

**Diplomarbeit**

**Laborchemische Veränderungen bei Kindern, Jugendlichen  
und Erwachsenen mit Fontan-Zirkulation**

eingereicht von

**Martin Dusleag**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

Unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Andreas Gamillscheg**

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. Katharina Meinel**

Graz, am 18.07.2022

## 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, am 18.07.2022

Martin Dusleag eh.

## Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gamillscheg bedanken, der es mir ermöglicht hat meine Diplomarbeit an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie zu schreiben. Mit seiner Kompetenz, Motivation und seinem Verständnis wusste er es mich für diese Arbeit und dieses Fach zu begeistern.

Ein besonderer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Dr.<sup>in</sup> Katharina Meinel. Ihre fachliche Expertise, strukturierte Arbeitsweise und ihre Investition unzähliger zusätzlicher Arbeitsstunden in diese Arbeit sind nicht hochgenug zu schätzen und alles andere als selbstverständlich.

Meiner Familie, allen voran meinen Eltern, bin ich unendlich dankbar, mich stets in allen Belangen zu unterstützen und mir die Studienzeit ermöglicht zu haben. Dieser Rückhalt ist unendlich wertvoll.

Zu guter Letzt möchte ich diese Gelegenheit ergreifen all meinen FreundInnen zu danken, die meine Studienzeit zu einer wunderschönen Zeit gemacht haben.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	18
1.1	Funktionell univentrikuläre Herzen (UVH) .....	18
1.1.1	Definition.....	18
1.1.2	Epidemiologie und Ätiologie.....	19
1.1.3	Pathologische Anatomie .....	20
1.1.3.1	Doublet-Inlet-Left-Ventricle (DILV) .....	20
1.1.3.2	Trikuspidalatresie (TA) .....	21
1.1.3.3	Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) .....	22
1.1.3.4	Heterotaxie-Syndrome.....	23
1.1.3.5	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS).....	24
1.1.3.6	Unbalancierter Atrioventrikulärer Septumdefekt (unbalancierter AVSD) .....	25
1.1.3.7	Double-Outlet-Right-Ventricle (DORV).....	25
1.1.4	Hämodynamik und Klinik .....	26
1.1.5	Diagnostik .....	28
1.1.5.1	Klinische Untersuchung.....	28
1.1.5.2	Elektrokardiogramm (EKG) .....	28
1.1.5.3	Röntgen-Thorax .....	28
1.1.5.4	Echokardiographie und Magnetresonanztomographie (MRT).....	29
1.1.5.5	Herzkatheteruntersuchung .....	30
1.1.6	Prognose bei Spontanverlauf.....	31
1.2	Fontanoperation .....	32
1.2.1	Fontan-Prinzip.....	32
1.2.2	Fontan-Physiologie .....	35
1.2.3	Selektionskriterien.....	36
1.2.4	Frühkomplikationen.....	37
1.2.5	Spätkomplikationen.....	37

1.2.5.1	Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands .....	38
1.2.5.2	Herzrhythmusstörungen .....	38
1.2.5.3	Thrombembolische Ereignisse .....	39
1.2.5.4	Zunehmende Zyanose.....	39
1.2.5.5	Eiweißverlustsyndrome .....	40
1.2.6	Fontan-assoziierte Lebererkrankung (FALD).....	41
1.2.6.1	Pathophysiologie der FALD.....	41
1.2.6.2	Diagnostik der FALD .....	43
1.2.6.3	Gallensäuren .....	46
1.2.6.4	Die Rolle der GS und des TF bei der FALD .....	49
1.3	Ziel der Studie .....	50
2	Methodik .....	51
2.1	Studiendesign.....	51
2.2	Überblick über die Studiengruppen .....	51
2.3	Probengewinnung.....	54
2.4	Auswertung der Proben.....	54
2.4.1	Probenaufbereitung .....	55
2.4.2	Methoden zur Analyse der GS-Profile HPLC-HMRS. ....	55
2.4.2.1	Chromatographie.....	55
2.4.2.2	Massenspektrometrie .....	56
2.4.2.3	HPLC-HRMS .....	57
2.4.3	Klinische und laborchemische Daten .....	57
2.4.4	Statistische Analyse.....	57
3	Ergebnisse .....	59
3.1	Demographische Daten der Studiengruppen zum Zeitpunkt der Probenentnahme.....	59
3.2	PCPC und Palliativeingriffe vor Fontanoperation.....	61
3.3	Fontanoperation .....	63

3.4	Gesamt-GS .....	64
3.5	Absolutwerte der einzelnen GS .....	65
3.6	GS-Profile .....	67
3.7	Vergleich der Fontan-PatientInnen mit und ohne Cholestase (Abb. 23 und 24) 68	
3.8	Laborparameter bei FP mit und ohne Cholestase .....	71
3.9	Laborparameter bei FP unter Phenprocoumontherapie mit und ohne Cholestase .....	74
4	Diskussion.....	75
5	Konklusion .....	79
6	Literaturverzeichnis .....	80
7	Anhang – Datenerhebungsbogen .....	87

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIST-Korrektur	Korrektur der Aortenisthmusstenose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AoA	Aortenatresie
AOIST	Aortenisthmusstenose
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AS	Aortenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT III	Antithrombin III
AV	Atrio-Ventrikular
AVSD	AV-Septumdefekt
BT-Shunt	Blalock-Taussig-Shunt
CA	Cholsäure
CDCA	Chenodeoxycholsäure
CHE	Cholinesterase
CO	Cardiac Output
DCA	Desoxycholsäure
DILV	Double-Inlet-Ventricle
DORV	Double outlet right ventricle
DOV	Double outlet ventricle
d-TGA	Dextro-Transposition der großen Arterien
ECFO	Extrakardiale Fontanoperation
EDPSV	Enddiastolischer Druck im Systemventrikel
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EF	Ejektionsfraktion
EHC	Enterohepatischer Kreislauf
EKG	Elektrokardiogramm
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
F	Faktor

FIB-4	Fibrosis 4
FP	Fontan-PatientInnen
FT	Fontantunnel
G	Glycin
GCA	Glykocholsäure
GCDCA	Glykodeoxycholsäure
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HPLC-HRMS	High performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry
INR	International Normalized Ratio
IVS	Intaktes Ventrikelseptum
KP	KontrollpatientInnen
L/R	Links-Rechts
LA	Linkes Atrium
LAD	Linksatrialer Druck
LAP	Linksatrialer Druck
LC	Flüssigchromatographie
LCA	Lithocholsäure
LDH	Laktatdehydrogenase
I-TGA	L-Transposition der großen Arterien
LV	Linker Ventrikel
LVOT	Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
MA	Mitralatresie
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MELD XI	Model for End Stage Liver Disease excluding INR
mPAP	Mittlerer Pulmonalarteriendruck
MS	Mitralstenose
NT-ProBNP	N terminales pro brain natriuretic peptide
PA	Pulmonalatresie
PA-Banding	Operatives Banding der Pulmonalarterie
PAP	Pulmonalarterieller Druck

PAR-1	Protease-aktivierter Rezeptor 1
PCPC	Partielle cavopulmonale Konnektion
PH	Pulmonale Hypertonie
PhC	Phenprocoumon
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PLE	Protein-Losing Enteropathy
PS	Pulmonalstenose
PV-A	Pulmonalvenöses Atrium
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
Qp/Qs	Ratio pulmonaler/systemischer Blutfluss
R/L	Rechts-Links
RA	Rechtes Atrium
RP/RS	Ratio pulmonaler/systemischer Widerstand
RPI	Pulmonaler Gefäßwiderstand (indexiert)
RV	Rechter Ventrikel
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
sek	Sekunden
SM	Schrittmacher
SR	Sinusrhythmus
SVC	Vena cava superior
T	Taurin
TA	Trikuspidalatresie
TCA	Taurocholsäure
TCDCA	Taurodeoxycholsäure
TCPC	Totale cavopulmonale Konnektion
TF	Tissue-Factor
TF-FVIIa-Komplex	Tissue-factor-Faktor-VIIa-Komplex
TOF	Fallot-Tetralogie
TPG	Transpulmonaler Gradient
TPG	Transpulmonaler Gradient
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UVH	Univentrikuläres Herz
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior

VSD

ZVD

$\gamma$ -GT

Ventrikelseptumdefekt

Zentralvenöser Druck

Gamma-Glutamyltransferase

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines DILV mit L-TGA .....	20
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer TA mit ASD und VSD .....	21
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines HLHS. ....	23
Abbildung 4: Übersicht über typische kardiale Befunde bei rechts- und linksatrialem Isomerismus. N.....	24
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer PA-IVS .....	25
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines DORV .....	26
Abbildung 7: 2-d-Echokardiographie einer Trikuspidalatresie (TA) mit totaler cavopulmonaler Konnektion (TCPC) und Fontantunnel (FT).....	30
Abbildung 8: Angiographie eines UVH (Trikuspidalatresie) mit morphologisch LV und rudimentärem, dreieckförmigen RV, lateraler Strahlengang .....	31
Abbildung 9: Schema einer TCPC mit extrakardialen Tunnel.....	34
Abbildung 10: Angiographische Darstellung nach Fontanoperation mit Darstellung des intraatrialen Tunnels, der linken (LPA) und rechten Pulmonalarterie (RPA), der Vena cava superior (SVC) und des intraatrialen Tunnels (TU) nach Verschluss einer Fenestration mit einem Amplatzer Septal Occluder in a.p.-Projektion.....	35
Abbildung 11 Übersicht über systemische Komplikationen bei Fontanzirkulation ....	38
Abbildung 12: Verteilung der Morphologie des Systemventrikels beider Altersgruppen .....	39
Abbildung 13: Venöse Kollaterale aus der V. Anonymia mit Drainage in das LA vor (a) und nach (b) Coilverschluss in a.p.-Projektion.....	40
Abbildung 14: Pathophysiologie der FALD .....	42
Abbildung 15: Pathophysiologie der FALD .....	43
Abbildung 16 Der chronologische Verlauf der FALD .....	44
Abbildung 17: Die Synthese der Gallensalze in der Leber und der enterohepatischer Kreislauf.....	47
Abbildung 18: Schema eines chromatographischen Trennverfahrens (61) .....	56
Abbildung 19: Schema eines Massenspektrometers (63).....	56
Abbildung 20: Verteilung der Morphologie des Systemventrikels in den verschiedenen Altersgruppen .....	59
Abbildung 21: Gesamt-GS im Vergleich in den verschiedenen Studiengruppen .....	64

Abbildung 22: Absolutwerte der GS der verschiedenen Studiengruppen .....	66
Abbildung 23: GS-Profile der einzelnen Studiengruppen .....	67
Abbildung 24: Anzahl der FontanpatientInnen mit Cholestase in den verschiedenen Altersgruppen .....	68
Abbildung 25: Verteilung der Morphologie des Systemventrikels in den Gruppen mit und ohne Cholestase.....	69
Abbildung 26: Thrombozyten, Bilirubin und NT-ProBNP im Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Cholestase; .....	73
Abbildung 27: aPTT und INR bei Fontan-PatientInnen mit und ohne Cholestase jeweils unter Phenprocoumontherapie .....	74

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die Studiengruppen .....	53
Tabelle 2: gemessene GS dieser Studie .....	54
Tabelle 3: Weitere demographische Daten und die Medikation zum Zeitpunkt der Probenentnahme mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl (n) .....	<b>Fehler!</b>
<b>Textmarke nicht definiert.</b>	
Tabelle 4: Laborparameter der FP $\leq$ 18 Jahre und $>$ 18 Jahre	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Tabelle 5: präoperative Parameter und operative Eingriffe beider Altersgruppen der FP .....	62
Tabelle 6: weitere Angaben zur Fontan-Operation beider Altersgruppen .....	63
Tabelle 7: demographische Daten und die Medikation zum Zeitpunkt der Probenentnahme .....	69
Tabelle 8: präoperative Parameter und operative Eingriffe der FontanpatientInnen mit und ohne Cholestase vor der Fontanoperation.....	70
Tabelle 9: weitere Angaben zur Fontan-Operation in den Gruppen mit und ohne Cholestase.....	71
Tabelle 10: Laborparameter der Gruppen mit und ohne Cholestase .....	72

# Zusammenfassung

## **Hintergrund**

Bei einem Fontan-Kreislauf handelt es sich um eine Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen, wobei ohne subpulmonalen Ventrikel das systemvenöse Blut direkt in den Pulmonalkreislauf drainiert wird, um eine Trennung zwischen Lungen- und Systemkreislauf zu erreichen. Als Fontan-assoziierte Lebererkrankung (FALD) werden Veränderungen der Leberfunktion und -struktur bezeichnet, welche aus der Fontan-Zirkulation resultieren. Die meist nur milden laborchemischen Veränderungen korrelieren nur ungenügend mit dem histologischen Fibrosegrad der FALD. Eine Erhöhung der Gesamt-Gallensäure (GS)- Spiegel konnte jedoch bereits bei Fontan-PatientInnen (FP) gezeigt werden. Ziel dieser Arbeit war es, die Gesamt-GS und detailliertere GS-Profile von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach Fontan-Operation und bei altersgematchten Kontrollgruppen zu untersuchen und zu vergleichen.

## **Methodik**

Insgesamt wurden bei 47 FP ( $\leq 18$  Jahre  $n=19$ ,  $>18$  Jahre  $n=28$ ) die Gesamt-GS und GS-Profile mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie gemessen und mit 49 KontrollpatientInnen ( $\leq 18$  Jahre  $n=21$ ,  $>18$  Jahre  $n=28$ ) verglichen. Weiteres konnten die FP anhand des Gesamt-GS-Spiegels den Subgruppen „cholestatisch“ ( $n=6$ ) und „nicht-cholestatisch“ ( $n=41$ ) zugeordnet werden (Cutoff-Wert Gesamt-GS  $\geq 10$   $\mu\text{g/ml}$ ). Eine Antikoagulationstherapie bestand bei 40/47 PatientInnen: Thrombo-ASS  $n=17$  FP (cholestatisch  $n=1$ , nicht-cholestatisch  $n=16$ ) und Phenprocoumon (PhC)  $n=23$  (cholestatisch  $n=4$ , nicht cholestatisch  $n=19$ ). Zusätzlich wurde untersucht, ob sich die Studiengruppen in Bezug auf typische Laborparameter sowie klinische und hämodynamische Variablen unterscheiden.

## **Ergebnisse**

Es bestanden weder signifikante Unterschiede zwischen den Gesamt-GS der FP  $\leq 18$  Jahre (Median: 2,51  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 1,71-5,20) und den FP  $>18$  Jahre (Median: 3,93  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 2,65 – 6,65;  $p=0,056$ ), noch zwischen den FP und den entsprechenden Kontrollgruppen (Kontrollgruppe  $\leq 18$  Jahre: Median: 2,60  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 1,60 – 4,94;

p=0,611; Kontrollgruppe >18 Jahre: Median: 3,5 µmol/L, IQR 1,4-6,8; p=0,265). Weiteres bestanden insgesamt wenig Unterschiede zwischen den GS-Profilen der verschiedenen Studiengruppen. Sowohl der Model for End Stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI), als auch der Fibrosis-4 (FIB-4) Score war bei FP >18 Jahre signifikant höher (MELD-XI Median: 11, IQR: 9 - 13; FIB-4 Median: 0,97, IQR: 0,7 – 1,22) als bei FP ≤18 Jahre (MELD-XI Median: 9, IQR: 9 - 10, p=0,016; FIB-4 Mittelwert: 0,38 ± 0,21, p<0,001).

