Abteilung für Kinderkardiologie/Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz)*



**Abbildung 10:** Rechtsventrikuläre Angiographie (a.p./lat.):

Hochgradig eingeengtes Infundibulum (→ PS), durch den VSD gleichzeitig Kontrastierung der Aorta (Ao).

RV = rechter Ventrikel; PT = Truncus pulmonalis

*(Klinische Abteilung für Kinderkardiologie/Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz)*

### **2.2.5.8 cMRT**

Eine weitere Möglichkeit zur bildgebenden Diagnostik stellt die kardiale Magnetresonanztomographie dar. Sie wird insbesondere zur postoperativen Verlaufskontrolle eingesetzt. In Kapitel 3.4.1 wird darauf ausführlich eingegangen.

## **2.2.6 Therapie**

### **2.2.6.1 Konservative Therapie**

Die konservative Behandlung der ToF ist in erster Linie auf die Akuttherapie und Prävention der hypoxämischen Anfälle ausgerichtet. Im hypoxämischen Anfall werden zur Steigerung des peripheren Widerstandes beide Knie des Kindes an dessen Brust gepresst bzw. die Hockerstellung eingenommen. Es sollte für eine ausreichende Sedierung (z.B. mit Morphin 0,1 bis 0,2 mg/kg KG i.v., Ketamin 1 bis 2 mg/kg KG i.v. oder Midazolam 0,1 mg/kg KG i.v.) gesorgt werden. Weitere Sofortmaßnahmen sind Sauerstoffgabe, Volumengabe (20-40-60 ml/kg KG i.v. im Bolus) und die Verabreichung von Betablockern (z.B. Propranolol 0,01 bis 0,1 mg/kg KG langsam i.v.) zur Lösung des Infundibulumspasmus. Zur Rezidivprophylaxe ist bis zum operativen Eingriff eine Dauertherapie mit einem Betablocker (z.B. Propranolol 1 bis 2 mg/kg KG täglich in 3 bis 4 Einzeldosen) indiziert. Außerdem ist bei ToF auf eine Endokarditisprophylaxe und eine eventuell notwendige Eisensubstitution zu achten. Weisen Neugeborene eine hochgradige Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit einer systemischen Sauerstoffsättigung von unter 70% auf, ist die Verabreichung eines Prostaglandin E zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli und damit zur Verbesserung der Lungendurchblutung unumgänglich (5, 16).

### **2.2.6.2 Katheterinterventionelle Therapie**

Bei höhergradiger, überwiegend isolierter valvulärer Pulmonalstenose kann bei schwer symptomatischen Neugeborenen und jungen Säuglingen eine Ballondilatation durchgeführt werden. Diese dient einerseits dazu, durch eine Verbesserung der Sauerstoffsättigung Zeit bis zur Korrekturoperation zu gewinnen und andererseits das Wachstum der hypoplastischen Pulmonalarterien zu stimulieren (1). Ist die Lungenperfusion eines

Neugeborenen von einem offenen Ductus arteriosus Botalli abhängig, kann zum Offenhalten desselben ein Stent implantiert werden. Bestehen aorto-pulmonale Kollateralen, so ist es möglich, diese mittels Metallspiralen („Coils“) zu verschließen (8).

### **2.2.6.3 Operative Therapie**

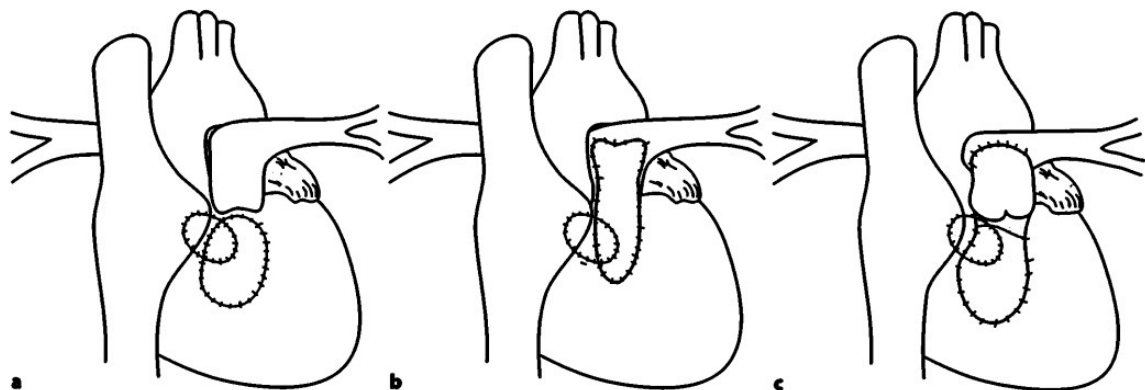
Die ToF war eine der ersten komplexen angeborenen Herzfehler, für die eine operative Korrektur einen wesentlichen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung zeigte (18). 1954 wurde von Clarence Walton Lillehei die erste erfolgreiche Totalkorrektur mit einer als „Cross circulation“ bezeichneten Technik durchgeführt. Ein Jahr danach gelang Kirklin die Korrekturoperation an der Herz-Lungen-Maschine (19, 20).

Das primäre Ziel der Operation ist heutzutage eine vollständige Korrektur des Herzfehlers zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat bzw. einem Körpergewicht von 6 bis 8 kg. In diesem Alter sind das Operationsrisiko, die postoperative Morbidität und die Reoperationsrate am geringsten. Außerdem wird das Risiko einer länger bestehenden präoperativen Hypoxie mit Erythrozytämie sowie thromboembolischer Komplikationen vermindert. Eine umgehende Operation, unabhängig vom Alter, ist beim Vorliegen einer ausgeprägten zentralen Zyanose (mit einer kapillären oder arteriellen Sauerstoffsättigung von <80%, einem Hämatokrit von >60% bzw. einem Hämoglobin von >18g/100 ml) oder auch nach Auftreten des ersten hypoxämischen Anfalls indiziert (1).

Die Korrekturoperation verfolgt grundsätzlich zwei Ziele: die Erweiterung der rechtsventrikulären Ausflussbahnostruktion und den Verschluss des VSD. Die Operationsmethode zur RVOTO Erweiterung ist abhängig von der Größe des Pulmonalklappenringes, der Morphologie der Pulmonalklappe und der Koronaranatomie (8). Bei vorwiegend valvulärer Pulmonalstenose und ausreichend großem Pulmonalklappenring wird in der Regel eine Kommissurotomie oder Valvulotomie durchgeführt. Liegt die Stenose infundibulär, erfolgt eine Myektomie zur Entlastung des RVOT. Bei zu engem Pulmonalklappenring oder hypoplastischen Pulmonalarterien ist es notwendig den Anulus mittels Patch zu erweitern („transanuläre Patchplastik“). Meist wird dieser Patch aus autologem Pericard gewonnen und vom RVOT über den Pulmonalklappenring bis in den Pulmonalarterienstamm eingenäht. In manchen Fällen reicht er auch bis in die Pulmonalarterienbifurkation. Aktuellen Statistiken zufolge ist ein operatives Vorgehen mittels transanulärer Patchplastik bei 80 bis 90% der Operationen vor

dem dritten Lebensmonat, 40 bis 75% nach dem dritten Lebensmonat und 36 bis 70% der Operationen im Kleinkindesalter erforderlich (1, 16). Leider bedingt diese Operationsmethode häufig eine Pulmonalklappeninsuffizienz mit nachfolgender Dilatation des rechten Ventrikels und somit erhöhtem Risiko für das Auftreten schwerer Arrhythmien. In solchen Fällen ist langfristig unter Umständen ein Ersatz der Pulmonalklappe mittels klappentragendem Conduits erforderlich. In den meisten Fällen werden biologische Klappen eingesetzt. Der Pulmonalklappenersatz bewirkt eine Reduktion der Größe des rechten Ventrikels, eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und eine Abnahme der Häufigkeit von Arrhythmien (21).

Der VSD wird mit einem Patch verschlossen, so dass die überreitende Aorta dem linken Ventrikel zugeordnet wird. Meist kann die Operation nach Eröffnung des rechten Vorhofes über einen transtrikuspidalen Zugang erfolgen; selten ist eine Ventrikulotomie notwendig (16).

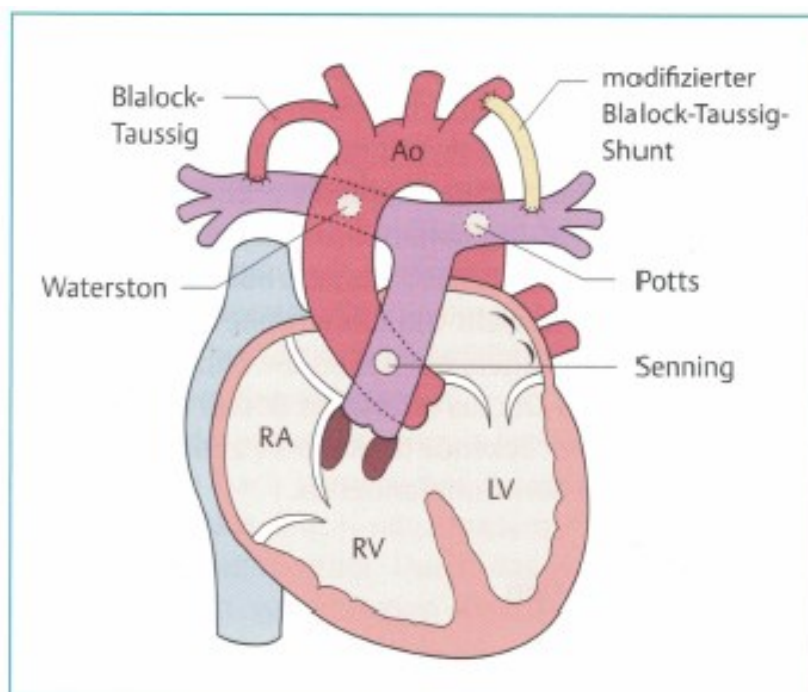


**Abbildung 11:** Korrektur einer ToF mit VSD-Patchverschluss und (a) Infundibulektomie mit subvalvulärem Patch, (b) transvalvulärem Patch, (c) klappentragendem extrakardialen Conduit (1)

*(Schumacher G, Bühlmeier K, Hess J. Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler.)*

Heutzutage ist ein palliatives Vorgehen bei ToF nur noch selten bei ungünstigen anatomischen Voraussetzungen für eine korrigierende Operation notwendig. Dies ist etwa bei extrem hypoplastischem Lungengefäßbett, bei Hypoplasie des Infundibulums mit engem Pulmonalklappenring oder manchmal bei Koronaranomalien erforderlich. Die Palliation erfolgt in Form eines aortopulmonalen Shunts (ap-Shunt = klassischer Blalock-Taussig-Shunt) oder einer modifizierten Blalock-Taussig-Anastomose (mod. BTA). Beim

ap-Shunt oder Blalock-Taussig-Shunt wird eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen Arteria subclavia und rechter oder linker Pulmonalarterie eingenäht. Diese Methode wurde 1945 erstmals von Blalock und Taussig durchgeführt. Unter der später entwickelten mod. BTA versteht man das Einbringen einer Gore-Tex-Gefäßprothese zwischen Arteria subclavia und der gleichseitigen Pulmonalarterie (1). Weitere Shuntvarianten wie der Waterston-Shunt (Anastomose zwischen Aorta ascendens und rechter Pulmonalarterie), der Potts-Shunt (direkte Verbindung zwischen Aorta descendens und linker Pulmonalarterie) oder die Senning-Anastomose (Verbindung zwischen Pulmonalarterienstamm und proximaler Aorta ascendens) werden heute nur noch selten angewandt (16).



**Abbildung 12:** Verschiedene aortopulmonale Shunts bei ToF (16)

(Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen* )

### 2.2.7 Prognose und Verlauf

Ohne Operation versterben die meisten Patienten bereits im Kindesalter. Die 10-Jahres-Überlebensrate ohne Therapie beträgt 30%. Nach 40 Jahren leben noch etwa 5% (16).

Die Prognose von operierten Fallot-Patienten zeigte in den letzten 20 Jahren eine deutliche Besserung. Zwischen 1973 und 1988 lag die postoperative Sterberate bei 18,5%. Eine

weitere Analyse zeigte in einem 26-Jahres-Rückblick einen Abfall der Sterberate von 11,1% vor 1990 auf 2,1% nach 1990 (20).

Insgesamt wird die Prognose von Patienten mit ToF vom Operationsalter, der Operationsmethode und von eventuellen vorangehenden palliativen Maßnahmen beeinflusst. Von großer Bedeutung ist insbesondere das operative Vorgehen an der RVOTO. Laut aktuellen Statistiken lag die Überlebensrate von Patienten ohne RVOT-Patch nach 23 bis 25 Jahren bei 93%. Im Vergleich dazu lebten nach dieser Zeit nur noch 73 bis 82% der Patienten mit Patcherweiterung oder nach Implantation eines extrakardialen Conduits. Von entscheidender Bedeutung in Bezug auf postoperative Morbidität und die körperliche Leistungsfähigkeit ist die Pulmonalinsuffizienz (PI), welche in der Literatur bei 94% der Patienten mit transanulärem Patch und 10% der Patienten mit lediglicher Infundibulektomie oder Valvulotomie beschrieben wird. Im Durchschnitt ist die körperliche Belastbarkeit bei Fallot-Patienten auf etwa 85% der Norm herabgesetzt (1). Norozi et al. konnten zeigen, dass sich 25 Jahre nach der Korrekturoperation ein Großteil der Patienten im NYHA-Stadium I befinden. (94% der Patienten ohne und 71% der Patienten mit transanulärem Patch). Fallot-Patienten mit Patchplastik mussten allerdings bis zu drei Mal häufiger Medikamente aufgrund einer Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen einnehmen (22).

Arrhythmien treten operationsbedingt, insbesondere bei transventrikulärem Vorgehen, häufig in Form eines Rechtsschenkelblocks (70 bis 94%), eines bifaszikulären Blocks (8 bis 23%) oder als trifaszikulärer Block mit konsekutivem komplettem AV-Block (2 bis 3%) auf. Diese ventrikulären Arrhythmieformen weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod auf. Bei erwachsenen Patienten findet man häufig zusätzlich supraventrikuläre Arrhythmien, wie Vorhofflattern oder -flimmern (1, 16).