FP mit Cholestase zeigten signifikant höhere Bilirubin- (Mittelwert: 2,12 mg/dl ± 1,22) und NT-proBNP-Werte (Mittelwert: 283 pg/ml ±151) als FP ohne Cholestase (Median Bilirubin: 0,84 mg/dl, IQR: 0,59-1,31, p=0,008; Median NT-ProBNP: 111 pg/ml, IQR: 46 – 200, p=0,048). Die Thrombozytenzahl war bei FP mit Cholestase signifikant geringer (Mittelwert: 121\*10<sup>3</sup>/µl ± 55) als bei FP ohne Cholestase (Median: 169\*10<sup>3</sup>/µl, IQR: 133 – 237, p=0,022). Weiteres waren der MELD-XI Score und FIB-4 Score bei FP mit Cholestase signifikant höher (MELD-XI Median: 13, IQR: 11 – 14; FIB-4 Mittelwert: 1,49 ± 0,98) als bei FP ohne Cholestase (MELD-XI Mittelwert: 10,13 ± 1,75, p=0,013; FIB-4 Median: 0,68, IQR: 0,41 – 0,98, p=0,037). Unter allen FP mit PhC-Therapie zeigten sich bei jenen mit Cholestase (n=4) signifikant verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (Median: 54 sek, IQR: 47,7-61,3) und vergrößerte International Normalized Ratio (INR) (Mittel: 2,8 ± 0,31) als bei jenen ohne Cholestase und PhC-Therapie (n=19) (aPTT Median: 39,6 sek, IQR: 37,3-45,1, p=0,029; INR Mittel: 2,08 ± 0,48, p=0,011). Bezüglich des MELD-XI Scores und des FIB-4 Scores ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen.

### **Schlussfolgerung**

In dieser Studie zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Gesamt-GS zwischen FP verschiedener Altersgruppen und zwischen FP und den entsprechenden Kontrollgruppen. Der Cutoff-Wert von Gesamt-GS ≥10 µg/ml ermöglichte die Stratifizierung unserer FP in die Subgruppen „cholestatisch“ und „nicht-cholestatisch“. FP mit Cholestase wiesen eine erniedrigte Thrombozytenanzahl sowie erhöhte aPTT-, INR- und NT-proBNP auf, als FP ohne Cholestase, welches für eine gestörte Syntheseleistung der Leber bei FP mit Cholestase spricht. Unsere Resultate sprechen dafür, dass die Bestimmung der Gesamt-GS zu einer besseren Beurteilung der Leberfunktion beitragen können.

# Abstract

## **Background**

The Fontan circulation refers to a palliation in functionally univentricular hearts, whereby the systemic venous blood is drained directly into the pulmonary circulation in the absence of a subpulmonary ventricle with the aim to separate the pulmonary and systemic circulation. Alterations in liver function and structure deriving from the Fontan circulation are denominated as Fontan-associated liver disease (FALD). The mostly mild alterations in laboratory findings only show insufficient correlation with the histological degree of fibrosis of FALD. However, an increase in total bile acid (BA) level has already been shown in Fontan patients (FP). The aim of this work was to examine and compare the total BA and BA profiles in children, adolescents and adults after Fontan surgery and in age-matched control groups.

## **Methods**

Total BA concentrations and BA profiles were measured using high-performance liquid chromatography and high-resolution mass spectrometry in 47 FPs ( $\leq 18$  years  $n=19$ ,  $>18$  years  $n=28$ ) compared to 49 control patients ( $\leq 18$  years  $n=21$ ,  $>18$  years  $n=28$ ). Furthermore, the FP were assigned to the subgroups "cholestatic" ( $n=6$ ) and "non-cholestatic" ( $n=41$ ) based on total BA levels (cutoff value of total BA  $\geq 10$   $\mu\text{g/ml}$ ). Anticoagulant therapy was performed in 40/47 patients: thrombo-ASS  $n=17$  FP (cholestatic  $n=1$ , non-cholestatic  $n=16$ ) and phenprocoumon (PhC)  $n=23$  FP (cholestatic  $n=4$ , non-cholestatic  $n=19$ ). Additionally, study groups were analysed for differences regarding typical laboratory parameters as well as clinical and hemodynamic variables.

## **Results**

Significant differences in total BA were neither shown between FP  $\leq 18$  years (median: 2.51  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 1.71-5.20) and FP  $>18$  years (median: 3.93  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 2.65 – 6.65;  $p=0.056$ ), nor between FP and the corresponding control groups (control group  $\leq 18$  years: median: 2.60  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 1.60 – 4.94;  $p=0.611$ ; control group  $>18$  years: median: 3.5  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 1.4-6.8;  $p=0.265$ ). Furthermore, few overall differences in the BA profiles between different study groups were given. Model for End Stage Liver

Disease excluding INR (MELD-XI) as well as Fibrosis-4 (FIB-4) score were significantly elevated in FP >18 years (MELD-XI median: 11, IQR: 9 - 13; FIB-4 median: 0.97, IQR: 0.7-1.22) compared to FP ≤18 years (MELD-XI median: 9, IQR: 9-10, p=0.016; FIB-4 mean: 0,38 ± 0.21, p<0.001).

Cholestatic FP showed significantly increased total bilirubin- (mean: 2,12 mg/dl ± 1,22) and NTproBNP levels (mean: 283 pg/ml ±151) compared to non-cholestatic patients (median Bilirubin: 0,84 mg/dl, IQR: 0,59-1,31, p=0,008; median NT-ProBNP: 111 pg/ml, IQR: 46 – 200, p=0,048). Moreover, MELD-XI score and FIB-4 score were significantly higher in cholestatic FP (MELD-XI median: 13, IQR: 11-14; FIB-4 mean: 1.49 ± 0.98) than in non-cholestatic FP (MELD-XI mean: 10.13 ± 1.75, p=0.013; FIB-4 median: 0.68, IQR: 0.41-0.98, p=0.037). Cholestatic FP had a significantly decreased platelet count (mean: 121\*10<sup>3</sup>/μl ± 55) compared to non-cholestatic FP (median: 169\*10<sup>3</sup>/μl, IQR: 133 – 237, p=0,022). In all FP on PhC therapy, INR (international normalized ratio; mean: 2,8 ± 0,31) and aPTT (partial thromboplastin time; median: 54 sek, IQR: 47,7-61,3) values were significantly increased in cholestatic FP compared to non-cholestatic FP on PhC (aPTT median: 39,6 sek, IQR: 37,3-45,1, p=0,029; INR mean: 2,08 ± 0,48, p=0,011).

### **Conclusion**

In our study differences in total BA were neither shown between FP of different age groups and between FP and the corresponding control groups. Based on a cutoff value of total BA ≥10 μg/ml, FP were stratified to the subgroups “cholestatic” (n=6) and “non-cholestatic”. Cholestasis in FP is associated with lower platelet count levels as well as with enhanced INR, aPTT and NT-proBNP values, arguing for an impaired hepatic synthetic function in cholestatic patients with Fontan circulation. Based on our finding, the determination of total BA levels in FP seems to be of supplemental value in the evaluation of liver function. However, these findings need further investigation by ongoing studies.

# 1 Einführung

## 1.1 Funktionell univentrikuläre Herzen (UVH)

### 1.1.1 Definition

Univentrikuläre Herzfehler (UVH) stellen mit einem Anteil von 1-3 % aller angeborenen Herzfehler eine seltene Anomalie dar (1). Mit diesem Begriff wird eine heterogene Gruppe von angeborenen Herzfehlern zusammengefasst, bei denen zwei Ventrikel mit je einem Einlass- und einem Auslassteil nicht vorhanden sind. Funktionell UVH inkludieren zusätzlich jene angeborenen Herzfehler, welche nicht biventrikulär korrigierbar sind (2).

Die ausgeprägte Heterogenität dieser Herzfehler macht eine einheitliche Klassifikation schwierig. Während in Van Praags „segmental anatomy approach“ (3) die Verbindung der Atrio-Ventrikular (AV)-Klappen mit der Hauptkammer Priorität erfährt, stellt in Andersons „Sequential chamber localisation“ (4) die Drainage beider Vorhöfe in eine Hauptkammer das Kriterium eines UVH dar. Unter Berücksichtigung dieser und weiterer Klassifikationen umfassen nach Jacobs et al. (5) funktionell singuläre Ventrikel folgende angeborene Anomalien:

- Herzen mit „Double Inlet Ventricle“ (DIV)
- Herzen mit nur einer AV-Konnection
- Herzen mit einer gemeinsamen AV-Klappe
- Herzen mit nur einem vollständig entwickelten Ventrikel
- Heterotaxie-Syndrome
- Seltene Formen, welche sich nicht den oben genannten zuordnen lassen.

Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) und einzelne weitere Malformationen wie die Pulmonalatresie (PA) mit intaktem Ventrikelseptum (IVS), oder der komplexe Double outlet right ventricle (DORV) sind, obwohl sie ein Management ähnlich dem der UVH bedürfen, in dieser Klassifikation nicht inkludiert (5).

Die Hauptkammer entspricht weitgehend entweder einem morphologisch linken oder einem morphologisch rechten Ventrikel. Selten ist der Ventrikel morphologisch nicht eindeutig zuordenbar. Meist ist der zweite Ventrikel als rudimentäre Auslasskammer angelegt und über ein Foramen bulboventriculare (Ventrikelseptumdefekt [VSD]) mit dem dominanten Ventrikel verbunden. Nur in einzelnen Fällen existiert ein einziger Ventrikel, aus welchem infolgedessen beide große Gefäße entspringen (6).

Assoziierte Fehlbildungen wie eine Transposition der großen Arterien (d-TGA oder l-TGA) tragen häufig zur Heterogenität der UVH bei. Die Hämodynamik kann wesentlich durch Pulmonalstenosen (PS), welche die Lungendurchblutung stark reduzieren können, Aortenstenosen (AS), Aortenisthmusstenosen (AOIST), Lungenvenenfehlmündungen, oder AV-Septumdefekte (AVSD) beeinflusst werden. Weiteres können singuläre Ventrikel im Rahmen von Heterotaxie-Syndromen, oder Lageanomalien auftreten (6).

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Angeborene Herzfehler gehören mit einer Prävalenz von etwa 0,8% bei allen Lebendgeborenen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. Als Ursache wird allgemein ein multifaktorielles Geschehen angenommen, welches sowohl genetische, als auch exogene Faktoren wie Infektionen, Medikamente, Drogen oder Strahlenexposition inkludiert. Das fetale Herz ist besonders in der 3. bis 8. Schwangerschaftswoche für teratogene Schädigungen empfänglich (7,8) .

Wie bereits erwähnt gehören UVH mit einem Anteil von etwa 1-3% zu den seltenen kongenitalen Herzvitien (1). Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. In etwa 10% der Fälle sind UVH mit dem Heterotaxiesyndrom assoziiert (siehe Kapitel 1.1.3.4.). Weiteres zeigt sich eine Häufung von UVH bei gewissen Syndromen und Assoziationen. Dazu gehören das DiGeorge-Syndrom, Trisomie 13 und 18, das Cri-du-Chat-Syndrom, das Short-ib-Polydactyly-Syndrom sowie die CHARGE-Assoziation (9).

## 1.1.3 Pathologische Anatomie

### 1.1.3.1 Doublet-Inlet-Left-Ventricle (DILV)

Der DILV ist charakterisiert durch einen morphologisch linken Ventrikel (LV), wobei beide AV-Klappen zur Gänze, oder zumindest überwiegend mit diesem in Verbindung stehen. Je nach Position der großen Arterien können 4 verschiedene Typen voneinander unterschieden werden: DILV mit l-TGA (Aorta entspringt links anterior) und einem linksseitigen, subaortalen, hypoplastischen rechten Ventrikel (RV) (siehe Abb.1), DILV mit d-TGA (Aorta entspringt rechts anterior) und einem rechtsseitigen subaortalen hypoplastischen RV, DILV mit Normalposition der großen Arterien („Holms Heart“) und DILV mit einer links-posterioren Lage der Aorta. Ein restriktives Foramen bulboventriculare kann je nach Stellung der großen Arterien die Hämodynamik im Sinne einer subpulmonalen oder einer subaortalen Stenose maßgeblich beeinflussen (6,10).

Wesentlich seltener entspricht der Double-Inlet-Ventricle einem morphologisch rechten, oder einem unbestimmten Typ (6).

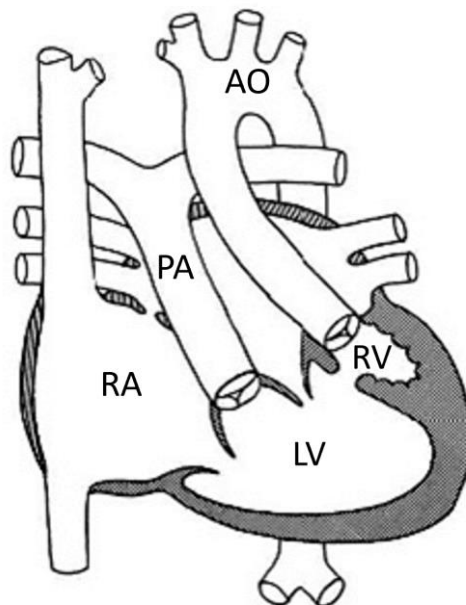


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines DILV mit l-TGA. Nach Kaulitz R, M H. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. Arch Dis Child. 2005; (90):757–62 (11); Linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV), rechtes Atrium (RA), Pulmonalarterie (PA), Aorta (AO)

### 1.1.3.2 Trikuspidalatresie (TA)

Die TA stellt den dritthäufigsten zyanotischen Herzfehler dar und ist durch eine Agenesie der Trikuspidalklappe und infolgedessen durch eine fehlende Verbindung zwischen dem rechten Atrium (RA) und dem RV gekennzeichnet. Durch einen für das Überleben notwendigen Atriumseptumdefekt (ASD) oder ein persistierendes Foramen ovale fließt das systemvenöse Blut vom RA in das linke Atrium (LA) und von dort über die Mitralklappe in den LV. Die Lungendurchblutung erfolgt meist über einen VSD, durch welchen das Blut aus dem LV in den RV fließt. Anhand der Stellung der großen Arterien kann die TA in drei Gruppen (Typ I-III) und anhand der Lungenperfusion in jeweils drei Untergruppen (a-c) eingeteilt werden. Bei Normalstellung der großen Gefäße ist die Lungenperfusion häufig durch einen restriktiven VSD oder eine PS vermindert. In 30 % der Fälle liegt eine d-TGA vor, welche meist mit einer erhöhten Lungendurchblutung einhergeht (siehe Abb. 2). Die TA ist praktisch immer mit weiteren kardialen Anomalien verbunden (6).