Bei etwa 4 bis 15% der Patienten ist eine Reoperation notwendig. Indikationen dafür sind Re- oder Rest-VSDs, höhergradige RVOTOs oder das Vorliegen einer höhergradigen PI, welche meist einen Pulmonalklappenersatz erforderlich macht. Bei anatomisch geeigneten Verhältnissen (stenosierter RVOT) kann heutzutage eine Pulmonalklappe interventionell mittels Herzkatheter implantiert werden (1, 16).

In der Regel wird bei operierten Fallot-Patienten einmal jährlich eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Diese umfasst laut aktuellen Leitlinien EKG, Echokardiographie, Langzeit-EKG, MRT und Spiroergometrie (8).

## **2.3 Gallensäuren (GS)**

### **2.3.1 Physiologie der GS**

Aufgrund der vielen Neuerkennungen über die biologischen Funktionen der GS ist auch das medizinische Interesse daran in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Die Hauptaufgabe beim Menschen besteht in der Emulsion und Absorption von Nahrungsfetten und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) im Darm. Durch die Ausbildung von Mischmizellen mit biliären Phospholipiden wird die Löslichkeit von Cholesterin und anderen lipophilen Verbindungen in der Galle ermöglicht. Somit ergibt sich eine weitere wichtige Aufgabe der GS: die Umwandlung und Elimination von Cholesterin. Darüber hinaus wird durch GS die intestinale Calcium Aufnahme erleichtert, und sie sind sie an der Modulation der Ausschüttung des Neurotransmitters Cholecystokinin sowie von Enzymen des Pankreas beteiligt. Außerdem wird den GS eine wichtige antimikrobielle Wirksamkeit im Dünndarm zugeschrieben. Letztlich sorgen sie für die Stimulation des Galleflusses und haben zugleich einen negativen Rückkoppelungsmechanismus auf die GS-Produktion und die Cholesterinbiosynthese (23, 24).

### **2.3.2 Synthese der primären GS**

Die Synthese der GS erfolgt in den Leberzellen (Hepatozyten) aus Cholesterin und führt hauptsächlich über zwei unterschiedliche Wege zu den beiden primären GS Cholsäure (CL) und Chenodeoxycholsäure (CDC).

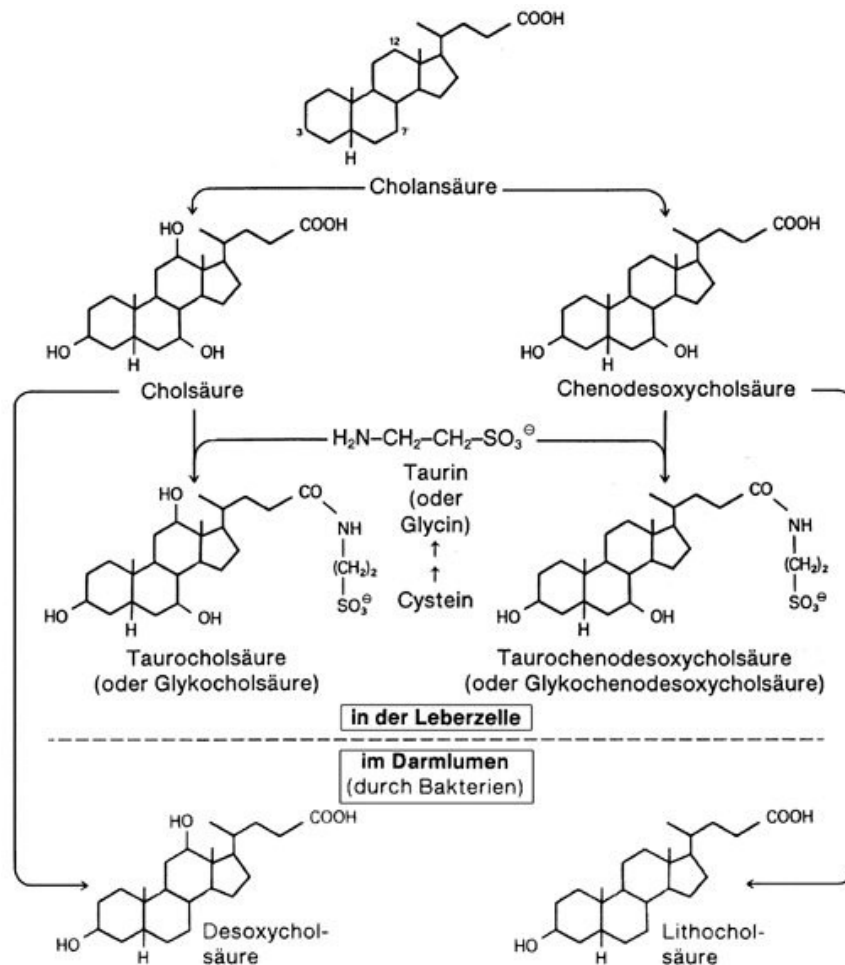
Beim „klassischen Syntheseweg“ kommt es durch das Enzym 7- $\alpha$ -Hydroxylase (CYP7A1) zu einer Hydroxilierung des Cholesterins an C-7. Das dadurch entstehende 7 $\alpha$ -Hydroxycholesterol wird dann durch Oxidoreduktion oder Hydroxilierung (durch die leberspezifische 12-  $\alpha$ -Hydroxylase) weiter in CL und CDC umgewandelt.

Der „alternative Syntheseweg“ wird über die Sterol-27-Hydroxylase und die Oxysterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27A1) katalysiert. Dieser Weg hat bei gesunden Menschen eine nur sehr geringe Bedeutung. Er wird jedoch bei Patienten mit Lebererkrankungen unter Umständen zum Haupt-Syntheseweg.

Die beiden primären GS werden anschließend mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert, in die kanalikuläre Galle ausgeschieden und in der Gallenblasengalle gespeichert. Bei gesunden Erwachsenen überwiegt die Konjugation mit Glycin (Verhältnis Glycin:Taurin = 3,1:1). Bei gesunden Neugeborenen und Säuglingen werden indessen über 80% der GS mit Taurin konjugiert. Es werden auch weitere Konjugate mit Sulfaten, Glukuronidestern und -äthern, Glukosiden, N-Acetylglukosaminiden und unterschiedlichsten Medikamenten gebildet. Diese Konjugate sind im Harn nachweisbar (23, 25).

### **2.3.3 Synthese der sekundären GS**

Die konjugierten GS werden in der Gallenblase gespeichert und bei Bedarf ins Duodenum ausgeschüttet. Beim Menschen wird ein Großteil dieser GS im terminalen Ileum über aktive Transportmechanismen zurück ins Blut reabsorbiert (siehe Kapitel 2.3.4). Etwa 5% der GS entgehen der Reabsorption und gelangen in den Dickdarm. Dort werden sie durch anaerobe Darmbakterien zu den sekundären GS Deoxycholsäure (DC) und Lithocholsäure (LC) umgewandelt. DC wird zum Teil im Colon absorbiert und gelangt über den enterohepatischen Kreislauf (siehe Kapitel 2.3.4) zurück in die Leber. LC kann aufgrund ihrer wasserunlöslichen Eigenschaften kaum absorbiert werden (26). Eine weitere GS, die im Darm durch Umwandlung der primären GS entsteht, ist die Ursodeoxycholsäure (UDC). Sie kommt beim gesunden Menschen nur in sehr geringen Konzentrationen vor, wird aber immer häufiger für die Therapie von cholestatischen Lebererkrankungen eingesetzt (24).



**Abbildung 13:** Die wichtigsten Schritte der GS-Synthese (27)

(<http://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/gallensaehren/4514>)

### 2.3.4 Enterohepatischer Kreislauf

Der Mensch besitzt einen Gesamtbestand an GS von etwa zwei bis vier Gramm, was für die tägliche Fettverdauung nicht ausreichen würde (pro 100 g Fett werden etwa 20 g GS benötigt). Aus diesem Grund durchläuft unser GS-Vorrat etwa sechs bis acht Mal täglich einen enterohepatischen Kreislauf. Hierfür werden die ins Duodenum ausgeschütteten GS im terminalen Ileum zum Großteil reabsorbiert und über den Pfortaderkreislauf der Leber zugeführt. In der Leber werden sie nach erneuter Konjugation mit Glycin oder Taurin wieder in die Gallenkanalikululi sezerniert und bis zur nächsten Ausschüttung in der Gallenblase gespeichert. Etwa 0,2 bis 0,6 g pro Tag werden über die Fäzes ausgeschieden und müssen somit neu aus Cholesterin synthetisiert werden. Diese Ausscheidung ist

dennoch von großer Bedeutung, da es die einzige Möglichkeit zur Elimination von Cholesterinderivaten darstellt (28, 29).

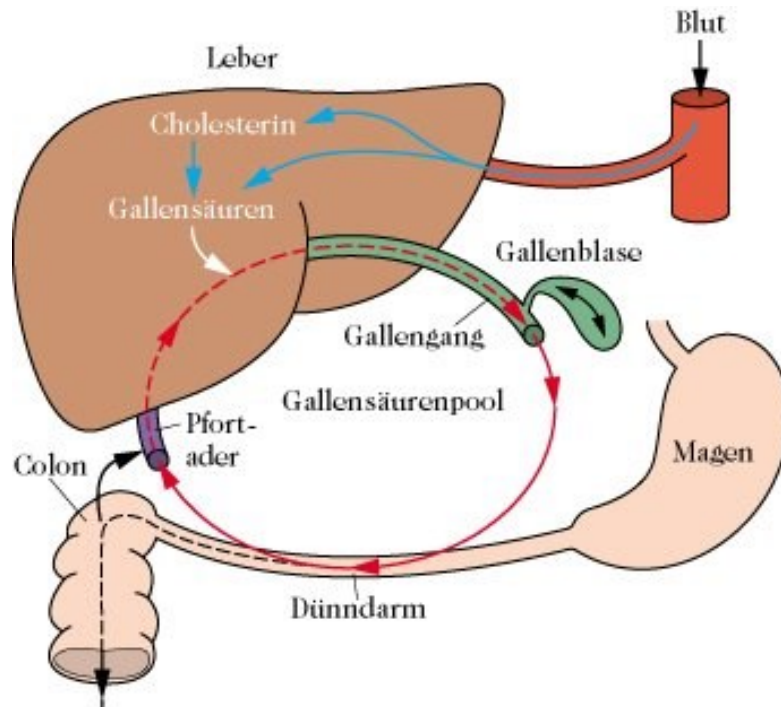


Abbildung 14: Enterohepatischer Kreislauf (30)

(<http://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/enterohepatischer-kreislauf/2539>)

### 2.3.5 Regulation der GS-Synthese

Die Regulation der GS-Synthese und des GS-Transportes erfolgt an speziellen Kernrezeptoren, den sog. „Liganden-aktivierten Transkriptionsfaktoren“. Der wichtigste Kernrezeptor ist der Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), dessen Aktivierung einen GS-Überschuss mit einer daraus folgenden GS-Toxizität verhindert. Dieser Mechanismus passiert über eine Unterdrückung intestinaler GS-Aufnahmesysteme und eine vermehrte Expression von GS-Effluxtransportern (31).

### 2.3.6 GS-Stoffwechsel beim Fetus und Neugeborenen

Die GS-Produktion des Feten nimmt mit fortschreitender Schwangerschaft laufend zu. Bereits in der zehnten Schwangerschaftswoche kann eine Produktion nachgewiesen werden, wobei beim Feten die CDC und eine Konjugation im Taurin deutlich überwiegen.

Auch in der Amnionflüssigkeit können niedrige Konzentrationen gemessen werden. Im ersten Lebensjahr von reif geborenen Neugeborenen beobachtet man einen langsamen, aber stetigen Anstieg der Gesamt-GS-Konzentration, wobei in diesem Alter „atypische GS“, die beim gesunden Erwachsenen kaum noch gefunden werden können, überwiegen. So fehlt etwa die DC. Die CL überwiegt die CDC in einem Verhältnis von 2,5:1.

Beim reifen Neugeborenen liegt ein Großteil der GS ebenso mit Taurin konjugiert vor. Betrachtet man den GS-Pool des Neugeborenen genauer, ist festzustellen, dass die Zusammensetzung der GS ähnlich derer von Erwachsenen mit cholestatischen Lebererkrankungen ist. Man geht davon aus, dass dieses Verhältnis für die Entwicklung des Leberstoffwechsels eine entscheidende Rolle spielt. Im Laufe des ersten Lebensjahres zeigt sich eine Abnahme der Taurin-konjugierten GS. Im Kindesalter kommt es durch die zunehmende Kolonisierung des Darms durch die bakterielle Mikroflora zu einem Anstieg der sekundären GS (25).

### **2.3.7 Toxizität von GS**

Erreichen GS abnorm hohe Konzentrationen, so können sie intra- als auch extrazellulär zu toxischen Wirkungen führen. Das toxische Level der GS ist vor allem bedingt durch ihre chemischen Eigenschaften: je hydrophober die GS, desto höher deren Toxizität. CDC und DC gelten als besonders toxisch. UDC hingegen weist ein eher hydrophiles Bindungsverhalten auf und gilt somit als nicht zytotoxisch. Die CL nimmt in ihrer Toxizität eine Mittelstellung ein: In niedrigeren Konzentrationen ist sie harmlos, in höheren hingegen weist sie ein deutlich toxisches Verhalten auf (24).