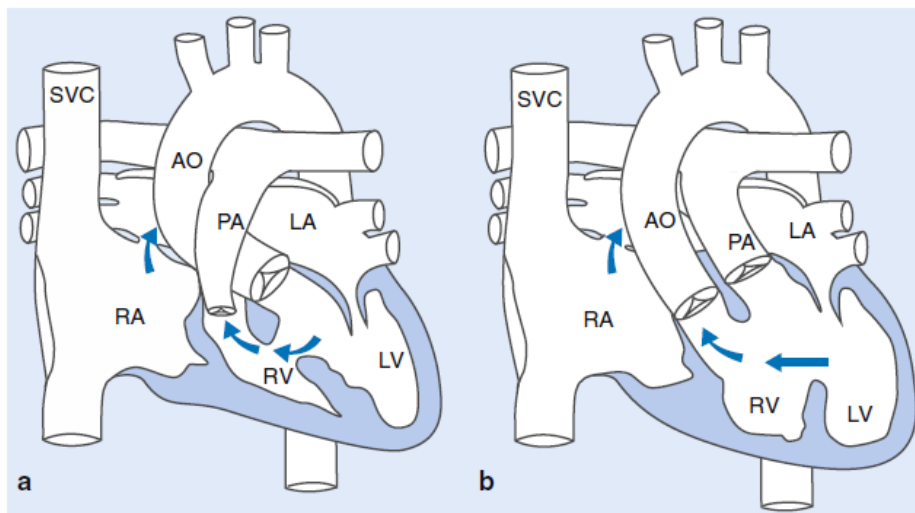


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer TA mit ASD und VSD - a mit PS b mit TGA. Nach Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R. Pädiatrie; Grundlagen und Praxis. 2020. 3033 p. (1); Linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV), linkes Atrium (LA), rechtes Atrium (RA), Pulmonalarterie (PA), Aorta (AO), Vena cava superior (SVC)

### 1.1.3.3 Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)

Das HLHS stellt mit einem Anteil von 1-2% aller angeborenen Herzfehler eine seltene kongenitale Anomalie dar und wird durch eine Hypoplasie bzw. Atresie des linksventrikulären Ein-, und Ausflusstraktes verursacht. Die dadurch bedingte Unterentwicklung der linksventrikulären und aortalen Strukturen manifestiert sich in unterschiedlichem Ausmaß als Hypoplasie des LV, der Aorta ascendens, des Arcus aortae sowie als kritische Stenosen oder Atresien der Mitral- und/oder Aortenklappe (siehe Abb. 3). Das klassische HLHS kann infolgedessen in vier Gruppen unterteilt werden: HLHS mit Mitralatresie und Aortenatresie (MA/AoA), HLHS mit Mitralstenose und AoA (MS/AoA), HLHS mit MS und AS (MS/AS) und HLHS mit MA und AS (MA/AoS). Weiteres werden Herzfehler mit hypoplastischem LV wie beim DORV, oder beim unbalancierten AVSD mit einem kleinen LV dem HLHS-Komplex zugeordnet. Über einen überlebenswichtigen Links-Rechts- (L/R)-Shunt auf Vorhofebene gelangt das oxygenierte Blut aus dem LA zuerst in das RA und dann gemeinsam mit dem systemvenösen Blut als Mischblut in den RV, welcher als Systemventrikel sowohl den Lungenkreislauf als auch über den offenen Ductus arteriosus Botalli den Körper- und Koronarkreislauf versorgt. Postnatal kann es einerseits durch den Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, andererseits durch den sinkenden Lungengefäßwiderstand und den damit verbundenen reduzierten L/R-Shunt auf Ductusebene zur Dekompensation kommen. In 25 % der Fälle sind weitere Herz- und Gefäßfehlbildungen wie VSD, Koronaranomalien oder AOIST vorhanden. Das HLHS kommt gehäuft im Rahmen von Syndromen wie dem Turner-, oder Noonan-Syndrom vor (6,12).

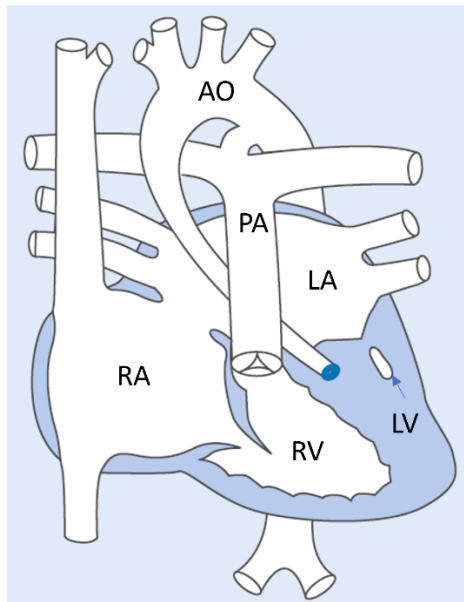


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines HLHS. Nach Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R. Pädiatrie; Grundlagen und Praxis. 2020. 3034 p. (1);  
 Linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV), linkes Atrium (LA), rechtes Atrium (RA), Pulmonalarterie (PA), Aorta (AO)

#### 1.1.3.4 Heterotaxie-Syndrome

Heterotaxie-Syndrome inkludieren eine Vielzahl an Anomalien von Thorax- und Bauchorganen mit Tendenz zur bilateralen Links-, oder Rechtsseitigkeit der Organe. Man unterscheidet eine rechtsatriale von einer linksatrialen Isomerie (siehe Abb. 4). Erstere ist unter anderem durch ein Vorliegen zwei morphologisch rechter Lungenflügel und Vorhöfe, in 70% der Fälle durch ein Vorliegen eines funktionell UVH mit TGA, sowie durch eine Asplenie und einer Mittelständigkeit der Leber charakterisiert. Im Gegensatz dazu liegen beim linksatrialen Isomerismus zwei morphologisch linke Lungenflügel und Vorhöfe, ein biventrikuläres Herz mit VSD oder ein DORV und eine Polysplenie vor (6).

Struktur	Rechtsatriale Isomerie (Asplenie-Syndrom)	Linksatriale Isomerie (Polysplenie-Syndrom)
Systemvenen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bilaterale obere Hohlvene</li> <li>• normal angelegte untere Hohlvene</li> <li>• untere Hohlvene und Aorta verlaufen auf derselben Seite der Wirbelsäule (Juxtaposition)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der unteren Hohlvene (fehlendes intrahepatisches Segment)</li> <li>• Azygoskontinuität</li> </ul>
Lungenvenen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• totale Lungenvenenfehlmündung (häufig mit Obstruktion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• regelrechte Lungenvenenmündung (50%)</li> <li>• partielle Lungenvenenfehlmündung (50%)</li> </ul>
Vorhöfe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• beidseits morphologisch rechte Vorhöfe</li> <li>• fehlender Koronarsinus</li> <li>• ASD I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• beidseits morphologisch linke Vorhöfe</li> <li>• fehlender Koronarsinus</li> </ul>
AV-Klappen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemeinsame AV-Klappe (atrioventrikulärer Septumdefekt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normale AV-Klappen (50%)</li> <li>• gemeinsame AV-Klappe (50%)</li> </ul>
Ventrikel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• funktionell univentrikuläres Herz (70%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• meist 2 Ventrikel, häufig VSD oder „double outlet right ventricle“</li> </ul>
große Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transpositionsstellung der großen Gefäße (d- oder l-TGA)</li> <li>• Pulmonalstenose oder -atresie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normale Stellung der großen Gefäße</li> <li>• unauffällige Pulmonalklappe (60%)</li> </ul>
Reizleitungssystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Sinusknoten</li> <li>• 2 AV-Knoten</li> <li>• Reentry-Tachykardien (Ursprungsort: zwischen den AV-Knoten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlender Sinusknoten</li> <li>• meist singulärer AV-Knoten</li> <li>• Bradykarde Herzrhythmusstörungen</li> <li>• gelegentlich AV-Block</li> </ul>

Abbildung 4: Übersicht über typische kardiale Befunde bei rechts- und linksatrialem Isomerismus. Nach Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie - Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. 2011. 101–249 p (nach Parks 2002) (6)

#### 1.1.3.5 Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS)

Auch die PA-IVS stellt mit einem Anteil von 0,3% aller angeborenen Herzfehler einen seltenen angeborenen Defekt dar. Aufgrund eines kompletten Verschlusses des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) kann sich der RV nicht auf normale Weise entleeren (siehe Abb. 5). Die Variabilität der Morphologie der PA-IVS reicht vom häufigeren hypoplastischen RV mit atretischem Infundibulum (Typ I) bis zum annähernd normal großen RV mit Trikuspidalinsuffizienz (TI) und membranöser PA (Typ II). Der RV entleert sich über eine TI in das RA und über einen R/L-Shunt auf Vorhofebene in den LA und den LV, welcher als Systemventrikel den Lungen-, Körper- und Koronarkreislauf mit Mischblut versorgt. Weiteres kann das Blut aus dem RV über Myokardsinusoide in die Koronararterien abfließen. Die Lungendurchblutung ist meist abhängig von einem Ductus arteriosus, seltener erfolgt sie über aortopulmonale Kollateralen (6,13).

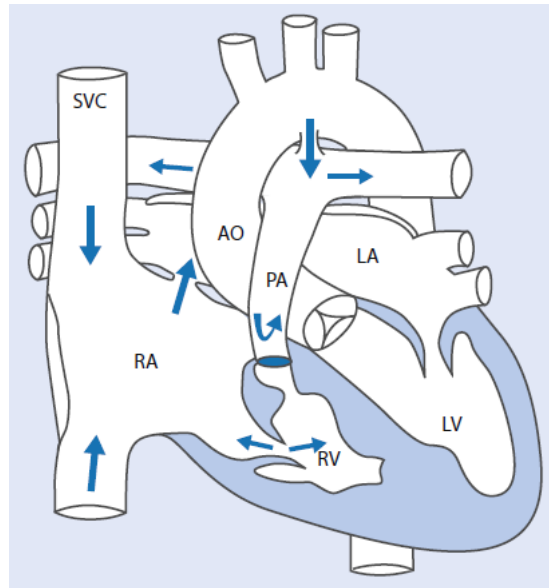


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer PA-IVS. Nach Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R. Pädiatrie; Grundlagen und Praxis. 2020. 3029 p (1); Linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV), linkes Atrium (LA), rechtes Atrium (RA), Pulmonalarterie (PA), Aorta (AO), Vena cava superior (SVC)

#### 1.1.3.6 Unbalancierter Atrioventrikulärer Septumdefekt (unbalancierter AVSD)

Im Unterschied zum balancierten AVSD, welcher durch zwei annähernd normal entwickelte Ventrikel gekennzeichnet ist, liegt beim unbalancierten AVSD zusätzlich zum ASD und VSD ein hypoplastischer LV oder RV vor. Häufig ist der komplette AVSD vom Typ B (nach Rastelli), welcher mit einem sog. „Straddling“ der Sehnenfäden einhergeht, mit einem hypoplastischen LV assoziiert (6).

#### 1.1.3.7 Double-Outlet-Right-Ventricle (DORV)

Beim DORV entspringen Aorta und Arteria pulmonalis gänzlich, d.h. mit jeweils 100% des Klappendurchmessers, oder zumindest überwiegend, d.h. eine große Arterie vollständig (100%) und die andere zumindest mit 50% des Klappendurchmessers, aus dem RV. Ein VSD existiert nahezu immer und ist unter Umständen der einzige Auslass aus dem LV (siehe Abb. 6). Die Aorta liegt hierbei rechts hinter, rechts vor, direkt vor, links vor oder am häufigsten auf gleicher Höhe der Arteria pulmonalis. Der DORV lässt

sich entsprechend der Lage des VSD in Relation zu den großen Arterien grob in vier Gruppen unterteilen: DORV mit subaortalem VSD (45-50%), DORV mit subpulmonalem VSD (23-25%; Taussig-Bing-Komplex), DORV mit „doubly committed“ VSD (3-4%) und DORV mit „non-committed“ VSD (20-25%) (6). Bei Vorliegen einer PS ergibt sich häufig eine der Fallot-Tetralogie (TOF) ähnliche Hämodynamik mit ausgeprägter Zyanose, während beim DORV ohne PS die Hämodynamik einem großen VSD gleicht und die pulmonale Überflutung mit Herzinsuffizienz im Vordergrund steht (6,14).

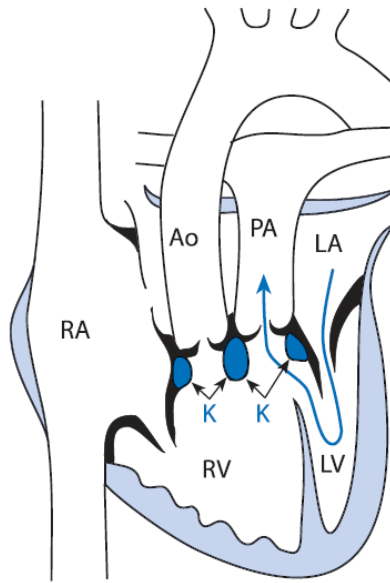


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines DORV. Nach Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K. *Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 2008. 603 p. (15); Linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV), linkes Atrium (LA), rechtes Atrium (RA), Pulmonalarterie (PA), Aorta (AO)

#### 1.1.4 Hämodynamik und Klinik

Im Gegensatz zur normalen biventrikulären Zirkulation sind beim funktionell UVH Körper- und Lungenkreislauf nicht in Serie, sondern parallel verschaltet. Aufgrund der Vermischung des system- und pulmonalvenösen Bluts auf Vorhof- und Ventrikelebene versorgt die Hauptkammer sowohl den kleinen, als auch den großen Kreislauf mit Mischblut. Die Verteilung des Herzzeitvolumens zwischen beiden Kreisläufen ist für die Hämodynamik, Klinik und Therapie besonders relevant und hängt vor allem von Obstruktionen der Ausflusstrakte in den System- bzw. Pulmonalkreisläufen und von

Insuffizienzen bzw. Stenosen der AV-Klappen, aber auch vom interatrialen Shunt, pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) und venösen Rückstrom ab (1,2,16,17).

Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel und besonders vom Bestehen einer subpulmonalen Obstruktion abhängig.

Eine höhergradige PS führt aufgrund einer drastisch reduzierten Lungenperfusion und einem darausfolgenden verstärkten R-L-Shunt zu einem erhöhten Anteil an Mischblut im Systemkreislauf. Postpartal präsentieren sich die Kinder mit einer ausgeprägten Zyanose, Hypoxämie und Azidose. Im Unterschied dazu kommt es bei fehlender PS zu einem ausgeprägten L-R-Shunt und starker Rezirkulation im Pulmonalkreislauf, welche die Zyanose zwar vermindert, die Volumenbelastung des Herzens jedoch stark erhöht. Liegt zusätzlich eine LVOT-Obstruktion im Sinne einer AS oder AOIST und/oder eine AV-Klappeninsuffizienz vor, sind die Symptome einer Herzinsuffizienz umso schwerwiegender. Die Säuglinge können in den ersten Lebensmonaten unter anderem durch Tachykardie, Trinkschwäche, Gedeihstörung, Schwitzen, schwaches Schreien oder Stauungssymptomatik wie Tachydyspnoe, Husten, periphere Ödeme und Hepatosplenomegalie klinisch symptomatisch werden. Der postpartale Verschluss des Ductus arteriosus Botalli kann bei LVOT-Obstruktion und ductusabhängiger Systemperfusion zum kardiogenen Schock führen. Stenosen der Lungenvenen verursachen eine hochgradige Stauung im Pulmonalkreislauf und eine postkapilläre pulmonale Hypertonie (PH). Eine MA oder MS verhält sich bei koexistentem restriktiven ASD hämodynamisch und klinisch ähnlich wie Stenosen der Lungenvenen, während eine TA mit gleichzeitigem restriktiven ASD mit Symptomen der Rechtsherzbelastung wie u.a. Hepatomegalie einhergeht. Suffiziente AV-Klappen, ein nicht-restriktiver ASD und eine moderate PS führen somit zu einer annähernd ausgeglichenen Balance des Herzzeitvolumens zwischen Lungen- und Systemkreislauf und zu einer zunächst klinisch stabilen Situation (1,2,6,15–17).

## 1.1.5 Diagnostik

### 1.1.5.1 Klinische Untersuchung

Das klinische Bild der UVH ist entsprechend der unterschiedlichen Hämodynamik sehr heterogen und kann sich einerseits mit ausgeprägter zentraler Zyanose, andererseits mit Symptomen einer Herzinsuffizienz präsentieren (siehe Kapitel 1.1.3). Palpatorisch kann ein systolisches Schwirren links parasternal auf eine PS und eine Pulsdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität auf eine AOIST hinweisen. Die Auskultation ist stark von der zugrundeliegenden Pathologie abhängig und lässt keinesfalls eine genaue Diagnostik zu. Bei einer d-TGA ist der 1. Herzton leise, während der 2. Herzton, bedingt durch die vorn liegende Aortenklappe, singulär und betont ist. Im Fall einer PS lässt sich ein spindelförmiges Systolikum mit p.m. über dem 2./3. ICR links- bzw. rechtsparasternal auskultieren, während bei vermehrter Lungenperfusion, bedingt durch die relative MS und Pulmonalklappeninsuffizienz (PI), vorrangig ein Diastolikum und ein 3. Herzton zu hören ist (6,15).

### 1.1.5.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Im EKG lässt sich meist ein Sinusrhythmus nachweisen, jedoch sind auch andere Grundrhythmen wie wandernde Schrittmacher oder intermittierend supraventrikuläre Tachykardien möglich. AV-Blöcke unterschiedlichen Grades treten insbesondere bei AV-Klappendiskonkordanz, oder AV-Kanal-Defekten auf. Oftmals sind ungewöhnliche Hypertrophiemuster und gleichartig konfigurierte QRS-Komplexe in den meisten präkordialen Ableitungen vorhanden. Trotz häufig defektem Ventrikelseptum lässt sich bei 40-50% der Betroffenen eine Q-Zacke ausmachen (6,15).

### 1.1.5.3 Röntgen-Thorax

Bei vorliegender PS liegt ein normal dimensionierter Herzschatten und eine verminderte Lungengefäßzeichnung vor. Im Gegensatz dazu ist der Herzschatten bei

fehlender PS verbreitert und die Lungengefäße erscheinen, bedingt durch die Lungenüberflutung, zu Beginn prominent, bei fortgeschrittener PH sind sie jedoch durch einen Kalibersprung zu den peripheren Lungengefäßen gekennzeichnet. Die TGA fällt radiologisch häufig durch ein schmales Mediastinum auf (6,15).

#### 1.1.5.4 Echokardiographie und Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die Diagnose ist die Echokardiographie die Methode der Wahl, um die zumeist sehr komplexe zugrundeliegende kardiale Morphologie zu beurteilen. Ausschlaggebend ist der Nachweis einer Hauptkammer mit Verbindung zu beiden bzw. einer gemeinsamen AV-Klappe im Falle eines AVSDs. Die Darstellung einer möglichen rudimentären Kammer und eines VSD sowie die Beurteilung der ventrikulären Funktion und der ventrikuloarteriellen Konnektion bzw. der Lage der großen Gefäße (Transpositionsstellung) sind ebenso durchzuführen (siehe Abb. 7). Mittels Farbdopplersonographie werden der Shuntfluss durch den ASD bzw. PFO oder einem VSD mit oder ohne Obstruktion, die Funktion der AV-Klappen und mittels Dopplersonographie eine mögliche PS, AS oder eine PH nachgewiesen. Weiteres sind zusätzliche Fehlbildungen wie AOIST oder Heterotaxiesyndrome und der venöse Rückstrom abzuklären (6).

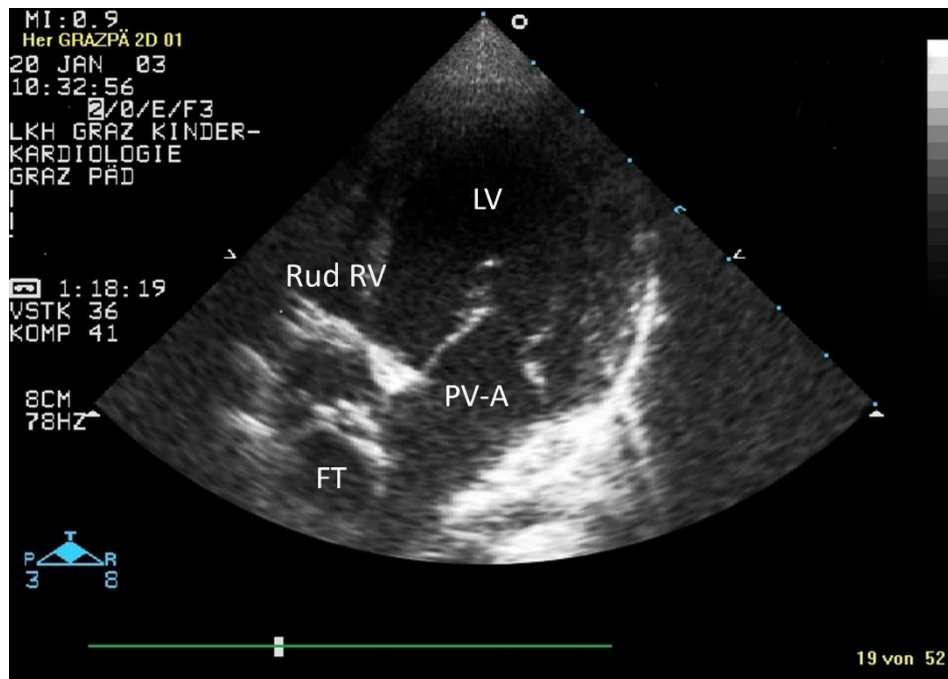


Abbildung 7: 2-d-Echokardiographie einer Trikuspidalatresie (TA) mit totaler cavopulmonaler Konnektion (TCPC) und Fontantunnel (FT), linker Ventrikel (LV), rudimentärer rechter Ventrikel (rud RV), pulmonalvenöses Atrium (PV-A). Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie, Medizinische Universität Graz.

Zunehmend gewinnt in einzelnen Fällen als ergänzende diagnostische Bildgebung auch die MRT an Bedeutung, um insbesondere echokardiographisch schwierig darzustellende Befunde wie Lungen-, und Systemvenenfehlmündungen nichtinvasiv darzustellen (6).

#### 1.1.5.5 Herzkatheteruntersuchung

In jenen seltenen Fällen, in denen echokardiographisch gewisse morphologische Details nicht geklärt werden können, ist eine Herzkatheteruntersuchung für die Beurteilung der Morphologie notwendig (siehe Abb. 8). Angiographisch lassen sich neben den bereits besprochenen Morphologien (siehe Kapitel 1.1.4.4) im Besonderen pulmonal- und systemvenöse Rückflüsse mit möglichen Stenosen, arteriovenöse oder venovenöse Kollateralen oder periphere Stenosen im Lungengefäßbett klären. Präoperativ ist insbesondere die Beurteilung der Druck- und Widerstandsverhältnisse im Lungenkreislauf essenziell, um das Operationsrisiko zu bestimmen (siehe Kapitel 1.2.3.) (1,6).

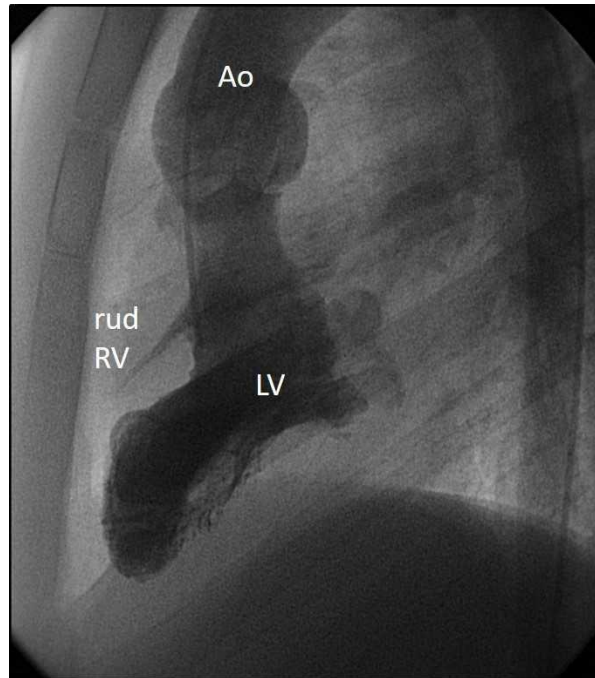


Abbildung 8: Angiographie eines UVH (Trikuspidalatresie) mit morphologisch LV und rudimentärem, dreieckförmigen RV, lateraler Strahlengang . Linker Ventrikel (LV), rudimentärer rechter Ventrikel (rud RV), Aorta (AO). Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie, Medizinische Universität Graz.

### 1.1.6 Prognose bei Spontanverlauf

Der natürliche Verlauf eines UVH ist in dem meisten Fällen mit einer schlechten Prognose assoziiert. In einer Studie von Moodie et al. mit 83 nicht operierten PatientInnen mit morphologisch linker Hauptkammer verstarben 70% noch vor Erreichen des 17. Lebensjahres. Bei Vorliegen einer morphologisch rechten Hauptkammer betrug die 4-Jahres-Überlebensrate lediglich 50%. Die häufigsten Todesursachen waren auf Arrhythmien, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod zurückzuführen (16).

Der günstigste Verlauf ist bei moderater PS mit balancierten Druck- und Widerstandsverhältnissen im Lungenkreislauf, suffizienten AV-Klappen und Abwesenheit subaortaler Obstruktionen zu erwarten. Aufgrund chronischer Zyanose und Hypoxämie sind Komplikationen wie Thrombembolien, hämorrhagische Diathesen, Eisenmangel und Polyglobulie beim Spontanverlauf häufig. Die Mehrzahl verstirbt ohne Therapie aufgrund der Folgen von Herzinsuffizienz bzw. Hypoxie bereits im Säuglingsalter (6,16).

## 1.2 Fontanoperation

### 1.2.1 Fontan-Prinzip

Die erste Fontanoperation wurde 1968 durchgeführt und von Fontan und Baudet 1971 erstbeschrieben (18). Unter Beibehaltung des Prinzips der Kreislaufftrennung wurde die Operationsmethode mehrfach modifiziert. Die Fontanzirkulation beruht auf dem grundlegenden Prinzip, dass unter gewissen Voraussetzungen ein eigener subpulmonaler Ventrikel zur Lungenperfusion nicht erforderlich ist. Während zu Beginn versucht wurde eine Konnektion zwischen RA und Pulmonalarterie mittels Klappenersatz herzustellen, etablierte sich im Laufe der Jahre die extrakardiale Fontanoperation, bei der beide Hohlvenen meist in zwei Teilschritten direkt an die Pulmonalarterien anastomosiert werden, als Methode der Wahl (19,20).

Der physiologisch erhöhte PVR und das kleine Kaliber der Pulmonalgefäße machen eine Kreislaufftrennung nach dem Fontanprinzip im Neugeborenenalter unmöglich. Vielmehr steht zunächst die Optimierung der Pulmonal- und Systemperfusion sowie des systemvenösen Rückflusses im Vordergrund (19). Im Fall einer reduzierten oder fehlenden Lungenperfusion gewährleistet das Anlegen eines aortopulmonalen Shunts die Verbesserung der ausgeprägten Zyanose sowie des Wachstums der Lungenarterien. Dabei kann der Shunt entweder als modifizierter Blalock-Taussig-Shunt vom Truncus brachiocephalicus bzw. Arteria subclavia zur ipsilateralen Pulmonalarterie oder als zentraler Shunt von der Aorta ascendens zum Pulmonalarterienstamm implementiert werden. Im Gegensatz dazu beugt die Damus-Kaye-Stansel-Anastomose bei pulmonaler Hyperperfusion einer exzessiven Zunahme des PVR sowie der Volumenüberlastung des singulären Ventrikels vor. Dabei wird der Truncus pulmonalis durchtrennt und das proximale Ende End-zu-Seit mit der Aorta ascendens anastomosiert, während das distale Ende verschlossen wird. Eine adäquate Lungenperfusion wird durch Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig-Shunts erzielt. Diese Technik wird ebenso bei reduzierter Aortenperfusion angewandt, um eine ausreichende Systemperfusion sicherzustellen. Das Banding der Pulmonalarterie spielt nur mehr eine untergeordnete Rolle im Management der pulmonalen Hyperperfusion (2,21).

Im Alter von 4-12 Lebensmonaten erfolgt als erster Schritt der Kreislauftrennung die partielle cavopulmonale Konnektion (PCPC) in Form der bidirektionalen oberen cavopulmonalen Anastomose. Bei diesem auch als bidirektionale Glenn-Anastomose bezeichneten Teilschritt werden unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine systemisch-pulmonale Shunts verschlossen, die Pulmonalarterie vom Systemventrikel abgesetzt und beide Enden blind vernäht. Nach Durchtrennung der Vena cava superior (VCS) kranial des Sinusknotens, wird das kardiale Ende der VCS verschlossen und das obere Ende End-zu-Seit mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert. Meist werden die Venae Azygos abgesetzt und im Fall einer linken persistierenden oberen Hohlvene ohne Verbindung zur rechten VCS diese gleichermaßen mit der linken Pulmonalarterie konnektiert. Alternativ kann in Vorbereitung auf eine Fontan-Operation mit intraatrialem lateralen Tunnel eine Hemi-Fontan-Operation durchgeführt werden. Hierbei werden beide Enden der durchtrennten VCS mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert, wobei die Mündung der VCS in das RA vorübergehend mit einem Patch verschlossen wird. Im Rahmen der späteren Fontan-Komplettierung wird der Patch wieder entfernt und ein intraatrialer Tunnel, über den der Blutfluss aus der VCI in die VCS führt, implementiert.

Nach diesem ersten Teilschritt der Fontanoperation fließt nun das venöse Blut der oberen Körperhälfte direkt in das Pulmonalarteriensystem, während das venöse Blut aus der unteren Körperhälfte weiterhin in das RA bzw. in weiterer Folge in den Systemkreislauf drainiert. Damit kommt es zu einer Reduktion der Volumenbelastung des Systemventrikels, allerdings besteht durch die venöse Zumischung nach wie vor eine wenn auch geringere Zyanose als zu vor (2,21) .

Die totale cavopulmonale Konnektion (TCPC) erfolgt im Alter von 3 bis 4 Jahren und führt zur vollständigen Trennung des System- und Pulmonalkreislaufs. Heutzutage wird meist ein extrakardiales Conduit in Form einer Gefäßprothese aus Goretex-Kunststoff eingesetzt. Diese wird - nach Absetzen der VCI vom RA – End-zu-End mit der VCI und End-zu-Seit mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert, um so den Blutfluss aus der VCI in die rechte Pulmonalarterie zu leiten (siehe Abb. 9 und 10).

Bei PatientInnen mit Risikofaktoren wird eine Fenestration zwischen Conduit und Atrium als „Überlaufventil“ angelegt, um postoperativ bei einer passageren Erhöhung des PVR einem exzessiven Anstieg des zentralvenösen Drucks (ZVD) vorzubeugen, allerdings auf Kosten der arteriellen Sauerstoffsättigung. Nach hämodynamischer

Stabilisierung kann die Fenestration interventionell wieder verschlossen werden. Mit Ausnahme des Sinus coronarius und etwaiger venöser Kollateralen sowie der möglichen Fenestration erhält der Systemventrikel nun ausschließlich oxygeniertes pulmonalvenöses Blut, was zu einer nahezu vollständigen Aufhebung der Zyanose führt (2,20–22).