Im Hepatozyten können zu hohe Konzentrationen an GS beispielsweise durch oxidativen Stress zur Schädigung der Mitochondrien mit daraus resultierender Apoptose oder Nekrose der Leberzelle und somit bleibenden Parenchymschäden führen. Bei schwangeren Frauen stellen hohe GS-Konzentrationen bedingt durch eine intrahepatische Cholestase ein hohes Risiko für Schwangerschaftskomplikation und bleibende gesundheitliche Schäden des Feten dar (23, 24). Sekundäre GS können in hohen Konzentrationen über oxidative Prozesse an der DNA zur Schädigung von Epithelzellen des Dickdarms führen und somit mit einem deutlich erhöhten Risiko zur Entwicklung eines colorektalen Carcinoms

einhergehen. Darüber hinaus wird eine Beteiligung von zytotoxischen GS an verschiedensten Genveränderungen (z.B. K-ras Mutationen, Aneuploidie) diskutiert (26). Eine aktuelle Studie der Medizinischen Universität Graz zeigte einen arrhythmogenen Effekt von primären GS am humanen Vorhofmyokard. In der gleichen Studie wurde eine mögliche kardioprotektive Wirkung von UDC diskutiert (32).

## **3 Material und Methoden**

### ***3.1 Studienziel***

Wie bereits in vorherigen Kapiteln erwähnt, zeigen Patienten mit ToF nach Korrekturoperation häufig eine progrediente Pulmonalinsuffizienz (PI) mit konsekutiver Dilatation des rechten Ventrikels. Als Zeichen der Rechtsherzbelastung entwickelt sich häufig eine Leberstauung, die mit Veränderungen der GS-Spiegel im Serum einhergehen kann. Das Ziel dieser Pilotstudie war es, die Einflüsse der Rechtsherzbelastung auf den Lebermetabolismus und die daraus resultierende Störung des GS-Stoffwechsels bei Patienten nach operierter ToF zu untersuchen. Unsere Hypothese lautete, dass bei zunehmender Volumsbelastung des rechten Ventrikels und konsekutiver Leberstauung die GS-Spiegel im Serum mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen (gemessen mittels cMRT) korrelieren.

### ***3.2 Studienablauf***

Zwischen Jänner und November 2014 wurden 30 Patienten mit ToF in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz untersucht. Im Rahmen dieser routinemäßigen Kontrollen führte man eine Blutabnahme, eine Echokardiographie sowie ein MRT des Herzens durch. Von Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien (s.u.) erfüllten, wurde nach der routinemäßigen Blutbildkontrolle das restliche EDTA-Blut von Mitarbeitern des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz zentrifugiert. Das EDTA-Plasma wurde eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt zur Gewinnung des GS-Profiles mittels Tandem-Massenspektrometrie (siehe Kapitel 3.4.2.1) analysiert. Ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (24-549 ex 11/12) lag vor. Die Erhebung patientenspezifischer Daten erfolgte retrospektiv aus bestehenden Krankenakten und Befunden. Danach wurden die Ergebnisse aus den Laboruntersuchungen und der MRT-Untersuchung in Tabellen gesammelt und Korrelationen hergestellt, wobei folgende Zielgrößen hergenommen wurden:

Hauptzielgrößen:

- Gesamt-GS-Konzentration im Serum
- GS-Profil (5 unkonjugierte, 5 Glycin-konjugierte, 5 Taurin-konjugierte)

Nebenzielgrößen:

- Leberparameter (AST, ALT, Bilirubin)
- NT-pro BNP
- Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDVindex)
- Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF)
- Regurgitationsfraktion (RF) des Blutvolumens bei PI

### ***3.3 Patientenrekrutierung***

#### **3.3.1 Einschlusskriterien**

In die Studie wurden Patienten mit ToF und Korrekturoperation im Kindesalter, unabhängig von der Art der angewandten Operation, eingeschlossen. Es gab kein Mindest- oder Höchstalter. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein zeitliches Auseinanderliegen der GS-Messung, der Blutuntersuchung für ALT, AST, Bilirubin und NTproBNP sowie des cMRT von maximal einem Jahr, um eine gute Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen zu gewährleisten. Des Weiteren mussten alle Patienten eine Nüchternzeit von mindestens acht Stunden einhalten, welche mittels Nüchternblutzucker-Messungen kontrolliert wurde.

#### **3.3.2 Ausschlusskriterien**

Aus der Studie wurden Patienten, deren Untersuchungen über ein Jahr auseinanderlagen, ausgeschlossen. Ein zusätzliches Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer primären Leber- und/oder Gallenwegserkrankung.

## ***3.4 Beschreibung der Untersuchungsmethoden***

### **3.4.1 Cardiac MRT (cMRT)**

#### **3.4.1.1 Grundprinzip der Magnetresonanztomographie**

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie beruht auf Relaxationsphänomenen angeregter Protonen in einem starken Magnetfeld, wobei die Verteilung von Wasserstoffionen im Körper gemessen wird. Die Bildgebung ist im Wesentlichen abhängig von der Protonendichte, dem Blutfluss und den Diffusionsvorgängen des untersuchten Gewebes. Mit Hilfe dieser Methode können Schnittbilder des menschlichen Körpers ohne Verwendung von ionisierender Strahlung in einer beliebigen Raumebene erzeugt werden (33, 34).

Die beiden wichtigsten MRT-Techniken sind T1- und T2-gewichtete Bilder. In T1-Bildern wird Wasser dunkel und Fettgewebe hell dargestellt. T2-Bilder zeigen ein genau umgekehrtes Verhalten. Als Kontrastmittel wird bei MRT-Untersuchungen in der Regel das sehr nebenwirkungsarme Gadolinium verwendet (35).

Die klinische Diagnostik arbeitet mit Feldstärken zwischen 0,5 und 3 Tesla, wobei meistens Geräte mit 1,5 Tesla zur Anwendung kommen (33).

#### **3.4.1.2 Indikationen und Kontraindikationen**

Die cMRT kann zur Diagnostik unterschiedlichster Pathologien des Herzens angewandt werden: ischämische Herzerkrankungen, Entzündungen (Myokarditis, Perikarditis), Herzklappenerkrankungen, angeborene Herzerkrankungen und zur Darstellung von Raumforderungen. Darüber hinaus können Volumina des Herzens vermessen, funktionelle Parameter bestimmt und Wandbewegungsanalysen zur Beurteilungen der Auswurfraction bzw. von Dyskinesien durchgeführt werden (11).

Die Stärke des MRT in der Kinderkardiologie liegt darin, dass präzise anatomische Details von einfachen sowie auch komplexeren angeborenen Herzfehlern dreidimensional

dargestellt werden können. Ein weiterer großer Vorteil ist vor allem bei Kindern die Tatsache, dass bei dieser Untersuchungsmethode ohne ionisierende Strahlung gearbeitet wird. Der Hauptnachteil besteht darin, dass im Säuglings- und Kindesalter zur Durchführung der Untersuchung eine Sedierung mit Monitoring notwendig ist. In der Kinderkardiologie hat die cMRT vor allem zur Nachsorge von operierten Patienten einen großen Stellenwert. Bezüglich der Beurteilung von Operationsnarben und Lungengewebe ist sie der Echokardiographie deutlich überlegen (36).

Bei der Patientenaufklärung ist insbesondere auf das Vorliegen von eventuellen Kontraindikationen für eine cMRT zu achten. Absolute Kontraindikationen sind Herzschrittmacher und implantierte Defibrillatoren, Neurostimulatoren, Kochleaimplantate sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft im ersten Trimenon. Im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft muss mithilfe einer Risiko-/Nutzenabwägung entschieden werden. Weitere relative Kontraindikationen sind intrakranielle Aneurysmaclips, metallische Fremdkörper und anamnestische Hinweise auf eine Klaustrophobie (37).

### **3.4.1.3 Komplikationen**

Komplikationen treten im Allgemeinen sehr selten auf. In einer aktuellen Studie von Bernhardt et al. wurden bei 12% der Patienten leichte Komplikationen, die keiner Therapie bedurften, beobachtet. Dazu gehörten ein temporärer, asymptomatischer AV-Block (<1 Min), leichte Brustschmerzen und/oder Atemnot, Übelkeit und Erbrechen. Ein Patient in dieser Studie erlitt aufgrund einer Hyperventilation einen Grand-Mal-Anfall (38).

### **3.4.1.4 Durchführung**

An der klinischen Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums LKH Graz wird mit einem 1,5 Tesla cMRT (Firma Siemens Magnetom Symphony) gearbeitet. Die routinemäßige Kontrolluntersuchung bei ToF dauert zwischen 30 und 50 Minuten.

### **3.4.1.5 Bewegungskompensation**

Aufgrund der langen Messzeiten des cMRT sind zwei potentielle Störquellen, die zu Messungenauigkeiten führen können, zu berücksichtigen: die Herzbewegung und die Atemexkursionen (39).

Die Herzbewegung kann mittels EKG-Triggerung kontrolliert werden. Dazu wird die Herzaktion mittels modernen Vektor-EKGs von zwei senkrecht aufeinander stehenden EKG-Projektionen abgeleitet. Die Datenerfassung wird mit der R-Zacke synchronisiert und kann somit auf die Ruhephase des Herzens beschränkt werden, sodass Bewegungsartefakte vermieden werden können (39).

Zur Kontrolle der Atembewegungen wird die Atemposition im Verlauf der Messung monitorisiert und kann somit mit den Daten des cMRT synchronisiert werden. Die einfachste Methode ist die Verwendung eines Drucksensors, der mit einem elastischen Gürtel über der unteren Thoraxapertur fixiert wird (sog. Atemkissen). Über die durch die Atembewegungen entstehenden Thoraxexkursionen wird eine Druck-Zeit-Kurve abgeleitet, woraus die verschiedenen Atempositionen bestimmt werden können. Da sich diese Methode als eher unpräzise bewährt hat, kommt sie im klinischen Alltag nur noch selten zum Einsatz. Inzwischen haben sich moderne Navigationstechniken zum Monitoring der Atemposition bewährt (39).

### **3.4.1.6 Standardbildgebung**

Die diagnostische cMRT wird in mehreren standardisierten Schnittebenen durchgeführt, wobei sich die einzelnen Ebenen zum Teil an den Achsen des Herzens und zum Teil an jenen des Körpers orientieren. In diesem Kapitel werden die einzelnen Schritte der Untersuchung kurz beschrieben: (37)

- Darstellung extrakardialer Strukturen: Im ersten Schritt sollte zur späteren anatomischen Planung immer eine Übersichtsdarstellung des gesamten Thoraxraumes in axialer und koronarer Schnittebene erfolgen. Dadurch wird die Erkennung von pathologischen Auffälligkeiten der großen thorakalen Gefäße, des Mediastinums, der Lungen und der Thoraxwand ermöglicht.

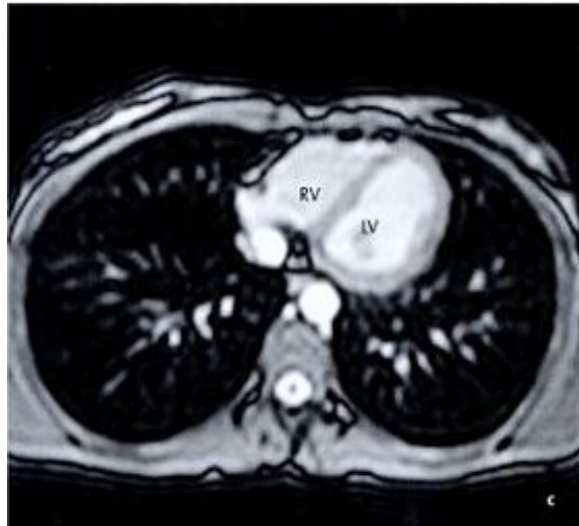
- Darstellung des Herzens orientiert an den Körperachsen: Diese Übersichtsscans werden als Single Shots in axialer, sagittaler und koronarer Schnittführung angefertigt.



**Abbildung 15:** Darstellung des Herzens in sagittaler Schnittführung (37)  
(Thelen M, Erbel R, Kreitner K, Barkhausen J. Bildgebende Kardiagnostik: Mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren)



**Abbildung 16:** Darstellung des Herzens in koronarer Schnittführung (37)  
(Thelen M, Erbel R, Kreitner K, Barkhausen J. Bildgebende Kardiagnostik: Mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren)



**Abbildung 17:** Darstellung des Herzens in axialer Schnittführung (37)

(Thelen M, Erbel R, Kreitner K, Barkhausen J. Bildgebende Kardiagnostik: Mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren)

- Doppelt angulierte Standardschnitte des Herzens: Diese Schnitte werden entlang der anatomischen Achsen des Herzens ausgerichtet und dienen dazu komplexere Strukturen möglichst genau darzustellen. Dazu gehören etwa verschiedene *Kurzachsenschnitte* („short axis view“) zur Darstellung des gesamten linken und rechten Ventrikels. Diese ist später als Grundlage für die Volumetrie des linken Ventrikels bestimmt.

Ein weiterer wichtiger Schnitt ist der sog. *Vierkammerblick* oder auch „horizontale lange Achse des linken Ventrikels“. Im Vierkammerblick können die beiden Ventrikel in ihrer gesamten Querausdehnung inklusive Mitral- und Trikuspidalklappe sowie die beiden Vorhöfe beurteilt werden.

Im *Zweikammerblick* oder „vertikale Langachse“ werden der linke Vorhof, die Mitralklappe und der linke Ventrikel erfasst.

Zuletzt wird ein Schnitt zur Darstellung des linksventrikulären Ein- und Ausflusstraktes durchgeführt. Darin werden der linke Vorhof, die Mitralklappe, der linke Ventrikel, die Aortenklappe und die Aorta ascendens dargestellt.

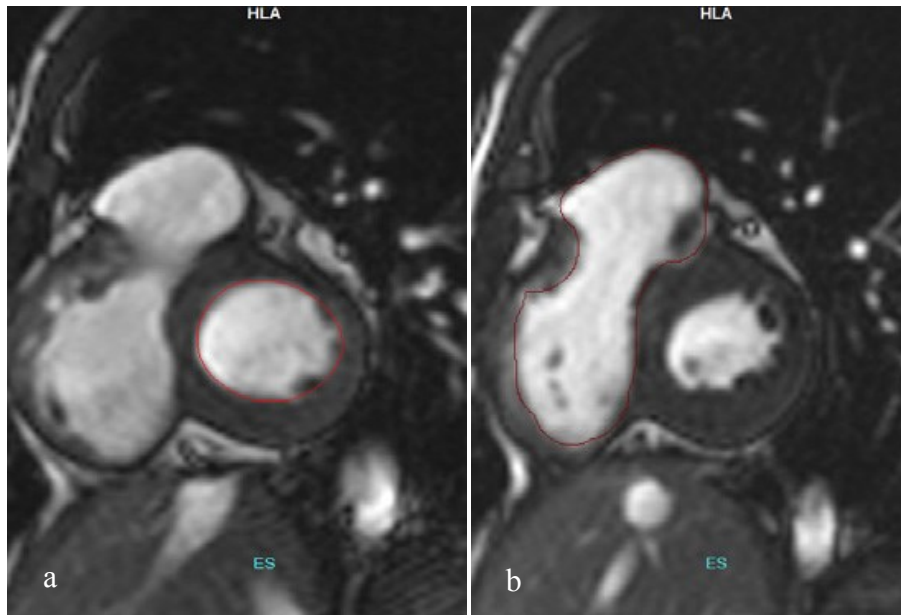
- Rechtsventrikuläre vertikale Längsachse: Dieser Zweikammerblick des rechten Herzens dient zur Beurteilung des rechten Vorhofes, der Trikuspidalklappe sowie des rechten Ventrikels und wird nur für spezielle klinische Fragestellungen (z.B. bei komplexen angeborenen Herzfehlern) durchgeführt.
- Darstellung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes: Diese Darstellung ermöglicht eine Quantifizierung des Pulmonalarterienflusses und die Errechnung der Öffnungsfläche der Pulmonalklappe.
- Spezielle Schnitte zur Beurteilung von Trikuspidal-, Mitral- und Aortenklappe: Zur Messung des Ein- bzw. Ausstroms über den Herzklappen sowie zur Quantifizierung der Klappenöffnungsflächen können spezielle Schnitte angefertigt werden.

### **3.4.1.7 Analyse der Herzfunktion**

Zur Beurteilung von hämodynamischen Auswirkungen sowie auch zur Erfassung von Verlauf und Prognose verschiedener angeborener Herzfehler können funktionelle Parameter aus der cMRT errechnet werden. Dazu gehören die ventrikulären Volumina, die Ejektionsfraktion, die Berechnung intrakardialer Shuntvolumina und die Regurgitationsfraktion (37). Auf die für diese Diplomarbeit wesentlichen Parameter wird in den folgenden Kapiteln kurz eingegangen.

#### **3.4.1.7.1 *Volumetrie***

Zur quantitativen Analyse der Funktion beider Ventrikel werden das endsystolische Volumen (ESV) sowie das enddiastolische Volumen (EDV) bestimmt. Dazu werden in beiden Ventrikeln die Grenzen zwischen Endokard und Blutraum in der Endsystole und der Enddiastole eingezeichnet (siehe Abbildung 18) (40).



**Abbildung 18:** Volumetrie des (a) linken Ventrikels und (b) rechten Ventrikels (40)

(Marterer R. Pulmonalinsuffizienz bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie unter körperlicher Belastung: Untersuchung mittels kardialer Magnetresonananz: Medizinische Universität Graz; 2010.)

Aus diesen Bestimmungen können folgende weitere Parameter errechnet werden:

- **Schlagvolumen (SV) als  $SV = EDV - ESV$ .**
- **Ejektionsfraktion (EF) mit  $EF = (EDV - ESV)/EDV$**
- **Herzzeitvolumen (HZV) mit  $HZV = SV \times Herzfrequenz$  (37)**

In Tabelle 2 werden aktuell gültige Normwerte der Volumina nach Geschlecht und normalisiert auf die Körperoberfläche (KOF) zusammengefasst.

Die Berechnung der KOF (zur besseren Vergleichbarkeit) erfolgt nach der Formel:

$$KOF [m^2] = \text{Körpergewicht [kg]} \times 0,425 \times \text{Körpergröße [cm]} \times 0,725 \times 0,007184. \quad (39)$$

**Tabelle 2:** Normwerte der MR-Volumetrie (39)

Parameter	Männer	Frauen
LV EDV (ml)	136 ± 30	96 ± 23
LV ESV (ml)	45 ± 14	32 ± 9
LV SV (ml)	92 ± 21	65 ± 16
LV EDV/KOF (ml/m <sup>2</sup> )	69 ± 11	61 ± 10
LV EF (%)	67 ± 5	67 ± 5
RV EDV (ml)	157 ± 35	106 ± 24
RV ESV (ml)	63 ± 20	40 ± 14
RV SV (ml)	95 ± 22	66 ± 16
RV EDV/KOF (ml/m <sup>2</sup> )	80 ± 13	67 ± 10
RV EF (%)	60 ± 7	63 ± 8
HMV (l/min)	5,8 ± 3,0	4,3 ± 0,9

(Vgl. Barkhausen J, Hombach V. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie)

#### 3.4.1.7.2 *Regurgitationsfraktion*

Wie bereits in Kapitel 2.2.7 erwähnt wurde, leiden etwa 94% der Fallot-Patienten nach transanulärer Patchplastik und 10% der Patienten mit Infundibulektomie oder Valvulotomie an einer PI, welche einen entscheidenden prognostischen Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung darstellt (1). Eine wichtige Methode zur Quantifizierung der PI ist die Messung des Rückwärtsflusses in den betreffenden Ventrikel über die insuffiziente Klappe (39).

Dafür können zwei wichtige Parameter in der cMRT berechnet werden: (41, 42)

- 1.) Das Regurgitationsvolumen ist jener Anteil des Schlagvolumens, der zwar in der Systole ausgeworfen wird, jedoch nicht effektiv in die Peripherie weitergepumpt wird.

$$\text{Regurgitationsvolumen} = SV_{\text{tot}} - SV_{\text{eff}}$$

$SV_{\text{tot}}$  = totales Schlagvolumen [ml]

$SV_{\text{eff}}$  = effektives Schlagvolumen [ml]

2.) Die Regurgitationsfraktion (RF) ist der Anteil des Volumens, der bei Klappenschluss in den rechten Ventrikel zurückfließt und mit der RVEF korreliert.

$$RF [\%] = (\text{Regurgitationsvolumen} \times 100) / SV_{tot}$$

Die Einteilung der Regurgitationfraktion erfolgt in vier Schweregrade: (42)

**Tabelle 3:** Einteilung der Regurgitationsfraktion

<b>Schweregrad I:</b>	<20%
<b>Schweregrad II:</b>	20 – 40%
<b>Schweregrad III:</b>	40 – 60%
<b>Schweregrad IV:</b>	>60%

Aus aktuellen Studien ist bekannt, dass ein Ersatz der Pulmonalklappe zu einer Abnahme der RF führt und somit das Risiko einer rechtsventrikulären Dilatation und damit verbundenen Arrhythmien deutlich reduzieren kann. Dennoch sind das optimale Timing sowie die anzuwendende Operationsmethode (offen oder katheter-interventionell) noch sehr umstritten (43, 44). Aktuelle Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie empfehlen einen Klappenersatz bei einer pulmonalen Regurgitationsfraktion von über 30% und dem zusätzlichen Vorliegen von mindestens einem der folgenden Befunde:

- Symptome (z.B. eingeschränkte körperliche Belastbarkeit) – objektivierbar mittels Spiroergometrie
- Symptomatische oder anhaltende atriale oder ventrikuläre Arrhythmien
- Mittelschwere oder schwere Dilatation des rechten Ventrikels (RVEDV > 150 ml/m<sup>2</sup> KOF)
- Mittelschwere oder schwere Dysfunktion des rechten Ventrikels (EF < 45%)
- Trikuspidalinsuffizienz bei vergrößertem rechtem Ventrikel

- QRS-Dauer >180ms oder eine Zunahme der QRS-Dauer im Verlauf (3,5 ms/Jahr)
- Zusätzliche Anomalien, die ebenfalls einer Operation bedürfen (z.B. RVOTO-Obstruktion, residueller VSD, schwere Aorteninsuffizienz)
- Frauen mit Kinderwunsch (die PI ist mit einem erhöhten Risiko für mütterliche Komplikationen assoziiert) (21)

### 3.4.2 GS-Messungen

Der GS-Messungen wurden von mit Mitarbeitern des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Aus der Blutabnahme der routinemäßigen Kontrolluntersuchung wurde EDTA-Plasma gewonnen und daraus die Gesamt-GS-Spiegel sowie deren Profil bestimmt. Das Profil besteht aus fünf unkonjugierten (=„freie“), fünf Taurin-konjugierten und fünf Glycin-konjugierten GS.

**Tabelle 4:** Unkonjugierte GS

<b>Unkonjugierte GS</b>		
<b>CL</b>	Cholsäure	Primäre GS
<b>CDC</b>	Chenodeoxycholsäure	
<b>DC</b>	Deoxycholsäure	Sekundäre GS
<b>LC</b>	Lithocholsäure	
<b>UDC</b>	Ursodeoxycholsäure	

**Tabelle 5:** Taurin-konjugierte GS

<b>Taurin-Konjugate</b>		
<b>TC</b>	Taurocholsäure	Primäre GS
<b>TCDC</b>	Taurochenodeoxycholsäure	
<b>TDC</b>	Taurodeoxycholsäure	Sekundäre GS
<b>TLC</b>	Taurolithocholsäure	
<b>TUDC</b>	Tauroursodeoxycholsäure	

**Tabelle 6:** Glycin-konjugierte GS

<b>Glycin-Konjugate</b>		
<b>GC</b>	Glykocholsäure	Primäre GS
<b>GCDC</b>	Glykochenodeoxycholsäure	
<b>GDC</b>	Glykodeoxycholsäure	Sekundäre GS
<b>GLC</b>	Glykolithocholsäure	
<b>GUDC</b>	Glykoursodeoxycholsäure	

### 3.4.2.1 Methoden zur Bestimmung der GS

Es existieren unterschiedlichste Methoden zur Messung der GS. Aufgrund der relativ geringen Konzentrationen im Serum und der Komplexität der chemischen Eigenschaften der GS stellt die Analyse jedoch nach wie vor eine große Herausforderung dar. Um das gesamte Spektrum der GS (sogenanntes „GS-Profil“) zu bestimmen, müssen jene GS, welche idente Massen aufweisen, vor der Detektion mittels Chromatographie aufgetrennt werden. Hierfür hat sich in der Geschichte der GS-Analytik die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High performance liquid chromatography, HPLC) als Mittel der Wahl durchgesetzt. Sie weist vor allem in Kombination mit Massenspektrometrie eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität auf (45).

#### 3.4.2.1.1 *Massenspektrometrie (MS)*

Die Massenspektrometrie dient der Analyse von Masse und Häufigkeit geladener Teilchen. Aus Atomen oder Molekülen werden durch bestimmte Ionisationsverfahren Ionen erzeugt, die dann nach ihrem Verhältnis Masse/Ladung aufgetrennt und aufgezeichnet werden. Somit kann unter anderem die Elementarzusammensetzung organischer Verbindungen (z.B. GS) genau ermittelt werden (46).

#### 3.4.2.1.2 *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*

Die HPLC ist eine spezielle analytische Methode zur Identifikation und Quantifizierung flüssiger Substanzen. Es wird ein Substanzgemisch, bestehend aus der zu untersuchenden Substanz und einem Laufmittel (sogenannte „mobile Phase“), hergestellt. Danach wird dieses Gemisch durch eine Trennsäule, gefüllt mit der sogenannten „stationären Phase“,

gepumpt. Je nachdem, wie stark die Wechselwirkung zwischen der zu untersuchenden Substanz und der stationären Phase ist, erscheinen die Bestandteile der Substanz zu unterschiedlichen Zeiten am Ende der Trennsäule, wo sie mittels Detektor nachgewiesen werden können. Zuletzt werden sie mit einem Schreiber als Peaks auf dem Chromatogramm sichtbar gemacht (45).

#### 3.4.2.1.3 *HLPC-MS/MS*:

Zur Analyse des GS-Spektrums werden die Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) mit der HPLC kombiniert. Die HPLC dient dabei der Auftrennung der Substanzen und die Massenspektrometrie wird zur Quantifizierung eingesetzt. Durch diese Methode erreicht man eine besonders hohe Sensitivität und Spezifität (45).

#### 3.4.2.2 **Normwerte der GS**

Die „Bestimmung von Normwerten der GS im Serum bei Kindern und Jugendlichen“ war das Thema einer anderen Diplomarbeit der Medizinischen Universität Graz. In dieser Arbeit von Barbara Stering wurden bei 196 infektfreien Kindern ohne Grundkrankheit die GS im Serum mittels HLPC-MS/MS bestimmt und daraus altersabhängige Referenzwerte erarbeitet. Im Laufe des ersten Lebensjahres von gesunden Neugeborenen zeigt sich ein langsamer und kontinuierlicher Anstieg der Gesamt-GS-Konzentration, wobei zwischen sechs und 24 Monaten die höchsten Werte erreicht werden. Danach sind die Werte rückläufig, und ab dem 11. Lebensjahr gibt es keine großen Änderungen mehr. In Tabelle 7 sind die Normwerte der Gesamt-GS (95% Konfidenzintervall) sowie die Mittelwerte in einzelnen Altersgruppen dargestellt (25, 47).

**Tabelle 7:** Altersabhängige Normwerte der Gesamt-GS (47)

<b>Alter</b>	<b>Normwerte [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>	<b>Mittelwert [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>
<b>0 – 5 Monate</b>	3,9 – 6,3	5,1
<b>6 – 24 Monate</b>	6,6 – 9,4	8,0
<b>3 – 5 Jahre</b>	4,3 – 6,4	5,4
<b>6 – 11 Jahre</b>	3,6 – 5,1	4,4
<b>&gt; 11 Jahre</b>	3,1 – 4,1	3,6

*(Stering B. Bestimmung von Normwerten der Gallensäuren im Serum bei Kindern und Jugendlichen:  
Medizinische Universität Graz; 2013.)*

### **3.5 Datenerhebung und -auswertung**

Die GS wurden von Mitarbeitern des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik ausgewertet und deren Ergebnisse in Excel-Tabellen eingetragen. Danach wurden die Tabellen mit klinischen Daten der Patienten (Alter, Geschlecht und Ergebnisse der Laboruntersuchungen) ergänzt. Später wurden diese Tabellen mit den Befunden der cMRT, welche aus dem Krankenhausinformationssystem „Medocs“ erhoben wurden, korreliert.