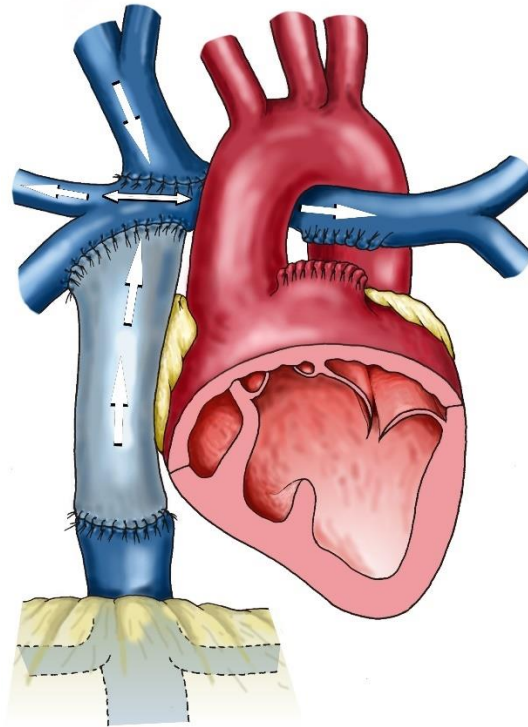


Abbildung 9: Schema einer TCPC mit extrakardialen Tunnel. Nach Gamillscheg et al. J Kardiologie 2010;17(11-12): 419-422 (20).

Beim HLHS geht der Kreislaufftrennung nach dem Fontan-Prinzip die Norwood-Operation nach hämodynamischer Stabilisierung bereits in den ersten Lebensstagen voraus. Dabei wird die Systemperfusion über eine Damus-Kaye-Stansel-Anastomose zwischen Truncus pulmonalis und Aorta („Neo-Aorta“) gesichert. Eine adäquate Lungenperfusion wird mittels Blalock-Taussig- oder Sano-Shunt, einer Verbindung zwischen RVOT und Pulmonalarterie, erzielt (12).

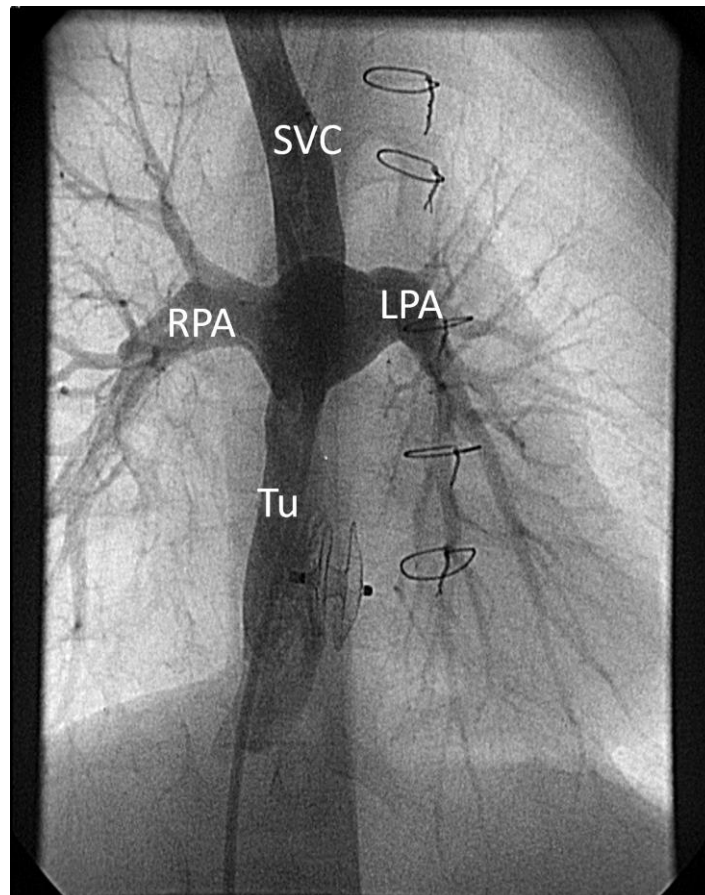


Abbildung 10: Angiographische Darstellung nach Fontanoperation mit Darstellung des intraatrialen Tunnels, der linken (LPA) und rechten Pulmonalarterie (RPA), der Vena cava superior (SVC) und des intraatrialen Tunnels (Tu) nach Verschluss einer Fenestration mit einem Amplatzer Septal Occluder in a.p.-Projektion. Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie, Medizinische Universität Graz

## 1.2.2 Fontan-Physiologie

In einer Fontan-Zirkulation sind Pulmonal- und Systemkreislauf in Serie geschaltet. Die direkte Anbindung des systemvenösen Rückflusses an die Pulmonalarterien ohne dazwischen geschalteten subpulmonalen Ventrikel führt zu einem Anstieg bzw. einer Nivellierung des ZVD an den pulmonalarteriellen Druck (PAP) sowie zum Verlust des pulsatilen Pulmonalarterienflusses. Die dadurch entstehende venöse Hypertonie hat gemeinsam mit einem niedrignormalen linksatrialen Druck (LAD) einen transpulmonalen Gradienten ( $TPG = ZVD - LAD$ ) von wenigem mmHg zur Folge, der die treibende Kraft für die Lungenperfusion darstellt. Der systemvenöse Rückfluss zum Herzen und damit auch die Lungenperfusion werden durch die Sogwirkung bei der Inspiration infolge des negativen intrathorakalen Druckes unterstützt (20).

Die Regulation des Herzzeitvolumens bei PatientInnen mit Fontanzirkulation unterscheidet sich wesentlich von der biventrikulären Herzphysiologie und ist noch unzureichend geklärt. Eine wichtige Rolle wird hierbei vor allem dem PVR zugeschrieben, welcher gemeinsam mit dem ZVD und dem LAD den transpulmonalen Fluss bestimmt und die Vorlast limitiert, während die Kontraktilität des Ventrikels, Herzfrequenz und Nachlast im Vergleich zu einer biventrikulären Zirkulation von geringerer Bedeutung sind (23).

### 1.2.3 Selektionskriterien

Um diese „passive“ pulmonale Perfusion zu ermöglichen, müssen gewisse präoperative hämodynamische Voraussetzungen erfüllt werden. Die bereits 1978 publizierten „ten commandments“ nach Fontan und Choussat (24) werden heutzutage nicht mehr in ihrer Gesamtheit eingefordert. Neben einer normalen Funktion des Systemventrikels mit suffizienten AV-Klappen und freiem Fluss über den ventrikulären Ausflusstrakt und der Aorta, sind vor allem hämodynamische und anatomische Kriterien der pulmonalen Strombahn bedeutend. Letztere beinhalten unter anderem folgende:

- adäquate Pulmonalarteriengröße (Mc-Goon-Ratio  $> 2$ ; Nakata-Index  $> 300\text{mm}^2/\text{m}^2$ )
- niedriger Pulmonalarterienmitteldruck (mPAP;  $< 15\text{mmHg}$ )
- niedriger transpulmonalen Gradienten (TPG;  $< 5\text{mmHg}$ )
- niedrige Lungengefäßwiderstand (RPI;  $< 2\text{-}3 \text{ WE} \times \text{m}^2$ )
- Fehlen von Pulmonalarterienstenosen und -distorsionen

Das Vorliegen eines Heterotaxiesyndroms, ein Operationsalter  $< 2$  Jahren bei Fontankomplettierung und komplexe Anatomien stellen operative Risikofaktoren dar (2,15,20).

## 1.2.4 Frühkomplikationen

In der frühen Phase nach einer Fontanoperation kann bereits ein leichter, reaktiver Anstieg des PVR in einer starken Zunahme des ZVD und konsekutiv des TPG resultieren und Ödeme, Ergüsse und Aszites zur Folge haben. Andererseits führt der erhöhte PVR zu einer reduzierten Lungenperfusion und damit sowohl zu einer verminderten Vorlast des Systemventrikels als auch zur Hypoxämie. Die dadurch stark eingeschränkte Ventrikelfunktion kann im äußersten Fall in einem Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) mit Multiorganversagen enden (20). Tachykardie Rhythmusstörungen können ebenso zum LCOS beitragen und damit diesen Circulus vitiosus verstärken (25,26).

## 1.2.5 Spätkomplikationen

Wenngleich sich die Frühmortalität der Fontanoperation durch Fortschritte der Kinderherzchirurgie und Intensivmedizin auf unter 5% senken ließ, wird der Langzeitverlauf von erheblicher Morbidität begleitet. Unter dem Begriff „fontan failure“ werden Spätkomplikationen nach einer Fontanoperationen zusammengefasst. Diese können verschiedene Organsysteme betreffen (siehe Abb. 11) und resultieren aus einem progredientem chronischen LCOS sowie einem chronisch gesteigerten ZVD (20,27). Die wichtigsten Spätkomplikationen werden im Weiteren beschrieben.

Organ/system	Complication	Mechanism	Clinical Findings
Lungs	Veno-venous/atrial shunts	Gradient-dependent passive circulation	Cyanosis, dyspnea, hypoxia, exercise intolerance
	Plastic bronchitis Chylothorax Thromboembolism Pulmonary hypertension	↓ Lymphatic return ↓ Lymphatic return Hypercoagulability Vascular hyperreactivity	
Kidneys	Proteinuria	Hyperfiltration due to venous hypertension Ischemia due to ↓CO	Edema, ascites Dyspnea, oliguria
	Kidney injury (acute/chronic)		
Bowel	Protein-losing enteropathy	↓ Lymphatic return Splanchnic venous congestion Systemic inflammation Hormonal activation	Malnutrition, edema, ascites, diarrhea
Liver	Chronic liver disease	Liver congestion Ischemia due to ↓CO	Ascites, varices, encephalopathy, hepatocarcinoma
Brain	Cerebrovascular disease	Cardioembolic Ischemia due to ↓CO	Decreased executive skills
Heart	Brady and Tachyarrhythmias Ventricular dysfunction	Atrial and ventricular remodeling Activation of neurohormonal systems	Hemodynamic instability Dyspnea, exercise intolerance
Vascular system	Varicosities	Venous hypertension ↓ Lymphatic return	Edema, varicose veins

Abbildung 11 Übersicht über systemische Komplikationen bei Fontanzirkulation. Nach Téllez L, Rodríguez-santiago E, Albillos A. Fontan-Associated Liver Disease : A Review. 2019;17(2):192–204. (27)

### 1.2.5.1 Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands

Trotz präoperativ normalem PVR kann es bei einigen Fontan-PatientInnen im Langzeitverlauf zu einem allmählichen Anstieg des RPI nach der Fontan-Operation kommen. Der fehlende pulsatile Fluss in den Pulmonalarterien führt zu einer endothelialen Dysfunktion mit Freisetzung vasoaktiver Substanzen und konsekutivem Anstieg des RPI. Des Weiteren können rezidivierende Mikorembolien zur Entwicklung des Umbaus der Lungenstrombahn beitragen (20,25).

### 1.2.5.2 Herzrhythmusstörungen

Sowohl intraoperative Schädigungen des Reizleitungssystems, als auch ein postoperatives kardiales Remodelling können zur Entstehung von Arrhythmien

beitragen. Mit einer Inzidenz von bis zu 50% erhöhen supraventrikuläre Arrhythmien die Langzeitmorbidity erheblich (25,28).

#### 1.2.5.3 Thrombembolische Ereignisse

Thrombembolische Ereignisse stellen im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation eine der häufigsten Todesursachen dar. Einerseits führen der erhöhte ZVD und etwaig auftretende Herzrhythmusstörungen zu einer Hypozirkulation im venösen System des Fontankreislaufs, was durch die damit einhergehende Stase eine Gerinnungsaktivierung zur Folge haben kann. Andererseits tragen implantierte Fremdmaterialien sowie die durch eine Leberfunktionsstörung bedingte Hyperkoagulabilität zur Entstehung von intra- und extrakardialen Thromben bei. Das klinische Spektrum der Manifestation thrombembolischer Ereignisse reicht vom asymptomatischen Verlauf bis hin zum ischämischen Insult (25,28).

#### 1.2.5.4 Zunehmende Zyanose

Der chronisch erhöhte ZVD kann zu einer starken Entwicklung präexistenter venösen Kollateralen führen, welche über einen R/L-Shunt eine zunehmende Hypoxämie begünstigen (siehe Abb. 13). Ebenso trägt der weiterhin in das funktionelle LA mündende Sinus Coronarius zur zunehmenden Zyanose bei. Die dadurch entstehende Polyglobulie erhöht wiederum das Risiko für thrombembolische Ereignisse (25).

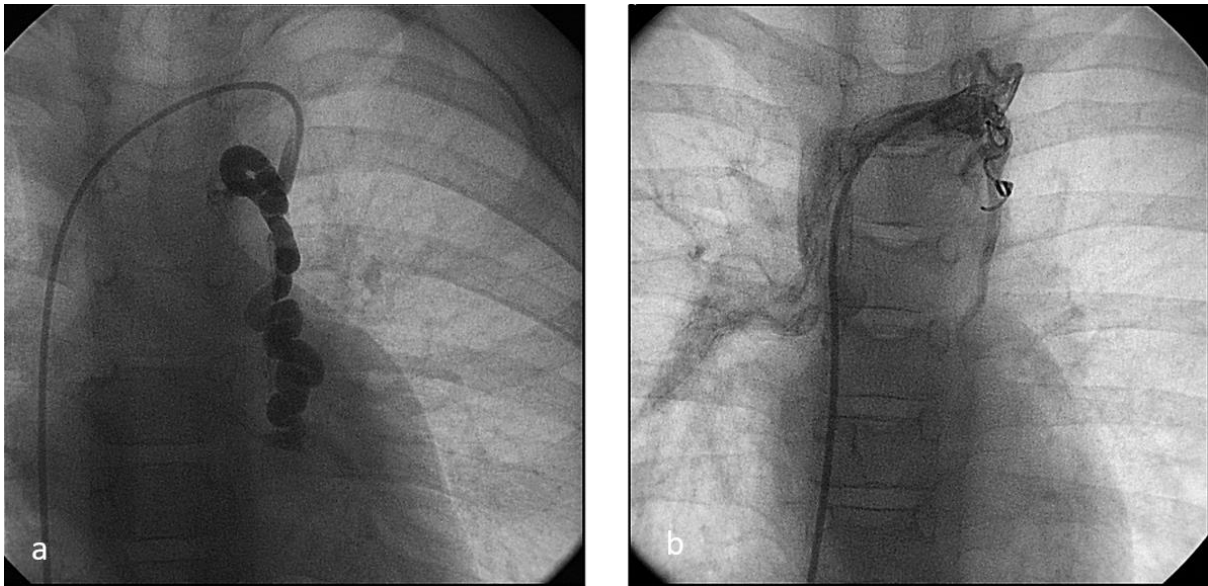


Abbildung 13: Venöse Kollaterale aus der V. Anonyma mit Drainage in das LA vor (a) und nach (b) Coilverschluss in a.p.-Projektion. Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie, Medizinische Universität Graz

#### 1.2.5.5 Eiweißverlustsyndrome

Mit einer Mortalität von bis zu 50% stellt die Protein-Losing Enteropathy (PLE) eine lebensbedrohliche Komplikation im postoperativen Langzeitverlauf von Fontan-PatientInnen dar. Die Inzidenz beträgt 3-18%, wobei die PLE Wochen bis Jahre nach der Fontan-Operation auftreten kann (29).

Der genaue Pathomechanismus der PLE ist ungeklärt. Eine eingeschränkte lymphatische Zirkulation, insbesondere an der Mündungsstelle des Ductus thoracicus in die V. anonyma aufgrund des erhöhten ZVD, scheint jedoch eine maßgebliche Rolle zu spielen. Zusätzlich auftretende Entzündungsreaktionen sowie Minderperfusion der Mesenterialgefäße und eine daraus resultierende gestörte Funktionsfähigkeit der Enterozyten erhöhen das Risiko für das Auftreten einer PLE zusätzlich. Neben Ödemen, Diarrhoe, Steatorrhoe und Bauchschmerzen wird die PLE ferner durch Aszites, Pleura- und Perikardergüsse klinisch manifest. Die Diagnose stützt sich weiteres auf eine Hypoalbuminämie im Serum sowie auf erhöhte Alpha-1-Antitrypsin-Spiegel im Stuhl. Laborchemisch auffällig kann sich zudem eine Hypokalzämie, Lymphozytopenie und eine Hypogammaglobulinämie zeigen, wobei letztere in einer erhöhten Infektneigung resultieren können (25,30–32).