Alle Patienten wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Nur autorisierte Personen (z.B. Mitarbeiter des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik) hatten Zugriff auf diese Daten.

Anschließend wurden aus dem Kollektiv drei Gruppen, abhängig ihres mittels cMRT gemessenen RVEDVindex gebildet (siehe Kapitel 4.1).

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel. Es wurden gruppenvergleichend Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Minimum- und Maximumwerte berechnet und aus den jeweiligen Ergebnissen graphische Darstellungen

erstellt. Die Signifikanz wurde mittels Mann-Whitney U-Tests ermittelt. Die Standardabweichung inklusive des 95% - Konfidenzintervall wurde mit einer explorativen Datenanalyse mit Hilfe des Programmes "IBM SPSS Statistics 22" (USA) berechnet.

## **4 Ergebnisse – Resultate**

### ***4.1 Patientencharakterisierung***

Es konnten insgesamt 30 Patienten (18 Frauen und 12 Männer) zwischen 9 und 53 Jahren (m:  $24 \pm 8$  Jahre und w:  $25 \pm 10$  Jahre) in die Studie eingeschlossen werden. Das Geschlechtsverhältnis zeigte sich mit einer geringen Tendenz zum weiblichen Geschlecht relativ ausgeglichen.

27 Patienten hatten als Grunderkrankung eine ToF. Ein Patient hatte eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und zwei Patienten einen double outlet right ventricle (DORV) mit Pulmonalstenose, welche beide der Hämodynamik einer ToF sehr ähnlich sind.

Alle 30 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Korrekturoperation, wobei bei 22 Patienten eine primäre Korrektur durchgeführt wurde und bei acht Patienten vor der Korrekturoperation eine palliative Operation durchgeführt wurde. Die Palliativ-Operation wurde entweder mittels Blalock-Taussig Shunt, mittels modifizierter Blalock-Taussig Anastomose oder bei einer Patienten mittels Ballonvalvulotomie durchgeführt. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Geburt und Korrekturoperation betrug 22 Monate (zwischen dem 4. Lebensmonat und dem 9. Lebensjahr). Bei 13 Patienten (43%) mussten nach der Korrekturoperation eine oder mehrere Folgeoperationen durchgeführt werden. Diese umfassten Eingriffe zur Beseitigung eines Rest-VSDs, Implantationen von künstlichen Pulmonalklappen (biologisch oder mechanisch) sowie bei drei Patienten die Implantation eines Herzschrittmachers. Die Messung der GS-Spiegel bzw. die MRT-Untersuchung erfolgte durchschnittlich 22 (9 – 48) Jahre nach der Korrekturoperation.

#### **4.1.1 Gruppeneinteilung**

Die Patienten wurden abhängig ihres RVEDVindex in drei Gruppen unterteilt. In Gruppe 1 wurden jene Patienten mit der geringsten Rechtsherzbelastung (RVEDVindex  $<100$  ml/m<sup>2</sup> KOF) eingeordnet, in Gruppe 2 Patienten mit einer mäßigen Rechtsherzbelastung (RVEDVindex 100-150 ml/m<sup>2</sup> KOF) und der Gruppe 3 wurden jene Patienten mit der

größten Rechtsherzbelastung (RVEDVindex >150 ml/m<sup>2</sup> KOF) und somit der schlechtesten rechtsventrikulären Funktion zugeordnet.

Die Gruppe 1 beinhaltet 6 Patienten zwischen 18 und 36 Jahren (Durchschnittsalter: 32 Jahre). Die Gruppe 2 umfasst 18 Patienten zwischen 9 und 37 Jahren (Durchschnittsalter: 22 Jahre). In Gruppe 3 konnten 6 Patienten zwischen 11 und 53 Jahren (Durchschnittsalter: 24 Jahre) eingeordnet werden.

In den beiden ersten Gruppen überwiegt das weibliche Geschlecht. In Gruppe 3 ist das Geschlechtsverhältnis mit 3:3 ausgeglichen. Die Geschlechtsverteilung hatte keine Auswirkungen auf die Auswertung der Ergebnisse.

**Tabelle 8:** Patientencharakterisierung

	<u>Gruppe 1</u> RVEDVindex <100 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 2</u> RVEDVindex 100-150 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 3</u> RVEDVindex >150 ml/m <sup>2</sup>
<b>Anzahl (ges. = 30)</b>	6	18	6
<b>Geschlecht (w/m)</b>	4 / 2	11 / 7	3 / 3
<b>Durchschnittsalter (in Jahren)</b>	32 (18 – 36)	22 (9 – 37)	24 (11 – 53)

## 4.2 Laborergebnisse

Im ersten Schritt der Datenanalyse wurden in den einzelnen Gruppen die Ergebnisse der Laboruntersuchungen ausgewertet. Dazu gehörten die Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST), Gesamt-Bilirubin (Gesamtmenge an direktem und indirektem Bilirubin) sowie der Herzinsuffizienzparameter NT-proBNP.

Tabelle 9 zeigt die Normwerte des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz.

**Tabelle 9:** Normwerte der gemessenen Laborparameter

<b>ALT (U/l)</b>	M	-45
	W	-35
<b>AST (U/l)</b>	Bis 16 Jahre:	-43
	Darüber M	-35
	Darüber W	-30
<b>Bilirubin, gesamt (mg/dl)</b>	0,10 – 1,20	
<b>NT-pro BNP (pg/ml)</b>	W	-100
	M	-150

Anhand der Leberwerte können Rückschlüsse auf die Funktion und mögliche Pathologien der Leber (Fibrose, Zirrhose) gezogen werden. ALT und AST gelten als Zeichen einer direkten Leberzellschädigung. Durch erhöhte Werte von Bilirubin wird eine intra- oder extrahepatische Cholestase angezeigt. Das NT-pro BNP ist ein kardialer Marker und gibt Hinweise auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz.

**Tabelle 10:** Auswertung der Laboreergebnisse

	<u>Gruppe 1</u> RVEDVindex <100 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 2</u> RVEDVindex 100-150 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 3</u> RVEDVindex >150 ml/m <sup>2</sup>
<b>ALT (U/l)</b>	23 ± 23	23 ± 10	32 ± 19
<b>AST (U/l)</b>	24 ± 6	25 ± 7	31 ± 11
<b>Bilirubin gesamt (mg/dl)</b>	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3

Tabelle 10 zeigt gruppenvergleichend die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Laborparameter.

ALT lag bei einem Großteil der Patienten im Normbereich oder nur leicht über der Norm. Lediglich ein Patient aus jeder Gruppe zeigte einen Anstieg von mehr als 20% über die Norm. Ein ähnliches Bild zeigte die Auswertung des Laborparameters AST. Bei den meisten Patienten lag der Wert in der Norm. Dieselben drei Patienten und eine zusätzliche Patientin aus Gruppe 3 zeigten einen Anstieg von mehr als 20% über die Norm. Wie in

Tabelle 10 gut zu erkennen ist, ergibt sich somit mit zunehmender Rechtsherzbelastung ein geringer Anstieg von ALT und AST, jedoch liegen die Mittelwerte der beiden Leberenzyme in allen drei Gruppen noch im Normbereich.

Das Gesamt-Bilirubin lag bei allen Patienten im Normbereich, und somit zeigt auch die Berechnung der Mittelwerte keine Veränderungen dieses Parameters.

NT-pro BNP war bei etwa einem Drittel der Patienten erhöht. Bei zwei Patienten (beide aus Gruppe 2) wurde NT-pro BNP leider nicht mitbestimmt. Nur fünf Patienten hatten ein NT-pro BNP unter 50 pg/ml. Bei sieben Patienten wurde ein Wert über 200 pg/ml gemessen. Der höchste Wert fand sich mit 943 pg/ml bei einem Patienten aus Gruppe 3. Wie man in Tabelle 10 sehr gut erkennen kann, liegt der Mittelwert von NT-pro BNP in allen Gruppen im oberen Normbereich oder sogar über der Norm. Der Mittelwert von Gruppe 3 ist verglichen mit dem von Gruppe 1 um das etwa 1,6fache erhöht. Zu beachten ist jedoch, dass die Streuung sehr groß ist.

### 4.3 MRT Ergebnisse

Im cMRT wurden bei allen Patienten zusätzlich zum RVEDVindex auch die RVEF sowie die Regurgitationsfraktion (RF) über der Pulmonalklappe bestimmt.

Zur besseren Übersicht werden in Tabelle 11 nochmals die Normwerte der relevanten MRT-Parameter zusammengefasst (siehe auch Kapitel 3.4.1.7).

**Tabelle 11:** Normwerte der im cMRT gemessenen Parameter

<b>RVEDVindex</b>	M: $80 \pm 13$ W: $67 \pm 10$
<b>RVEF (%)</b>	M: $60 \pm 7$ W: $63 \pm 8$
<b>RF (%)</b>	Grad I: <20% Grad II: 20-40 % Grad III: 40-60 % Grad IV: >60%

Anhand der oben genannten Parameter können weitere Rückschlüsse auf die Funktion des rechten Ventrikels gezogen werden. Die RVEF gilt als Maß für die Auswurfleistung des rechten Ventrikels – je geringer die RVEF, desto weniger Blut kann in den Lungenkreislauf ausgeworfen werden und desto schlechter ist die rechtsventrikuläre Funktion. Die RF zeigt den Rückwärtsfluss in den rechten Ventrikel über die insuffiziente Pulmonalklappe und korreliert somit mit dem Schweregrad der PI. Eine genauere Beschreibung der beiden Parameter ist in Kapitel 3.4.1.7 nachzulesen.

**Tabelle 12:** Auswertung der MRT-Ergebnisse

	<u>Gruppe 1</u> RVEDVindex <100 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 2</u> RVEDVindex 100-150 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 3</u> RVEDVindex >150 ml/m <sup>2</sup>
<b>RVEF (%)</b>	48 ± 6	48 ± 6	42 ± 5
<b>Regurgitations- fraktion (%)</b>	12 ± 1	28 ± 16	43 ± 3

Die RVEF zeigte sich bei 28 von 30 Patienten erniedrigt, wobei die meisten Patienten Werte zwischen 40 und 50% aufwiesen. Die niedrigste RVEF hatte mit 37,46% ein Patient aus Gruppe 3. Die beiden Patienten mit einer normalen RVEF (60,38% und 60,58%) stammten aus Gruppe 2. Wie man der Tabelle 12 entnehmen kann, liegen die Mittelwerte in allen drei Gruppen unter der Norm, wobei sich hier in den beiden ersten Gruppen durchschnittlich kein Unterschied zeigt. In Gruppe 3 jedoch erkennt man verglichen mit den ersten beiden Gruppen eine leichte Abnahme der RVEF. Dies weist darauf hin, dass die Auswurfleistung des rechten Ventrikels in Gruppe 3 durchschnittlich schlechter ist als in Gruppe 1 und in Gruppe 2.

Von Bedeutung war die Auswertung der Regurgitationsfraktion über der Pulmonalklappe. In Gruppe 1 konnten bei zwei von sechs Patienten keine aktuellen Werte erfasst werden, daher bezog sich die Auswertung der Mittelwerte lediglich auf vier Patienten. Ausschließlich eine Person dieser Gruppe hatte eine erhöhte Regurgitationsfraktion von 42% (=mittelgradige PI/Grad III). Ebenso in Gruppe 2 gab es bei drei Patienten keine

aktuellen Werte. Von den restlichen 15 Patienten hatten zwei Drittel eine mittelgradige PI (fünf Patienten Grad II und fünf Patienten Grad III). In Gruppe 3 zeigten alle sechs Patienten eine PI. Zwei Patienten hatten eine PI Grad II und vier Patienten eine PI Grad III. Insgesamt hatte keiner der Patienten eine PI von >60% (=Grad IV). Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen (Tabelle 12), so zeigt sich in Gruppe 1 eine erstgradige, in Gruppe 2 eine zweitgradige und in Gruppe 3 eine drittgradige PI.

#### 4.4 Gesamt-GS-Spiegel

Das Hauptaugenmerk richtete sich auf die Auswertung der Gesamt-GS im Serum in den einzelnen Gruppen. Hierfür wurden ebenso die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet und anschließend die Ergebnisse gruppenvergleichend in Tabelle 13 dargestellt. Für 27 von 30 Patienten galten 3,1 – 4,1 µmol/l als altersabhängiger Referenzwert. Für zwei Patienten aus Gruppe 2 und einen Patienten aus Gruppe 3 wurden aufgrund ihres Alters ( $\leq 11$  Jahre) 3,6 – 5,1 µmol/l als Referenzwert herangezogen. Die übrigen altersabhängigen Normwerte sind in Kapitel 3.4.2.2 nachzulesen.

**Tabelle 13:** Auswertung der Gesamt-GS

	<u>Gruppe 1</u> RVEDVindex <100 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 2</u> RVEDVindex 100-150 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 3</u> RVEDVindex >150 ml/m <sup>2</sup>
<b>Gesamt-GS</b>	2,3 ± 0,8	4,1 ± 2,4	6,0 ± 2,6

In Gruppe 1 lagen die Gesamt-GS zwischen 1,1 und 3,1 µmol/l (Mittelwert: 2,3 µmol/l). In dieser Gruppe hatte kein Patient erhöhte GS-Werte im Serum. In Gruppe 2 fand man GS-Werte zwischen 1,4 und 9,2 µmol/l (Mittelwert: 4,1). Bei acht Patienten waren sie erniedrigt, bei sieben Patienten erhöht und bei nur drei Patienten lagen sie im Normbereich. In Gruppe 3 lagen die GS zwischen 2,9 und 8,7 µmol/l (Mittelwert: 6,0 µmol/l). Die Hälfte der Patienten aus dieser Gruppe hatte erhöhte GS. Der insgesamt höchste Wert zeigte sich mit 9,2 µmol/l bei einem Patienten aus Gruppe 2.

Betrachtet man Tabelle 13, so erkennt man mit zunehmender rechtsventrikulärer Belastung einen deutlichen Anstieg der Gesamt-GS-Spiegel im Serum. In Gruppe 1 sind die GS durchschnittlich erniedrigt, in Gruppe 2 liegen sie durchschnittlich im Normbereich und in Gruppe 3 zeigen sie sich durchschnittlich erhöht. Gruppe 2 weist im Vergleich zur Gruppe 1 einen 1,8fach erhöhten Mittelwert auf. Vergleicht man Gruppe 3 mit Gruppe 1, ergibt sich ein 2,6facher Anstieg des Mittelwerts.

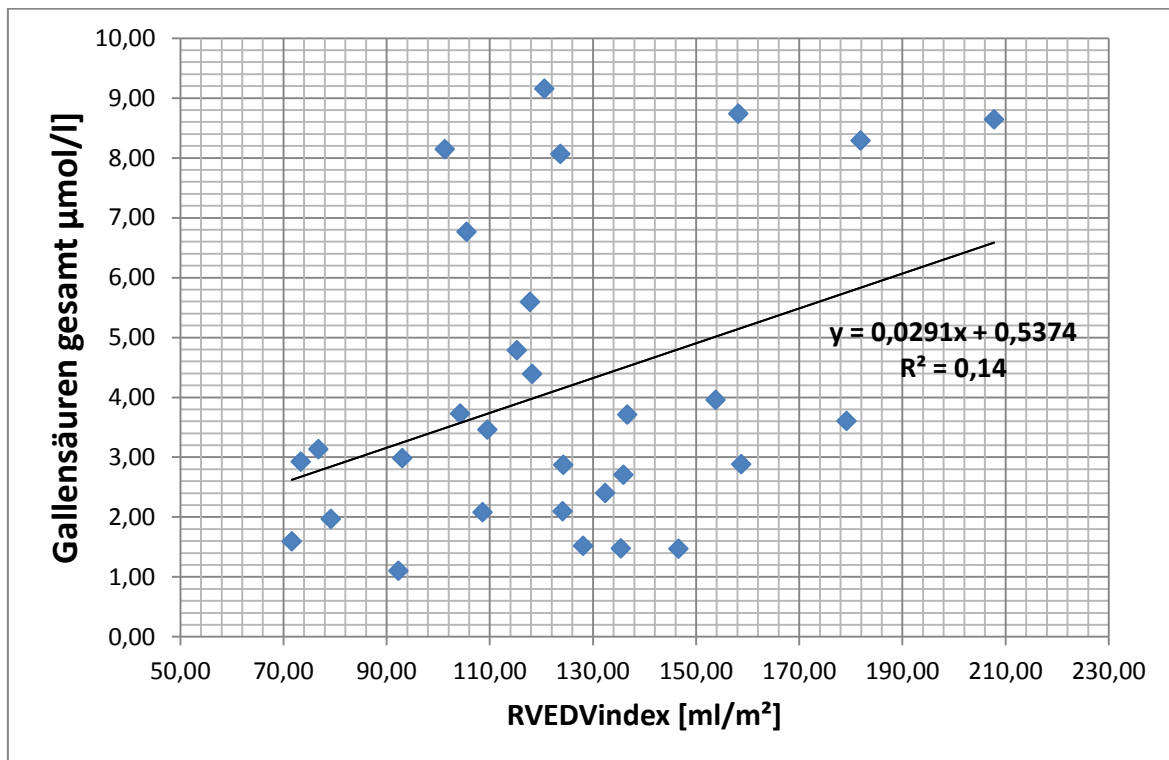


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Gesamt-GS-Spiegel abhängig vom RVEDVindex

Abbildung 15 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen den Gesamt-GS-Spiegeln und dem RVEDVindex. Graphisch ist eindeutig erkennbar, dass mit zunehmender Rechtsherzbelastung die GS im Serum ansteigen.

#### 4.5 GS-Profil

In den einzelnen Gruppen wurde die Zusammensetzung der GS bestehend aus fünf unkonjugierten, fünf Glycin-konjugierten und fünf Taurin-konjugierten GS ausgewertet. Es wurden Mittelwerte berechnet und diese mit Normwerten der entsprechenden Altersgruppe aus der Arbeit von B.Stering verglichen (47).

### 4.5.1 Unkonjugierte GS

Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die Veränderungen der freien GS in den einzelnen Gruppen. Betrachtet man die Veränderungen in Gruppe 1, so fällt vor allem eine Erhöhung der sekundären GS LC und UDC auf. UDC präsentiert sich nur leicht erhöht und bei LC findet sich sogar ein 3,6facher Anstieg. Des Weiteren liegt die primäre GS CDC leicht unter der Norm. In Gruppe 2 findet man ebenso einen Anstieg von LC, jedoch ist diese hier nur um das 2,6fache erhöht. Die primären GS CL und CDC präsentieren sich erniedrigt. In Gruppe 3 liegen alle unkonjugierten GS im Normbereich.

**Tabelle 14:** Auswertung der unkonjugierten GS

	<u>Gruppe 1</u> RVEDVindex <100 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 2</u> RVEDVindex 100-150 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 3</u> RVEDVindex >150 ml/m <sup>2</sup>
<b>CL</b> 0,10 – 0,21	0,13	0,07 ↓	0,17
<b>CDC</b> 0,24 – 0,36	0,22 ↓	0,19 ↓	0,26
<b>DC</b> 0,22 – 0,30	0,22	0,28	0,28
<b>LC</b> 0,02 – 0,03	0,11 ↑↑	0,08 ↑	0,02
<b>UDC</b> 0,05 – 0,10	0,13 ↑	0,07	0,07

Zusammenfassend zeigen sich die Veränderungen der unkonjugierten GS vor allem in Gruppe 1 durch eine Zunahme der sekundären GS und in Gruppe 2 durch eine Abnahme der primären GS.

## 4.5.2 Taurin-konjugierte GS

In Tabelle 15 sind die Mittelwerte der Taurin-konjugierten GS gruppenvergleichend dargestellt. In Gruppe 1 ist sofort zu erkennen, dass die Änderungen der Taurin-Konjugate sich vor durch eine deutliche Erniedrigung der sekundären GS TDC, TLC und TUDC präsentieren. Die primären GS TC und TCDC liegen zwar im Normbereich, jedoch auch eher an der unteren Grenze. Gruppe 2 hingegen zeigt eine Erhöhung der primären GS TC und TCDC sowie der sekundären GS TDC. TUDC ist ebenso erniedrigt. In Gruppe 3 sieht man kaum Veränderungen der Taurin-Konjugate. Die primäre GS TC ist dezent erhöht und die sekundäre GS TUDC ist wie in den anderen Gruppen ebenso erniedrigt.

**Tabelle 15:** Auswertung der Taurin-konjugierten GS

	<u>Gruppe 1</u> RVEDVindex <100 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 2</u> RVEDVindex 100-150 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 3</u> RVEDVindex >150 ml/m <sup>2</sup>
<b>TC</b> 0,01 – 0,10	0,02	0,16 ↑	0,11 ↑
<b>TCDC</b> 0,01 – 0,34	0,08	0,37 ↑	0,23
<b>TDC</b> 0,03 – 0,08	0,02 ↓	0,11 ↑	0,07
<b>TLC</b> 0,02 – 0,06	0,000 ↓	0,02	0,02
<b>TUDC</b> 0,02 – 0,05	0,004 ↓↓	0,01 ↓	0,004 ↓↓

Zusammenfassend präsentieren sich die Veränderungen der Taurin-Konjugation am deutlichsten in Gruppe 1 durch eine Abnahme und in Gruppe 2 durch eine Zunahme. Auffallend ist auch, dass die TUDC in allen drei Gruppen deutlich erniedrigt ist.

### 4.5.3 Glycin-konjugierte GS

Die Glycin-konjugierten GS machen den größten Anteil der GS im Serum aus. Die Mittelwerte sowie deren Veränderungen werden in Tabelle 16 gruppenvergleichend dargestellt. In Gruppe 1 sieht man eine allgemeine Abnahme der Glycin-Konjugate. Lediglich die GCD liegt im Normbereich. In Gruppe 2 zeigen sich nur dezente Veränderungen der Glycin-Konjugate. Die primäre GS GCDC ist leicht erhöht und bei der sekundären GS GLC kommt es hingegen zu einer Abnahme. Besonders auffallend sind hier die Veränderungen in Gruppe 3. Diese Gruppe präsentiert sich mit einer allgemeinen Zunahme der Glycin-Konjugate, wobei die Veränderungen der GCDC besonders stark ausgeprägt sind. Auch die GC, die GLC und die GUDC zeigen eine Zunahme. Nur die GLC liegt in Gruppe 3 unter der Norm.

**Tabelle 16:** Auswertung der Glycin-konjugierten GS

	<u>Gruppe 1</u> RVEDVindex <100 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 2</u> RVEDVindex 100-150 ml/m <sup>2</sup>	<u>Gruppe 3</u> RVEDVindex >150 ml/m <sup>2</sup>
<b>GC</b> 0,42 – 0,67	0,18 ↓↓	0,56	0,96 ↑↑
<b>GCDC</b> 0,99 – 1,46	0,69 ↓↓	1,52 ↑	2,42 ↑↑
<b>GDC</b> 0,26 – 0,38	0,31	0,39 (↑)	0,51 ↑
<b>GLC</b> 0,07 – 0,11	0,004 ↓↓	0,04 ↓	0,05 ↓
<b>GUDC</b> 0,19 – 0,31	0,18 (↓)	0,27	0,36 ↑

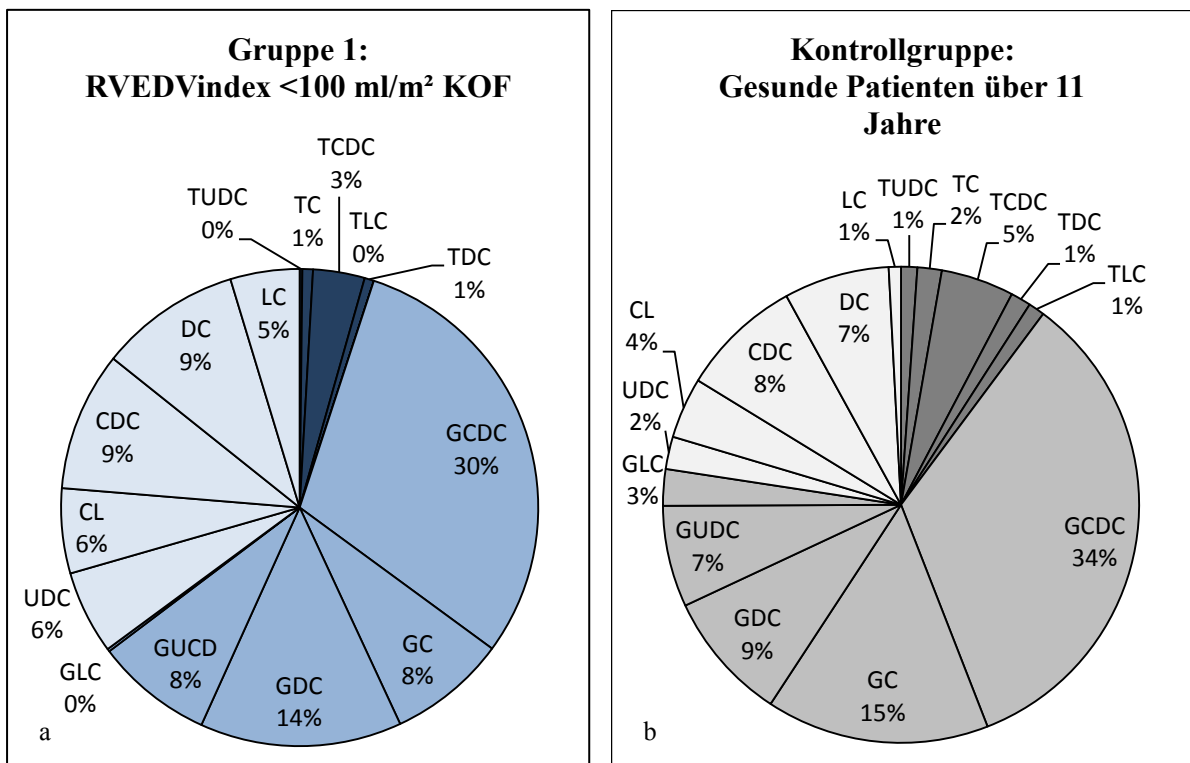
Zusammengefasst sieht man die Veränderungen der Glycin Konjugate am ausgeprägtesten in Gruppe 3. Gruppe 1 zeigt eine leichte Abnahme und Gruppe 2 präsentiert sich unverändert.

## 4.6 Graphische Darstellung der GS-Zusammensetzung

Die Zusammensetzung der GS in den einzelnen Gruppen wurde nach der Berechnung der Mittelwerte in Tortendiagrammen prozentuell dargestellt und mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten über 11 Jahren verglichen. Das Kreisdiagramm der Kontrollgruppe stammt aus der Diplomarbeit von B. Stering (47).

### 4.6.1 Gruppe 1 vs. Kontrollgruppe

Abbildung 20 veranschaulicht die freien sowie die mit Glycin- und Taurin-konjugierten GS als Form eines Tortendiagramms in Gruppe 1 (Abb. 20a) verglichen zur oben erwähnten Kontrollgruppe (Abb. 20b).