Für die sogenannte „Plastic Bronchitis“ wird ein ähnlicher Pathomechanismus angenommen wie für die PLE. Sogenannte „Casts“, bestehend aus Fibrin und Mucus, führen hierbei zu einer lebensbedrohlichen Obstruktion des Bronchialbaums (33).

### 1.2.6 Fontan-assoziierte Lebererkrankung (FALD)

Als FALD werden Veränderungen der Leberfunktion und -struktur bezeichnet, welche aus der Fontan-Zirkulation resultieren und nicht durch andere Krankheitsbilder erklärbar sind (34). Bei ca. 43% der PatientInnen liegt 30 Jahre nach Fontan-Operation eine fortgeschrittene Leberfibrose vor (35). Die Einstufung des Schweregrads ist jedoch durch vermehrt asymptomatische Verläufe und einer fehlenden Korrelation zwischen laborchemischen Parametern und dem histologischen Fibrosegrad erschwert (34). Das Endstadium der FALD kann sich mit dem Vollbild einer Leberzirrhose präsentieren. Dieses kann neben den Folgen der portalen Hypertonie wie Aszites und Ösophagusvarizenblutungen auch die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms als Spätfolge beinhalten. Benigne Lebertumore wie Leberzelladenome, oder fokale noduläre Hyperplasien können ebenso auftreten (28,36).

#### 1.2.6.1 Pathophysiologie der FALD

Der physiologische Druck im Bereich der Lebersinusoide liegt bei Gesunden bei etwa 5 mmHg. Bei Fontan-PatientInnen kann der ZVD auf >25 mmHg ansteigen insbesondere, wenn die PatientInnen aktiv sind. Der chronisch erhöhte ZVD führt zu einem Druckanstieg in den Lebervenen und in weiterer Folge in den Lebersinusoiden, was deren Dilatation nach sich zieht. Die damit einhergehende transendotheliale Hyperfiltration des Blutes führt zu Ausbildung perisinusoidale Ödeme. Insbesondere in Stoffwechselzone 3 kommt es daher zu einer Hypoxie der Hepatozyten (siehe Abb. 14).

Reflektorisch wird der Blutfluss über die A. hepatica gesteigert. Diesen Kompensationsmechanismus bezeichnet man auch als „hepatic arterial buffer response (HABR)“, welcher jedoch ab einem ZVD >20 mmHg nicht mehr gänzlich suffizient ist. Des Weiteren kommt es bei Fontan-PatientInnen im Langzeitverlauf fast regelhaft zu einem chronischen LCOS. Die daraus folgende arterielle Minderversorgung der Leber verursacht zusätzlich hypoxische Schäden des Parenchyms.

Außerdem wird angenommen, dass es bereits in der Neonatalperiode zu Schädigung des Leberparenchyms durch Hypoxämie und Schockgeschehen (bedingt durch die Hämodynamik der UVH an sich) kommt. Zusätzlich scheinen perioperative Phasen der Hypoxämie schon vor Fontan-Komplettierung zur arteriellen Minderversorgung zu führen (27,28,37,38).

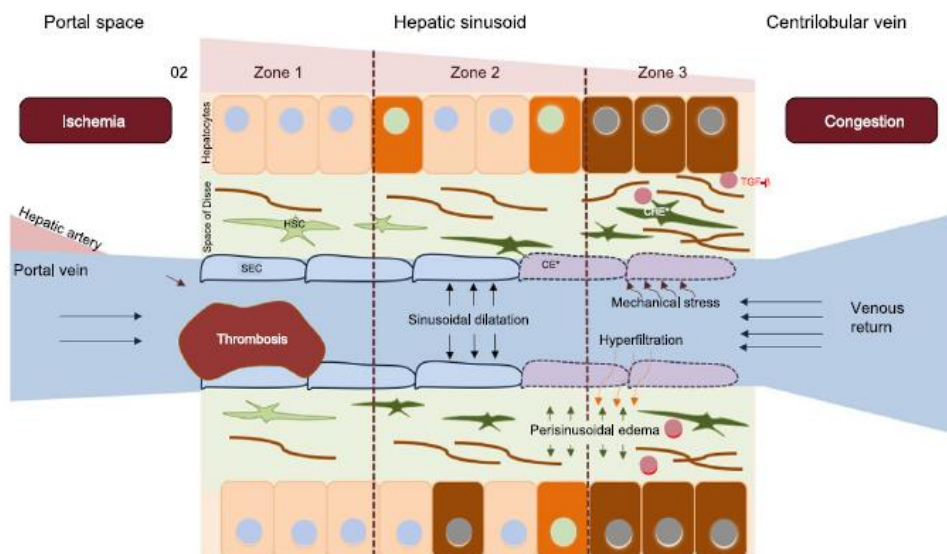


Abbildung 14: Pathophysiologie der FALD ; sinusoidale Endothelzelle (SEC), Ito-Zelle (hepatic stellate cell; HSC). Nach Téllez L, Rodríguez-santiago E, Albillos A. Fontan-Associated Liver Disease : A Review. 2019;17(2):192–204. (27).

Weiteres aktivieren die durch die Dilatation entstehenden vaskulären Scherkräfte Fibroblasten im Disse'schen Raum, welche eine wesentliche Rolle im fibrotischen Umbau der Leber spielen (27,28,37–39).

Darüber hinaus wird angenommen, dass thrombembolische Ereignisse von wesentlicher Bedeutung in der Pathophysiologie der FALD sind. Neben der Stase im Bereich des venösen Systems tragen Veränderungen der primären und sekundären Hämostase zur intravasalen Blutgerinnung bei (siehe Abb. 15). Mikrothromben und Ischämien können eine zusätzliche Aktivierung der Ito-Zellen bedingen (40).

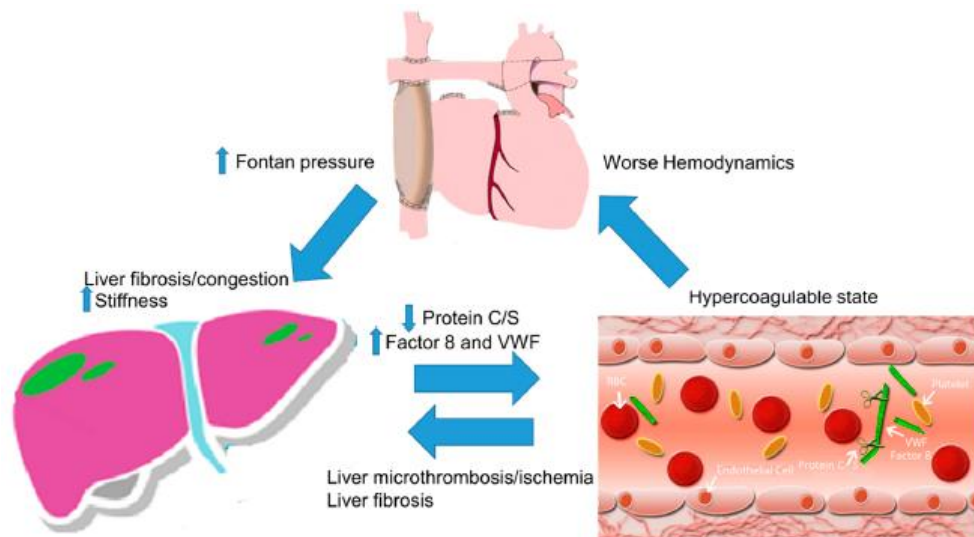


Abbildung 15: Pathophysiologie der FALD nach Alsaied T, Possner M, Lubert AM, Trout AT, Gandhi JP, Garr B, et al. Thromboembolic Events Are Independently Associated with Liver Stiffness in Patients with Fontan Circulation. *J Clin Med.* 2020;9(2):418. (40).

## 1.2.6.2 Diagnostik der FALD

### 1.2.6.2.1 Laborparameter

In der Regel treten die ersten laborchemischen Veränderungen etwa 10 Jahre nach der Fontan-Operation auf. Die Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) stellt die häufigste Laborveränderung dar und tritt bei 70% der PatientInnen mit Fontanzirkulation auf. Weiteres lässt sich zu Beginn vielfach eine Erhöhung des indirekten Bilirubins finden. Beide laborchemischen Veränderungen sind bei 80% der PatientInnen nach 4 Jahren weiter fortgeschritten und sind vermutlich durch sinusoidale Dilatation bedingt (27,41). Mit beginnender Leberfibrose tritt in weiterer Folge häufig ein leichter Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase ein. Im fortgeschrittenen Stadium können zusätzlich eine Hypoalbuminämie und eine

Thrombozytopenie auftreten (siehe Abb. 16). Letztere können jedoch nicht nur im Rahmen einer FALD, sondern auch bei der PLE bzw. einer Splenomegalie vorkommen. Eine Erhöhung der International Normalized Ratio (INR) ist ebenso Ausdruck eines fortgeschrittenen FALD-Stadiums. Mehrere Nicht-invasive Leberfunktionstests wie der Model for End Stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) Score, Fibrosis-4 (FIB-4) Score, AST to Platelet Ratio Index (APRI) oder FibroSure kombinieren verschiedene Laborparameter. Auch wenn diese Methoden nur unzureichend für FontanpatientInnen validiert wurden, finden Sie im klinischen Alltag zunehmend Anwendung. Während der MELD-XI Score Korrelation mit histologischen Veränderungen der FALD zeigt, ist dies beim FibroSure nicht der Fall (27,41–44). APRI und FIB-4 korrelieren mit radiologischen Befunden. Fehlende Cutoff-Werte, die meist nur milde Ausprägung der Laborveränderungen sowie die oftmals bestehende therapeutische Antikoagulation tragen weiters zur Limitation der Laborparameter bei (27,41–44).

	FB	< 10 years	10-15 years	> 15 years	
		Sinusoidal congestion without fibrosis		Fibrosis without portal hypertension	Advanced fibrosis and/or portal hypertension
Clinical Findings		Asymptomatic Painful hepatomegaly (53%) Hepato-jugular reflux	Asymptomatic Painful hepatomegaly Hepato-jugular reflux	Ascitos Esophageal varices Hepatic-encephalopathy	
Analytica		Indirect hiperbilirubinemia ↑↑↑ GGT	Indirect hiperbilirubinemia ↑↑↑ GGT ↑ AST-ALT (x3-5 fold) (30%)	↓↓ Albumin ↓↓ Platelets ↑↑ INR	
Histology		Sinusoidal dilation in zone 3 Hemorrhagic necrosis in zone 3	Necrosis in zone 3 Perisinusoidal fibrosis Regenerative nodules	Fibrosis in "central-central" bridges Regenerative nodules	

Abbildung 16 Der chronoloigsche Verlauf der FALD. Nach Rodríguez de Santiago E, Téllez L, Garrido-Lestache Rodríguez-Monte E, Garrido-Gómez E, Aguilera-Castro L, Álvarez-Fuente M, et al. Fontan protein-losing enteropathy is associated with advanced liver disease and a proinflammatory intestinal and systemic state. *Liver Int.* 2020;40(3):638–45 (32)

#### 1.2.6.2.2 Bildgebungen

Sonographisch zeigt sich bei fast allen FontanpatientInnen ab einem medianen Alter von 26 Jahren eine heterogene Echogenität des Leberparenchyms (32,41). Des Weiteren zeigt sich gehäuft eine noduläre Oberflächenveränderungen sowie Zeichen des portalen Hypertonus z.B. in Form einer Splenomegalie. Aufgrund der geringen Sensitivität eignet sich die Sonographie jedoch nur bedingt zur Diagnostik fibrotischer Leberveränderungen (32,41).

Mittels kontrastmittelunterstützter MRT lassen sich die Morphologie, die allgemeine Struktur der Leber und solide Leberläsionen detailliert beurteilen. CT-Untersuchungen des Abdomens weisen zwar eine vergleichbare Sensitivität wie die MRT auf, werden jedoch aufgrund der Strahlenbelastung bei Kindern und Jugendlichen nur bei besonderen Fragestellungen durchgeführt (37,41).

#### 1.2.6.2.3 Elastographie

Die Elastographie ist eine nicht-invasive Sonographie-, oder MRT-gestützte Methode zur Beurteilung der Lebersteifigkeit. Allerdings kommt es bereits in der Regel aufgrund der Leberkongestion zu erhöhten Messwerten. Daher erlaubt die Elastographie keine sichere Unterscheidung zwischen Kongestion und Fibrose und bedingt eine Überschätzung des Fibrosegrads der Leber. Es wird angenommen, dass elastographische Messungen eine größere Bedeutung als Verlaufsparemeter haben (32,41).

#### 1.2.6.2.4 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie stellt den Goldstandard für die Erfassung von pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms dar. Typische histologische Merkmale der FALD umfassen Dilatationen der Sinusoide, perisinusoidale und perivenuläre Fibroseareale sowie zentrolobuläre Nekrose. Im Gegensatz zu anderen Zirrhoseformen steht die Inflammation bei der FALD nicht im Vordergrund. Die

Indikation zur Leberbiopsie wird bei unklarer Ätiologie der Lebererkrankung und zur Beurteilung suspekter Leberläsionen sowie vor Leber- oder Herztransplantationen gestellt (32).

### 1.2.6.3 Gallensäuren

GS stellen gemeinsam mit Phospholipiden die wichtigsten Bestandteile der Gallenflüssigkeit dar, welche sich weiters aus Bilirubin, Cholesterin, Elektrolyten, Wasser und Proteinen zusammensetzt.

#### 1.2.6.3.1 Biosynthese der GS (Abbildung 17)

Die GS werden in den Hepatozyten aus Cholesterin gebildet und bestehen chemisch gesehen aus einem Zyklopentanperhydrophenanthrenring (Steroidring) und einer Seitenkette bestehend aus 5 Kohlenstoffatomen mit einer terminalen Carboxygruppe. Die primären GS werden in der Leber durch spezifische Einführung von OH-Gruppen im Bereich des Steroidrings gebildet. Durch das Schrittmacherenzym der GS-Biosynthese, Cholesterin-7 $\alpha$ -Hydroxylase, erfolgt zunächst die Hydroxylierung am C<sub>7</sub>-Atom. Bleibt eine weitere Hydroxylierung aus, entsteht die Chenodeoxycholsäure (CDCA). Wird zusätzlich eine Hydroxygruppe am C<sub>12</sub>-Atom eingeführt erfolgt die Umwandlung in die Cholsäure (CA). Neben dem soeben beschriebenen klassischen Weg der GS-Biosynthese existieren alternative Stoffwechselwege, welche jedoch im Gesunden von untergeordneter Bedeutung sind (45–47).

Im weiteren Verlauf werden die primären GS noch in Hepatozyten überwiegend mit den Aminosäuren Glycin (G) oder Taurin (T) konjugiert. Dies trägt zu einer größeren Hydrophilizität der GS bei und führt zur Bildung der Konjugate GCA/TCA bzw. GCDCA/TCDCa. Diese werden anschließend in die kanalikuläre Galle ausgeschieden. Während beim Erwachsenen die Konjugation mit G überwiegt, erfolgt diese beim Neugeborenen und Säugling weitgehend mit T (45,46).

Nach der Ausscheidung der Galle in den Darm werden die GS durch die Einwirkung bakterieller Enzyme metabolisiert. Im terminalen Ileum und Kolon erfolgt zunächst die

Dekonjugation der Aminosäuren, gefolgt von der 7 $\alpha$ -Dehydroxylierung, wodurch die sekundären GS Desoxycholsäure (DCA) und Lithocholsäure (LCA) entstehen (siehe Abb. 17).