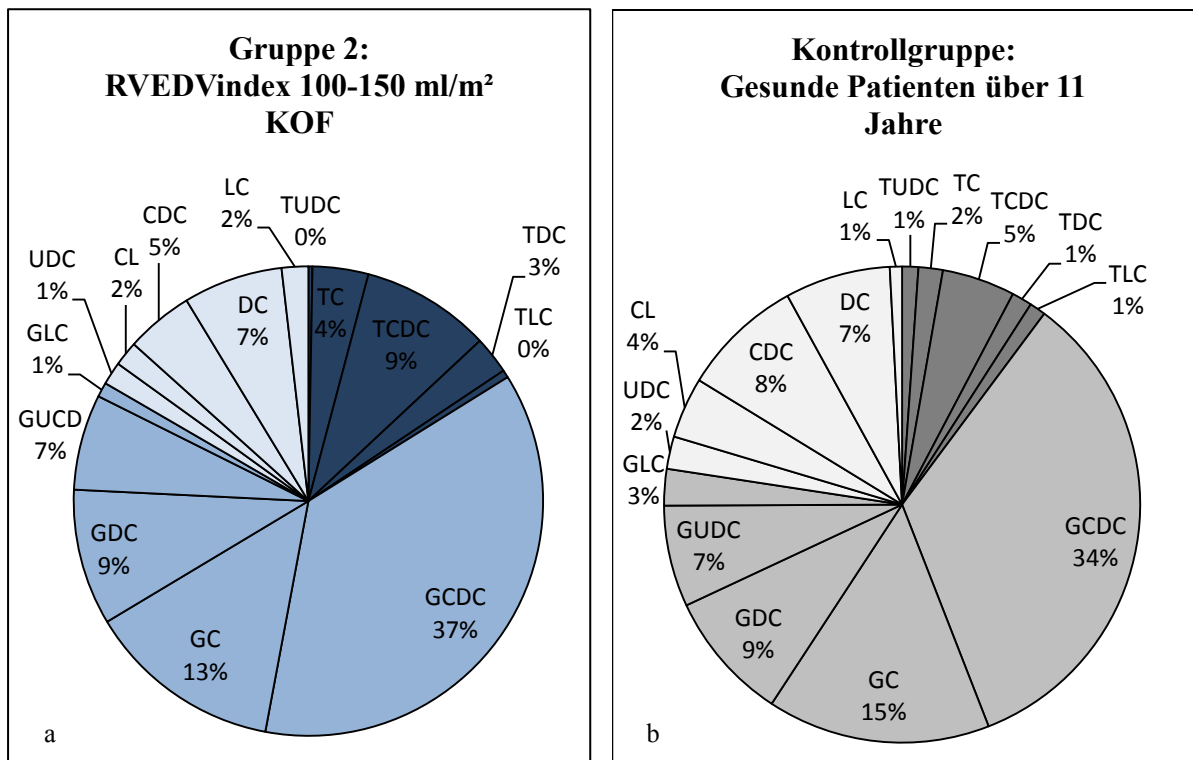


**Abbildung 20:** Prozentuelle Darstellung der GS-Verteilung in (a) Gruppe 1 und (b) einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten

Vergleicht man die GS-Zusammensetzung der Gruppe 1 mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten, so fällt bereits auf den ersten Blick eine Veränderung auf. Insgesamt kommt es zu einer Zunahme der unkonjugierten GS bei gleichzeitiger Abnahme der Taurin- und Glycin-Konjugate. Die unkonjugierten GS steigen von 22% (Kontrollgruppe) auf 35% (Gruppe 1) an. Bei den Taurin-Konjugaten besteht eine Abnahme von 10% (Kontrollgruppe) auf 5% (Gruppe 1) und bei den Glycin-Konjugaten von 68% (Kontrollgruppe) auf 60% (Gruppe 1).

#### 4.6.2 Gruppe 2 vs. Kontrollgruppe

Abbildung 21 zeigt das GS-Profil in Gruppe 2 (Abb. 21a) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 21b).

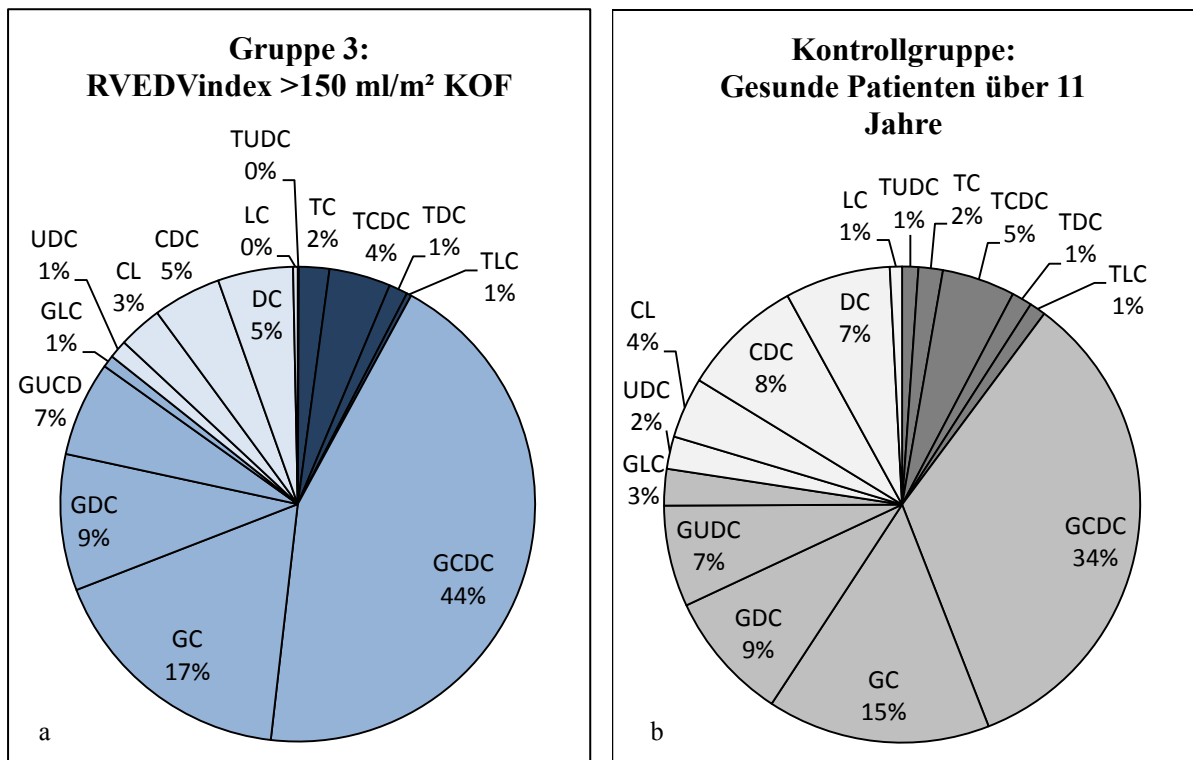


**Abbildung 21:** Prozentuelle Darstellung der GS-Verteilung in (a) Gruppe 2 und (b) einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten

Der graphische Vergleich von Gruppe 2 zur gesunden altersspezifischen Vergleichspopulation bietet ein völlig anderes Bild. Man sieht vor allem eine Zunahme der Taurin-konjugierten GS (von 10% in der Kontrollgruppe auf 16% in Gruppe 2) und eine geringe Abnahme der freien GS (von 22% in der Kontrollgruppe auf 17% in Gruppe 2). Die Glycin-konjugierten GS bleiben insgesamt unverändert. Es kommt jedoch zu geringen Verschiebungen der einzelnen Glycin-Konjugate (Zunahme von GCDC und Abnahme GC).

### 4.6.3 Gruppe 3 vs. Kontrollgruppe

In Abbildung 22 wird die Zusammensetzung der GS in Gruppe 3 (Abb. 22a) verglichen zur Kontrollgruppe (Abb. 22b) graphisch dargestellt.

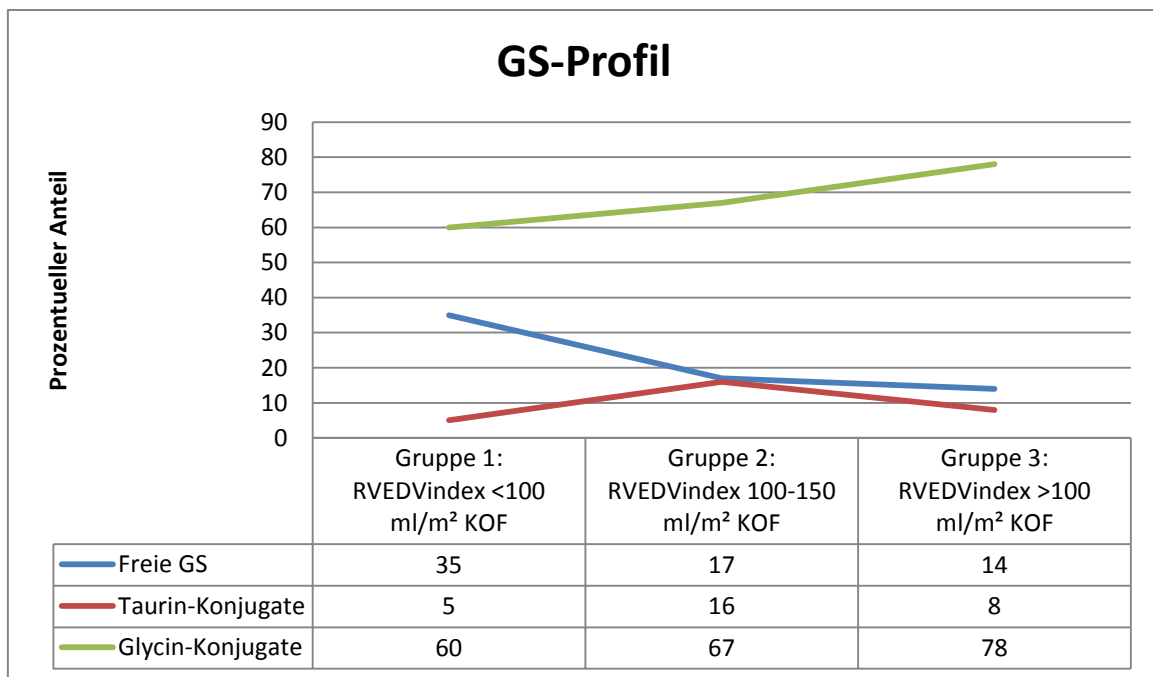


**Abbildung 22:** Prozentuelle Darstellung der GS-Verteilung in (a) Gruppe 3 und (b) einer Kontrollgruppe aus gesunden Patienten

Jene Gruppe mit der größten rechtsventrikulären Belastung präsentiert wieder ein anderes Bild der GS-Zusammensetzung. Betrachtet man Abbildung 22, sticht auf den ersten Blick vor allem eine Erhöhung der Glycin-konjugierten GS ins Auge. Es kommt zu einem Anstieg von 68% in der Kontrollgruppe auf 78% in Gruppe 3. Ausschlaggebend für diese Zunahme ist vor allem das primäre Glycin-Konjugat GCDC. Bei den freien GS kommt es zu einer Minderung (von 22% in der Konrollgruppe auf 14% in Gruppe 3) und die Taurin-Konjugate bleiben praktisch unverändert.

#### 4.6.4 Schematische Darstellung der GS-Zusammensetzung

Abbildung 23 zeigt eine schematische Darstellung der Veränderungen der GS-Zusammensetzung mit zunehmendem RVEDVindex.



**Abbildung 23:** Schematische Darstellung des GS-Profiles abhängig vom RVEDVindex

Zu erkennen ist, dass in allen drei Gruppen die Glycin-Konjugate (grün) stets den größten Anteil an GS darstellen. Dies entspricht auch dem Vergleichskollektiv aus gesunden Patienten (Glycin-Konjugate: 68%). Außerdem sieht man mit zunehmendem RVEDVindex, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, einen Anstieg der Glycin-Konjugate im Serum.

Die freien GS (blau) stellen in allen Gruppen den zweitgrößten Anteil dar. Auch dieses Bild stimmt mit dem der gesunden Kontrollgruppe überein (freie GS: 22%). Mit einem Anstieg des RVEDVindex zeigt sich jedoch eine Abnahme der freien GS im Serum.

Der geringste Anteil an GS wird durch Taurin-Konjugate (rot) gebildet. Diese Tatsache zeigt sich in allen drei Gruppen sowie auch in unserer Kontrollgruppe (Taurin-Konjugate: 10%). Auffallend ist allerdings, dass die Taurin-Konjugate in den ersten beiden Gruppen zunehmen und in der letzten Gruppe wieder einen deutlichen Abfall aufweisen.

## 5 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, die Einflüsse der Rechtsherzbelastung auf den GS-Stoffwechsel bei Patienten mit operativ korrigierter ToF zu untersuchen.

Veränderungen des Lebermetabolismus bis hin zur Leberfibrose und -zirrhose stellen eine stetig wachsende Herausforderung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern dar. In der Literatur gibt es einige dokumentierte Fälle über das Auftreten von hepatischen Komplikationen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, wobei sich diese Fälle vor allem auf Patienten nach unterzogener Fontan-Operation beziehen. Die Fontan-Operation ist der letzte Schritt einer palliativen Operationsmethode, die bei Kindern mit univentrikulären Herzfehlern angewandt wird. Als Grund dieser Veränderungen an der Leber bei Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen wird ein länger bestehender venöser Rückstau sowie ein verminderter Auswurf des Herzens angenommen (2, 3).

Über Veränderungen der Leberfunktion bei Patienten mit ToF gibt es bisher kaum Literatur. Man weiß jedoch, dass viele Patienten Jahre nach ihrer Operation eine Pulmonalklappeninsuffizienz mit nachfolgender Dilatation des rechten Ventrikels und Rückstau des Blutes in die Leber entwickeln können (1). Einleitend wurde bereits ein Fall über einen Patienten mit operativ korrigierter ToF und einem hepatozellulären Karzinom erwähnt. Dieser Fallbericht von McCabe et al. aus 2012 beschreibt einen 45-jährigen Patienten, bei dem in einer abdominalen Ultraschalluntersuchung heterogene knotige Leberveränderungen festgestellt wurden. Histologisch wurden diese Veränderungen als „cardiac sclerosis“ mit nahezu vollständiger Zirrhose als Folge der angeborenen Herzerkrankung beschrieben. Nach einer Leberteilektomie wurde das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms bestätigt (3).

Zur Beurteilung der Leberfunktion und dem Screening von morphologischen Leberveränderungen (Leberfibrose, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom) bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern gibt es bisher keine Leitlinien. Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden die GS als möglicher sensitiver Serummarker der frühen Leberschädigung nach operativ korrigierter ToF untersucht.