Weiters stellt die Ursodesoxycholsäure (UDCA) einen kleinen Anteil des GS-Pools dar. Diese entsteht nicht in der Leber, sondern vermutlich durch Einfluss von Enzymen aus der CDCA im Kolon. Der Großteil der GS wird im terminalen Ileum und Kolon passiv absorbiert und gelangen über den enterohepatischen Kreislauf (EHC) zurück zur Leber (48).

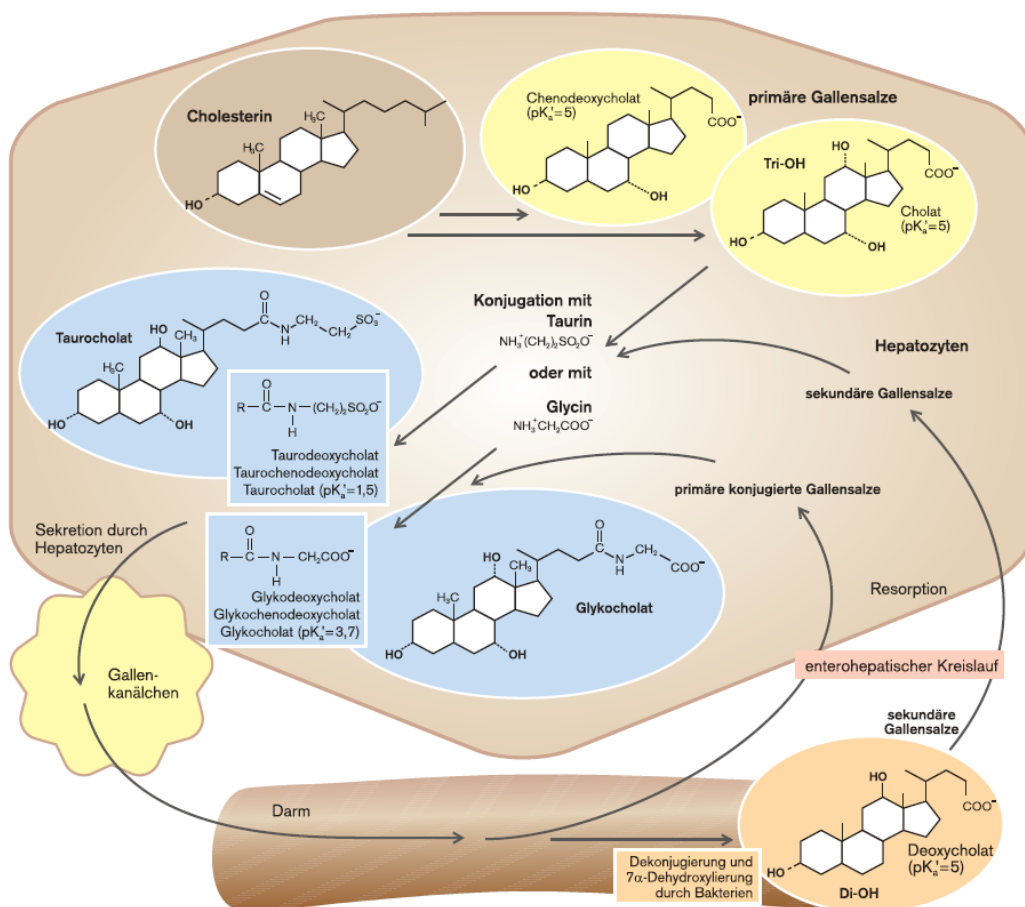


Abbildung 17: Die Synthese der Gallensalze in der Leber und der enterohepatischer Kreislauf. Nach Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie; 2019. 1032 p. (49)

### 1.2.6.3.2 Enterohepatischer Kreislauf (EHC)

Trotz einer Gallensäuresekretion pro Tag von 12-36g, beträgt die tägliche Gallensäuresynthese lediglich ca. 0,5 % der Sekretionsrate. Der gesamte GS-Pool

beträgt lediglich ca. 3g und rezirkuliert bis zu 12 Mal pro Tag im sogenannten EHC um den täglichen Gesamtbedarf an GS zu decken (45,49).

Die in den Dünndarm ausgeschiedenen GS werden zu 95 % im Darm reabsorbiert. Dies wird hauptsächlich durch den Na<sup>+</sup>-GS-Symporter ASBT (active sodium bile salt transporter) ermöglicht, welcher vor allem negativ geladene, konjugierte GS in die Enterozyten des terminalen Ileums befördert. Weiteres können unkonjugierte GS im Verlauf des gesamten Dünndarms passiv durch Diffusion reabsorbiert werden. Die absorbierten GS gelangen dann an Albumin gebunden über die Pfortader zurück in die Lebersinusoiden, wo sie von den Hepatozyten aufgenommen werden. Auch sekundäre GS werden in der Leber entweder mit G oder T konjugiert und anschließend gemeinsam mit den primären GS wieder in die kanalikuläre Galle sezerniert. Während der interdigestiven Phase gelangt die Galle in die Gallenblase, wo sie eingedickt und gespeichert wird. Im Rahmen der intestinalen Verdauungsphase kontrahiert die Gallenblase, wodurch die Galle ins Duodenum entleert wird und der Kreislauf aufs Neue beginnt (45,49).

#### 1.2.6.3.3 Funktionen der GS

GS besitzen einerseits ein lipophiles Cholesteringerüst, andererseits einen hydrophilen Aminosäurerest, wodurch sie ihren amphiphilen Charakter erhalten und als Emulgatoren wirken. Bei ausreichend hoher Konzentration bilden GS im wässrigen Milieu gemeinsam mit Phospholipiden sogenannte gemischte Mizellen. Diese sind durch nach außen gerichtete hydrophile und nach innen gerichtete hydrophobe Anteile charakterisiert (49,50).

Die wichtigste Aufgabe der GS stellt die Elimination des Cholesterins dar. Einerseits erfolgt die Ausscheidung über die Solubilisierung des Cholesterins in gemischten Mizellen und in weiterer Folge über die Faeces, andererseits über die Biosynthese der GS selbst aus Cholesterin (51).

Weiters spielen GS eine bedeutende Rolle in der Verdauung und Absorption von Lipiden. Die Bildung von gemischten Mizellen vergrößert die Fett-Wasser-Grenzfläche, wodurch sich eine größere Angriffsfläche für die hydrophilen Pankreaslipasen ergibt. Die entstandenen Lipolyseprodukte können sich im Anschluss mittels der Mizellen an

die Enterozytenmembran anlagern und absorbiert werden. Des Weiteren ermöglichen GS unter anderem die Absorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K (49,50).

Der aktive Transport von GS in die Gallekanälchen führt zu einer osmotisch induzierten Stimulation des Galleflusses und einer erhöhten Phospholipidsekretion. Weitere Funktionen beinhalten Regulierung der gastrointestinalen Motilität und der Resorption von Wasser und Elektrolyten aus dem Kolon, sowie Beeinflussung des hormonellen Milieus (46,51,52).

#### 1.2.6.3.4 GS in der Pädiatrie

Der GS-Pool steigt nach der Geburt aufgrund der verminderten Effizienz des hepatischen Transports stark an, sodass die Konzentration der GS im Serum während des ersten Lebensjahres erhöht ist. Dieser Umstand wird als „physiologische Cholestase des Säuglings“ bezeichnet. Im Laufe des Kindesalters gleicht sich die Konzentration allerdings zunehmend an die des Erwachsenen an. Ab einem Alter von ca. 11 Jahren sind die GS-Werte im Serum mit jenen von Erwachsenen vergleichbar.

Während beim Fetus der Anteil an CDCA überwiegt, liegt beim Neugeborenen eine hohe CA/CDCA-Ratio vor. Im Unterschied zum Erwachsenen erfolgt die Konjugation beim Neugeborenen und Säugling weitgehend mit T. Es wird vermutet, dass dies in erster Linie aufgrund des hohen T Gehalts in der Muttermilch bedingt ist. Weiteres lassen sich in der Galle des Fetus und Neugeborenen sogenannte „atypische GS“ bzw. Muricholsäuren finden, welche beim gesunden Erwachsenen nicht messbar sind. Bei erwachsenen Cholestase-PatientInnen konnten Muricholsäuren jedoch ebenfalls nachgewiesen werden (46).

#### 1.2.6.4 Die Rolle der GS und des TF bei der FALD

Es konnte gezeigt werden, dass GS neben ihren klassischen Aufgaben, wie der Gallebildung und Lipidabsorption, auch als Liganden an nukleären Rezeptoren wirken und so Einfluss auf den Glucose-, Lipid- und Energiemetabolismus nehmen können

(51,53). Des weiteren gewinnen GS immer mehr an Bedeutung, seitdem ihre Rolle als mögliche Biomarker für hepatische, intestinale und metabolische sowie kardiologische Erkrankungen bekannt wurde (54).

In einer Studie von Grangl et al. (55) konnte gezeigt werden, dass bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern (Fallot'sche Tetralogie), welche mit Rechtsherzinsuffizienz und Rückstau in den großen Kreislauf einhergehen, erhöhte Gallensäurekonzentrationen im Serum vorliegen (55). Bereits 1993 konnten bei FP erhöhte Gesamt-GS-Werte im Serum festgestellt werden (56). Weiteres wurden unterschiedlich starke Effekte einzelner GS auf die TF-Aktivierung beobachtet (57,58). Da die prokoagulatorischen Effekte erhöhter GS-Konzentrationen bereits bekannt sind (58), ist hier ein Zusammenhang im Rahmen der Fontan-Zirkulation ebenso denkbar.

### 1.3 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die Gesamt-GS als auch die Komposition des GS-Pools (=GS Profil) mittels Massenspektrometrie im Serum von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Fontan-Zirkulation zu bestimmen und mit altersgematchten Kontrollgruppen zu vergleichen. Eine statistische Analyse mittels SPSS soll zeigen, ob hinsichtlich der Gesamt-GS bzw. der GS-Profile statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen von PatientInnen nach Fontan-Operation, sowie zwischen Fontan-PatientInnen und gesunden, altersgematchten Kontrollgruppen bestehen.

Bei erhöhten Gesamt-GS-Spiegel  $>10 \mu\text{mol/l}$  sollen die eingeschlossenen Fontan-PatientInnen der Subgruppe „cholestatisch“ zugeordnet werden. Alle übrigen Fontan-PatientInnen sollen der Subgruppe „nicht-cholestatisch“ zugeteilt werden. Anschließend soll anhand einer statistischen Analyse mittels SPSS untersucht werden, ob sich die beiden Gruppen in Bezug auf typische Laborparameter sowie klinische und hämodynamische Variablen unterscheiden.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie stellt eine prospektive Fall-Kontrollstudie dar und wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft (EK-Nummer: 32-376 ex 19/20).

Die Blutentnahme zur Gewinnung der Serumproben der Kinder und Jugendlichen mit Fontan-Zirkulation erfolgte an der Klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz. Die Serumproben der mittlerweile erwachsenen Fontan-PatientInnen wurden über die Spezialambulanz für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH-Ambulanz) der Abteilung entnommen.

Sämtliche Serumproben wurden ausschließlich im Rahmen einer routinemäßigen Blutabnahme bei Kontrollterminen entnommen. Eine schriftliche Aufklärung und Einwilligung der PatientInnen bzw. der Erziehungsberechtigten erfolgte mittels Aufklärungsformular durch den/die studierendurchführende/n Arzt/Ärztin.

Zusätzlich wurden dankenswerterweise weitere Serumproben vom Department für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Innsbruck zur Verfügung gestellt. Es war keine studienbezogene zusätzliche Invasivität notwendig.

### 2.2 Überblick über die Studiengruppen

Die Fontan-PatientInnen wurden einerseits nach ihrem Alter in Gruppen  $\leq 18$  und  $> 18$  Jahre eingeteilt. Andererseits wurden die Fontan-PatientInnen anhand des Gesamt-GS-Spiegels in die Subgruppen „cholestatisch“ und „nicht-cholestatisch“ zugeordnet. Die Kontrollgruppen wurden ebenso in Altersgruppen  $\leq 18$  und  $> 18$  Jahre eingeteilt (siehe Tabelle 1).

Folgende Einschlusskriterien wurden für die PatientInnengruppe festgelegt:

- Fontan-Kreislauf
- Alter der PatientInnen: 2-40 Jahre
- Das Vorliegen folgender Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Blutentnahme, derzeitige Medikation

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die PatientInnengruppe festgelegt:

- Klinisch-laborchemische Hinweise auf Entzündungen oder hepatobiliäre Erkrankungen (außer FALD)
- Chronische, therapiebedürftige Diarrhoe (außer PLE)
- Lebertransplantation in der Vorgeschichte
- Primäre hepatische Erkrankungen
- Vorbekannte Einschränkungen des Immunsystems (z.B. HIV)
- Diabetes Mellitus
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chemotherapie in der Vorgeschichte
- Alkohol oder Drogenabusus in der Vorgeschichte

Die gesunden Kontrollgruppen wurden altersgematcht rekrutiert. Eingeschlossen wurden beispielsweise Kinder und Jugendliche, die zur einer geplanten MRT-Untersuchung von diversen Körperregionen kamen. Da für diese Untersuchung ein intravenöser Zugang und eine prädiagnostische Blutabnahme zwingend erforderlich ist, war keine zusätzliche Invasivität notwendig. Eine schriftliche Aufklärung und Einwilligung der PatientInnen bzw. der Erziehungsberechtigten erfolgte mittels Aufklärungsformular durch den/die studierendurchführende/n Arzt/Ärztin.

Folgende Einschlusskriterien wurde für die Kontrollgruppe festgelegt:

- Alter der PatientInnen: 2-40 Jahre
- Das Vorliegen folgender Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Blutentnahme, derzeitige Medikation

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Kontrollgruppe festgelegt:

- Fontan-Zirkulation
- Erhöhter ZVD
- Unterbrechung des EHC
- Lebertransplantation in der Vorgeschichte
- Dekompensierte Zirrhose (INR >1,5 [nicht durch Vitamin-K-Mangel verursacht], Albumin <3,0 mg/dl, Ascites, hepatische Enzephalopathie)
- Chronische, therapiebedürftige Diarrhoe
- Vorbekannte Einschränkungen des Immunsystems
- Diabetes Mellitus
- Chemotherapie in der Vorgeschichte
- Alkohol- oder Drogenabusus in der Vorgeschichte

Gruppe	Alter	Anzahl
Fontan-PatientInnen	≤ 18 Jahre	19
	> 18 Jahre	28
	cholestatisch	6
	nicht cholestatisch	41
	Gesamt	47
KontrollpatientInnen	≤ 18 Jahre	21
	> 18 Jahre	25
	Gesamt	46

Tabelle 1: Überblick über die Studiengruppen

## 2.3 Probengewinnung

Für die Bestimmung der Gesamt-GS bzw. GS-Profile sind insgesamt 10µl Serum erforderlich. Das venöse Blut wurde in Serum-Röhrchen gesammelt.

Im Anschluss an die Blutentnahme wurden die Serumproben innerhalb von 3 Stunden bei 3000 U/min zentrifugiert bevor sie bei -80°C bis zum Zeitpunkt der Messung eingefroren wurden.

## 2.4 Auswertung der Proben

In dieser Studie wurden sowohl die unkonjugierten, als auch die mit G und T konjugierten Gallensäuren (CA, CDCA, DCA, LCA, UDCA) mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie (High performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry; HPLC-HRMS) gemessen (siehe Tabelle 2).