Um eine Korrelation zwischen Herz- und Leberfunktion herstellen zu können, wurde das Patientenkollektiv abhängig ihres mittels cMRT gemessenen RVEDVindex in drei Gruppen unterteilt. In den einzelnen Gruppen wurden Ergebnisse der cMRT-Untersuchung sowie Laborergebnisse (ALT, AST, Bilirubin, NT-pro BNP, GS-gesamt) miteinander verglichen. Anschließend wurde gruppenvergleichend das GS-Profil, bestehend aus fünf unkonjugierten, fünf Taurin-konjugierten und fünf Glycin-konjugierten GS analysiert.

Die Auswertung der Gesamt-GS bei 30 Patienten mit ToF zeigte einen eindeutigen Trend: Mit zunehmender rechtsventrikulärer Belastung (Anstieg des RVEDVindex) kam es zu einem Anstieg der GS-Konzentrationen im Serum. Die Gesamt-GS zeigten sich in Gruppe 1 durchschnittlich erniedrigt, in Gruppe 2 im Normbereich und in Gruppe 3 erhöht. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass konventionelle Leberparameter (ALT, AST, Bilirubin), die bei Patienten mit operierter ToF im Rahmen der Verlaufskontrollen bestimmt werden, keine Veränderungen aufweisen. ALT, AST und Bilirubin lagen in allen drei Gruppen durchschnittlich im Normbereich.

Aus diesen Ergebnissen konnten wir schließen, dass bei steigender rechtsventrikulärer Volumsbelastung die GS im Serum frühzeitiger als die konventionellen Leberparameter ansteigen. Somit könnten sie gut als früher Parameter für Leberfunktionsstörungen bei operativ korrigierten Fallot-Patienten mit chronischer Leberstauung dienen. Problematisch dabei ist letztendlich die Tatsache, dass für die Bestimmung der GS im Serum aufwändige Messungen mittels Tandem-Massenspektrometrie notwendig sind. In Zukunft könnte sich ein GS-Schnelltest (ähnlich einem Schwangerschaftstest) als geeignetes Instrument für rasche Progressionskontrollen erweisen.

Zu erwähnen ist jedoch, dass im Vergleich zu Patienten mit primären Lebererkrankungen die GS bei Fallot-Patienten nur leichte bis moderate Anstiege aufweisen. In der Leberambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde wurden beispielsweise bei Patienten mit primärer sklerosierender Cholangitis (PSC) GS-Werte über 100  $\mu\text{mol/l}$  gemessen.

Die Auswertung des GS-Profiles zeigte ein sehr heterogenes Bild. Wir konnten gruppenabhängig vor allem prozentuelle Verschiebungen der einzelnen Konjugate

nachweisen. In Gruppe 1 kam es zu einer Zunahme der unkonjugierten GS bei gleichzeitiger Abnahme der Taurin- und Glycin-Konjugate. Gruppe 2 zeigte einen Anstieg der Taurin-Konjugate und eine geringe Abnahme der freien GS. Die Glycin-Konjugate blieben unverändert. Die dritte Gruppe hingegen präsentierte sich vor allem durch eine Zunahme der Glycin-Konjugate. Die freien GS nahmen leicht ab und die Taurin-Konjugate blieben praktisch unverändert. Warum es durch eine Veränderung der rechtsventrikulären Herzfunktion zu diesen Verschiebungen kommt, konnte in dieser Diplomarbeit nicht geklärt werden. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen GS konnten wir kein Muster erkennen. Zum Teil waren die primären und zum Teil auch die sekundären GS verändert. Eine genauere Untersuchung dieser Zusammensetzung und der Auswirkungen dieser Verschiebungen soll in zukünftigen Projekten geplant werden.

Von großer Bedeutung sind die Veränderungen der GS-Zusammensetzung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern vor allem aufgrund der zum Teil toxischen Wirkung der GS am Herzen selbst. Bereits 1938 wurde eine Untersuchung zum Thema „Versuche zur Darstellung von herzwirksamen Glykosiden der Gallensäuren“ an der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt. In dieser Arbeit wird Hermann Wieland zitiert, der bereits 1920 zeigte, dass „die beiden wichtigsten natürlich vorkommenden Gallensäuren, die Cholsäure und die Desoxycholsäure, in ihrem pharmakologischen Verhalten der Digitalisgruppe sehr nahe stehen“ (48). 1982 wurde an der Abteilung für Chemie an der Ruhruniversität Bochum eine Dissertation zum Thema „Synthese von Herzgiften aus Gallensäuren“ veröffentlicht (49). Eine aktuelle Diplomarbeit der Medizinischen Universität Graz zum Thema „Funktionelle und arrhythmogene Effekte von Gallensäuren am humanen Vorhofmyokard“ zeigte, dass erhöhte Konzentrationen von Taurocholsäure am isolierten menschlichen Myokard zu Arrhythmien führt und Ursodeoxycholsäure hingegen eine kardioprotektive Wirkung aufweist (50). In einer kürzlich publizierten Multicenter-Studie fand man anhand einer Testung an Rattenkardiomyozyten heraus, dass der arrhythmogene Effekt von TC über Muskarin M2 – Rezeptoren mediiert ist (51).

Leider ist die Durchführung von solchen Studien bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern sehr komplex. Die meisten Herzfehler haben eine sehr niedrige Prävalenz, weshalb es schwierig ist eine ausreichend hohe Fallzahl zu erreichen. Das geringe Patientenkollektiv war auch die hauptsächliche Einschränkung an unserer

Untersuchung. Vor allem durch die Einteilung in die einzelnen Gruppen war es schwierig, statistisch signifikante Ergebnisse in kurzer Zeit zu erreichen. In künftigen Studien ist es geplant, die Veränderungen der GS-Konzentrationen, deren genaue Zusammensetzung sowie oben beschriebenen Folgen der Verschiebungen des GS-Profiles anhand von Multicenter-Studien zu untersuchen.

Zusammenfassend konnten wir in dieser Pilotstudie zeigen, dass der GS-Metabolismus bei Patienten mit ToF beeinflusst wird. Mit zunehmender Verschlechterung der Rechtsherzfunktion zeigte sich ein Anstieg der GS-Konzentrationen im Serum. Um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erreichen, ist es in zukünftigen Studien notwendig, eine größere Fallzahl zu erreichen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Schumacher G, Bühlmeier K, Hess J. Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2008.
2. Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, Phillips SD, Warnes CA, Heimbach J et al. Congenital heart disease and the liver. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2012; 56(3):1160–9.
3. McCabe N, Farris AB, Hon H, Ford R, Book WM. Hepatocellular carcinoma in an adult with repaired tetralogy of fallot. *Congenital heart disease* 2013; 8(5):E139-44.
4. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(12):1890–900.
5. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
6. Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2007.
7. [http://www.wikipedia.org/wiki/Arthur\\_Fallot](http://www.wikipedia.org/wiki/Arthur_Fallot) [Zugriff am: 10. Dezember 2014].
8. Weil J, Bertram H, Sachweh JS. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie; 2011. Available from: URL:[www.kinderkardiologie.org](http://www.kinderkardiologie.org) [Zugriff am: 3. Dezember 2014].
9. Sadler TW, Langman J. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 9th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 1998.
10. Momma K, Kondo C, Ando M, Matsuoka R, Takao A. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *The American journal of cardiology* 1995; 76(8):618–21.
11. Murg K. Wertigkeit der Spiroergometrie im Vergleich zur kardialen Magnetresonanztomographie für die Beurteilung von Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie: Medizinische Universität Graz; 2009.

12. Apitz J. Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden ; mit 126 Tabellen. 2nd ed. Darmstadt: Steinkopff; 2002.
13. [http://www.kinderkardiochirurgie.de/galerie\\_herzfehler\\_1.html](http://www.kinderkardiochirurgie.de/galerie_herzfehler_1.html) [Zugriff am: 11. Dezember 2014].
14. Baier PM, Sohn C. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
15. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: from fetus to adult. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92(9):1353–9.
16. Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2011.
17. Ferguson EC, Krishnamurthy R, Oldham, Sandra A A. Classic imaging signs of congenital cardiovascular abnormalities. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2007; 27(5):1323–34.
18. Frigiola A, Hughes M, Turner M, Taylor A, Marek J, Giardini A et al. Physiological and phenotypic characteristics of late survivors of tetralogy of fallot repair who are free from pulmonary valve replacement. *Circulation* 2013; 128(17):1861–8.
19. Starr JP. Tetralogy of fallot: yesterday and today. *World journal of surgery* 2010; 34(4):658–68.
20. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Annals of surgery* 2000; 232(4):508–14.
21. Uebing A, Eicken A, Horke A. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalklappeninsuffizienz: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie; 2010.
22. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, Hagen A, Kaiser C, Ruschewski W et al. Die Technik der Ausflussbahnrekonstruktion bei Fallotscher Tetralogie beeinflusst die Morbidität der Patienten nach drei Jahrzehnte nach einer Korrekturoperation. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004; 93(2):116–23.

23. Monte M. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *WJG* 2009; 15(7):804.
24. Hofmann AF. The Continuing Importance of Bile Acids in Liver and Intestinal Disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(22):2647.
25. Rodeck B, Zimmer K. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2., überarbeitete und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer; 2013.
26. Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer. *World journal of surgical oncology* 2014; 12:164.
27. <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/gallensaehren/4514> [Zugriff am: 15. Jänner 2015]
28. Dospil A, Helferich S, Horn F. *Biochemie des Menschen*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
29. *Kompaktlexikon der Biologie*; 2011. Available from:  
URL:<http://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/gallensaehren/4514> [Zugriff am: 10. Jänner 2015]
30. <http://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/enterohepatischer-kreislauf/2539> [Zugriff am: 06. April 2015]
31. Rupp I. Veränderungen der intestinalen Gallensäuren Transporter-Expression bei pädiatrischer chronisch- entzündlicher Darmerkrankung: Medizinische Universität Graz; 2014.
32. Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S, Doleschal B, Wallner M, Fauler G et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium: implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)* 2013; 99(22):1685–92.
33. Bücheler E. *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen*. 11th ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
34. Zellinger R. Zusammenspiel der rechts- und linksventrikulären Funktion bei Kindern und Jugendlichen mit Fallot'scher Tetralogie: Medizinische Universität Graz; 2012.

35. Mettler FA. Klinische Radiologie: Basiswissen für alle Fachgebiete. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
36. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European heart journal* 2004; 25(21):1940–65.
37. Thelen M, Erbel R, Kreitner K, Barkhausen J. Bildgebende Kardiagnostik: Mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. Stuttgart: Thieme; 2007.
38. Bernhardt P, Engels T, Knuf B, Strohm O. Cardiac magnetic resonance in outpatients in Germany--indications, complications and protocol suggestions from a high-volume center. *International journal of cardiology* 2006; 111(1):86–91.
39. Barkhausen J, Hombach V. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD. Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 2009.
40. Marterer R. Pulmonalinsuffizienz bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie unter körperlicher Belastung: Untersuchung mittels kardialer Magnetresonanz: Medizinische Universität Graz; 2010.
41. Loibnegger M. Vergleich der Funktion des rechten Ventrikels bei herzkranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen: Magnetresonanztomographie vs. Echokardiographie: Medizinische Universität Graz; 2011.
42. Krakau I, Lapp H. Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 2., neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005.
43. Partington SL, Valente AM. Cardiac Magnetic Resonance In Adults With Congenital Heart Disease. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 2013; 9(3):156–62.
44. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM et al. Hot topics in tetralogy of Fallot. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(23):2155–66.
45. Pircher K. Gallensäuren im Serum bei pädiatrischen PatientInnen mit angeborenen Herzfehlern: Medizinische Universität Graz; 2013.

46. Lexikon der Chemie; 1998. Available from:  
URL:<http://www.spektrum.de/lexikon/chemie/massenspektrometrie/5622> [Zugriff am:  
20. Jänner 2015]
47. Stering B. Bestimmung von Normwerten der Gallensäuren im Serum bei Kindern und Jugendlichen: Medizinische Universität Graz; 2013.
48. Brady T. Versuche zur Darstellung von herzwirksamen Glykosiden der Gallensäuren. München: Ludwig-Maximilian-Universität; 1938.
49. Stein H. Synthese von Herzgiften aus Gallensäuren. Bochum: Ruhruniversität Bochum; 1982.
50. Primessnig U. Funktionelle und arrhythmogene Effekte von Gallensäuren am humanen Vorhofmyokard: Medizinische Universität Graz; 2011.
51. Sheikh Abdul Kadir, Siti H, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, Moshkov AV, Xie Q, Keitel V et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. PloS one 2010; 5(3):e9689.

## **Anhang –Projektplan**

<b>31. Oktober 2013</b>	Erstes Treffen mit OA Dr. Jörg Jahnel Themenauswahl
<b>November 2013</b>	Erste Gespräche mit Dr. Gernot Grangl und Univ. Prof. Dr. Gamillscheg Detailplanung der Diplomarbeit
<b>Dezember 2013 – Juli 2014</b>	Wöchentliche Besprechungen mit den Betreuern
<b>Jänner 2014</b>	Erstellen des Konzeptformulars Erhalt der ersten GS-Werte Beginn der Literaturrecherche
<b>Mai 2014</b>	Verarbeitung der ersten Daten mittels Microsoft Excel
<b>5. Juni 2014</b>	Präsentation der Diplomarbeit im Rahmen der „Mariatroster Forschungsklausurtagung“
<b>Juni – September 2014</b>	Sammlung von weiteren Daten und Erstellen von neuen Graphiken
<b>18. September 2014</b>	Präsentation der Diplomarbeit bei der 52. Jahrestagung der ÖGKJ in Wien
<b>Oktober 2014 – Februar 2015</b>	Erweiterung der Daten Schreiben von „Einleitung“ und „Material/Methoden“
<b>Februar – April 2015</b>	Verfassen von „Ergebnisse“ & „Diskussion“ Feinschliff und Korrekturen
<b>April 2015</b>	Fertigstellung der Diplomarbeit