<b>Unkonjugierte GS</b>	<b>G-konjugierte GS</b>	<b>T-konjugierte GS</b>
Cholsäure (CA)	GCA	TCA
Deoxycholsäure (DCA)	GDCA	TDCA
Chenodeoxycholsäure (CDCA)	GCDCA	TCDC
Lithocholsäure (LCA)	GLCA	TLCA
Ursodeoxycholsäure (UDCA)	GUDCA	TUDCA

*Tabelle 2: gemessene GS dieser Studie*

## 2.4.1 Probenaufbereitung

Die Serumproben wurden nach dem Protokoll von Humbert et al. (59) aufbereitet: Nach Zugabe der internen Standards (je 0,2 nmol), wurden die Serumproben (je 10 µl) mittels Vortex durchmischt. In weiterer Folge wurden 400 µl Acetonitril zur Denaturierung beigelegt und nach Durchmischung 12 Minuten lang bei 4000 U/min abzentrifugiert. Der Überstand wurde abgehoben und mit Stickstoff abgeblasen. Die abgeblasenen Proben wurden in 100 µl Lösungsmittel B aufgelöst und in Vials pipettiert.

## 2.4.2 Methoden zur Analyse der GS-Profile HPLC-HMRS.

### 2.4.2.1 Chromatographie

Die Chromatographie stellt ein analytisches Trennverfahren dar. Im sog. chromatographischen Bett befindet sich einerseits eine ruhende stationäre Phase und andererseits eine mobile Phase, welche an ersterer vorbeiströmt. Das Probengemisch wird zwischen den beiden Phasen verteilt. Durch physikochemische Eigenschaften ergeben sich unterschiedliche Bindungsaffinitäten zwischen den Analyten und der mobilen bzw. stationären Phase (siehe Abb. 18). Hierdurch erfolgt eine chromatographische Trennung, welche als Chromatogramm dargestellt wird. Einzelne Peaks stellen dabei verschiedene Analyten dar. Die Analyten können durch das zeitliche Auftreten der Peaks voneinander unterschieden werden. Die Fläche unter der Kurve der Peaks stellt die Analyt-Konzentration im Probengemisch dar (60,61).

Grundsätzlich wird die Gaschromatographie von der Flüssigchromatographie (LC) unterschieden. Während bei der Gaschromatographie die mobile Phase gasförmig ist, ist die Flüssigchromatographie durch eine flüssige mobile Phase gekennzeichnet. Als stationäre Phase dienen kleine Teilchen oberflächenaktiver Materialien. Bei der LC wird weiters zwischen der klassischen LC und der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) differenziert. Letztere ist durch die

Miniaturisierung und Optimierung der Trennapparatur und Trennmaterialien gekennzeichnet (60).

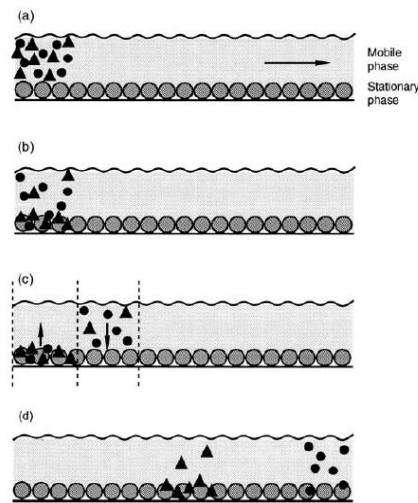


Abbildung 18: Schema eines chromatographischen Trennverfahrens (61)

#### 2.4.2.2 Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie dient der Bestimmung von Masse und Häufigkeit biologischer Substanzen in geringen Blutvolumina. Dazu wird das Probengemisch mittels Ionenquelle in gasförmige Ionen überführt. Um Störungen der Ionenbewegungen zu unterbinden, liegen die Ionen in geringer Anzahl im Vakuum vor. In einem Massenanalysator werden die Ionen beschleunigt und nach ihrem Masse-zu-Ladeverhältnis aufgetrennt und von einem Detektor registriert (siehe Abb. 19). Das Ergebnis wird als Massenspektrum dargestellt. Dabei wird das Masse-zu-Ladeverhältnis gegen die Intensität des Signals aufgetragen (60,62,63).

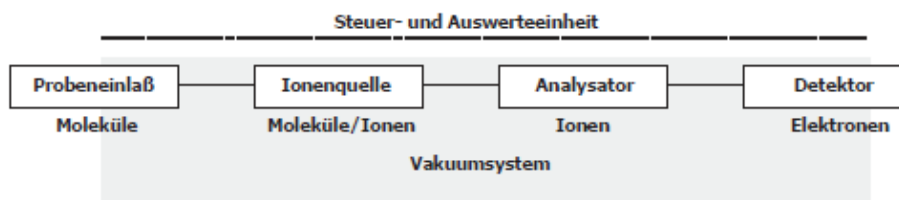


Abbildung 19: Schema eines Massenspektrometers (63)

### 2.4.2.3 HPLC-HRMS

Die Kombination von Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie führt zu einer genauen Peak- und Substanzidentifizierung komplexer Gemische. Die Flüssigchromatographie dient hierbei der Auftrennung der Stoffe, während der Massenspektrometer als Detektor fungiert (64). Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität wird auch am Klinischen Institut für Medizinische und Chemie Labordiagnostik der Universitätsklinik Graz die HPLC-HRMS zur Analyse von GS verwendet.

### 2.4.3 Klinische und laborchemische Daten

Neben der Analyse der GS (siehe Kapitel 2.4) wurden die Krankenakten der Fontan-PatientInnen hinsichtlich demographischer, präoperativer, operativer, postoperativer sowie laborchemischer Daten ausgewertet. Letztere inkludieren Erythrozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Thrombozyten sowie die Gerinnungsparameter INR, aPTT und AT III. Weiteres wurden Leberparameter wie Transaminasen und Bilirubin sowie Nierenparameter wie Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure bestimmt. Gesamtweiß, Albumin und NT-ProBNP wurden ebenso ausgewertet. Die Gesamtheit der erhobenen Parameter sind dem im Anhang hinterlegten Datenerhebungsbogen zu entnehmen. Alle erhobenen Daten wurden, sofern vorliegend, anonymisiert mittels Excel erfasst und zur statistischen Verarbeitung aufbereitet.

### 2.4.4 Statistische Analyse

Die klinischen und laborchemischen Parameter wurden mittels SPSS- und GraphPad Prism-Software statistisch analysiert und graphisch aufbereitet. Eine deskriptive Statistik erfolgte mit Erfassung von Häufigkeiten, Mittelwert, Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand. Der MELD-XI Score wurde mittels Kreatinin und Bilirubin, der FIB-4 Score mittels Aminotransferasen, Thrombozytenzahl und Alter

berechnet. Für den Vergleich normalverteilter Daten zweier unabhängiger Stichproben wurde der t-Test verwendet, während die Analyse nicht-parametrischer Daten mittels Mann-Whitney-U Test erfolgte. Mittels Chi-Quadrat-Test wurden Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen analysiert. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten der Studiengruppen zum Zeitpunkt der Probenentnahme

Bei den insgesamt 19 FP  $\leq 18$  Jahre lag das mittlere Alter bei 11 ( $\pm 3$ ) Jahren, wobei 42% weiblich und 58% männlich waren. Das mittlere Alter der 28 FP  $> 18$  Jahre lag bei 27 ( $\pm 6$ ) Jahren, von denen 46% weiblich und 54% männlich waren. Abbildung 20 gibt die Häufigkeitsverteilung der Systemventrikelmorphologie in den beiden Altersgruppen wieder.

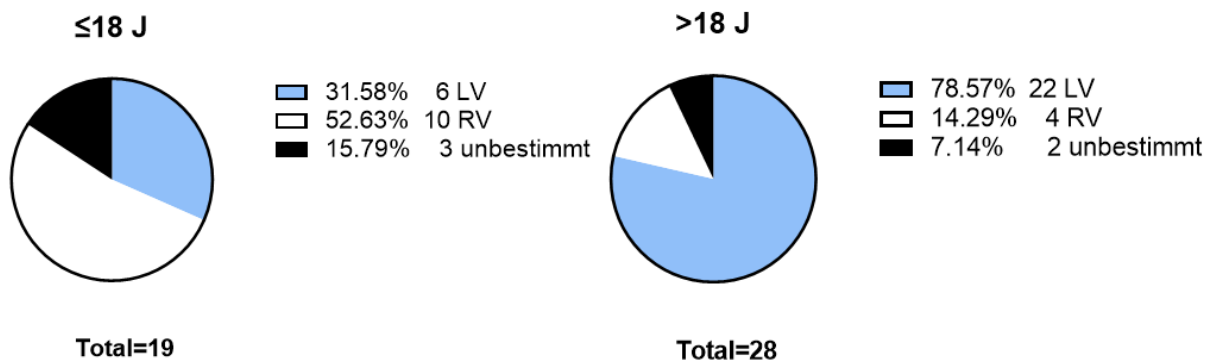


Abbildung 20: Verteilung der Morphologie des Systemventrikels in den verschiedenen Altersgruppen  
rechter Ventrikel (RV), linker Ventrikel (LV)

Weitere demographische Daten sowie Medikationen zum Zeitpunkt der Probenentnahme aller Studiengruppen sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

	FP ≤18 J (n=19)	FP >18 J (n=28)	p- Wert *	KP ≤18 J (n=21)	p- Wert **	KP >18 J (n=25)	p- Wert ***
<b>Alter (Jahre)</b>	11 ± 3	27 ± 6	<b>&lt;0,001</b>	14 ± 3	<b>0,004</b>	25 ± 5	0,147
<b>Geschlecht, weiblich, n (%)</b>	8 (42,1)	13 (46,4)	0,770	15 (71)	0,061	13 (52)	0,685
<b>Ventrikelmorphologie, n (%)</b>			<b>0,005</b>				
– LV	6 (31,6)	22 (78,6)					
– RV	10 (52,7)	4 (14,3)					
– unbestimmt	3 (15,8)	2 (7,1)					
<b>Medikation (n)</b>			<b>0,0155</b>	-		-	
Acetylsalicylsäure	11	6					
Phenprocoumon	8	15					
Diuretika	1	5					
ACE-Inhibitoren	11	6					
Antiarrhythmika	1	7					
Pulmonale Vasodilatoren	-						
– Sildenafil		2					
– Macitentan		3					
Andere	2	7					

Tabelle 3: Weitere demographische Daten und die Medikation zum Zeitpunkt der Probenentnahme mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl (n); signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) fett markiert; \*Vergleich zwischen FP beider Altersgruppen, \*\*Vergleich zwischen FP und KP ≤18 J, \*\*\*Vergleich zwischen FP und KP >18 J

Bei FP ≤18 Jahre zeigten sich signifikant niedrigere Hämoglobin- (Hb) Werte und Hämatokrit- (Hkt) Werte (Hb Mittelwert 14,6 g/dl ± 1,3; Hkt Mittelwert 42,5% ± 3,9) als bei FP >18 Jahre (Hb Mittelwert 16,0 g/dl ± 2,1,  $p=0,012$ ; Hkt Mittelwert 46,3% ± 5,4,  $p=0,012$ ). Weiteres waren die Thrombozytenwerte bei FP >18 Jahre (Mittelwert:  $153 \cdot 10^3 / \mu\text{l} \pm 56$ ) signifikant niedriger als bei FP ≤18 Jahre (Mittelwert:  $233 \cdot 10^3 / \mu\text{l} \pm 101$ ,  $p=0,001$ ). Sowohl der MELD-XI Score, als auch der FIB-4 Score war bei FP >18 Jahre signifikant höher (MELD-XI Median: 11, IQR: 9 - 13; FIB-4 Median: 0,97, IQR: 0,7 – 1,22) als bei FP ≤18 Jahre (MELD-XI Median: 9, IQR: 9 - 10,  $p=0,016$ ; FIB-4 Mittelwert:  $0,38 \pm 0,21$ ,  $p < 0,001$ ). Weitere Labordaten sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

	FP ≤ 18 J (n=19)	FP > 18 J (n=28)	p-Wert
<b>Hämatologie</b>			
Erythrozyten (*10 <sup>6</sup> /μl)	5,18 ± 0,44	5,28 ± 0,60	0,547
Hb (g/dl)	14,6 ± 1,3	16,0 ± 2,1	<b>0,012</b>
Hkt (%)	42,5 ± 3,9	46,3 ± 5,4	<b>0,012</b>
MCHC (g/dl)	34,4 ± 1,0	34,6 ± 1,1	0,566
Thrombozyten (*10 <sup>3</sup> /μl)	233 ± 101	153 ± 56	<b>0,001</b>
<b>Gerinnung</b>			
INR	1,71 ± 0,65	1,91 ± 0,83	0,421
aPTT (sek.)	37,1 ± 7,3	40,2 ± 12,5	0,392
AT III (%)	103 ± 8	95 ± 13	0,054
<b>Leberparameter</b>			
ALT (U/l)	28 ± 7	31 ± 12	0,243
AST (U/l)	35 ± 9	28 (23 – 38)	0,040
γ-GT (U/l)	45 ± 18	95 ± 53	<b>&lt;0,001</b>
AP (U/l)	266 ± 78	90 (80 – 100)	<b>&lt;0,001</b>
CHE (U/l)	7418 ± 1274	6014 (5812 – 8012)	0,062
LDH (U/l)	238 ± 54	209 ± 58	0,147
Bilirubin (mg/dl)	0,79 ± 0,43	1,25 (0,71 – 1,77)	0,067
MELD-XI	9 (9 – 10)	11 (9 – 13)	<b>0,016</b>
FIB-4	0,38 ± 0,21	0,97 (0,7 – 1,22)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nierenparameter</b>			
Kreatinin (mg/dl)	0,57 ± 0,18	0,83 ± 0,16	<b>&lt;0,001</b>
Harnstoff (mg/dl)	22 ± 5	30 (25 – 40)	<b>&lt;0,001</b>
Harnsäure (mg/dl)	5,1 ± 1,3	5,3 ± 1,3	0,613
<b>Weitere Parameter</b>			
Gesamteiweiß (g/dl)	7,3 ± 0,7	7,4 ± 0,4	0,609
Albumin (g/dl)	4,683 ± 0,352	4,517 (4,217 – 4,700)	0,109
NT-ProBNP	133,2 ± 86,4	197,8 ± 175,1	0,144

Tabelle 4: Laborparameter der FP ≤ 18 Jahre und > 18 Jahre; Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und IQR, signifikante Unterschiede (p<0,05) fett markiert; Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), International Normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Antithrombin III (AT III), Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (γ-GT), Alkalische Phosphatase (AP), Cholinesterase (CHE), Laktatdehydrogenase (LDH), Model for End Stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI), Fibrosis 4 (FIB-4), N terminales pro brain natriuretic peptide (NT-ProBNP)

### 3.2 PCPC und Palliativeingriffe vor Fontanoperation

Bei 18 FP ≤ 18 Jahre und bei 11 FP >18 Jahre wurde eine PCPC vor der Fontankomplettierung durchgeführt. Seltener, nämlich bei 5 FP >18 Jahre, wurde ein „one-stage-Fontan“ ohne vorherige PCPC durchgeführt. Ob eine PCPC durchgeführt wurde, konnte bei 13/47 FP (FP ≤18 Jahre n=1, FP >18 Jahre n=12) nicht erhoben

werden. Zum Zeitpunkt der PCPC betrug das mittlere Alter in der FP ≤18 Jahre 6,3 Monate (± 3,5), während dies bei FP >18 Jahre mit 15,8 Monaten (± 5,4) höher war, jedoch ohne signifikanten Unterschied (p=0,555). Präoperative Parameter und Eingriffe sind, soweit sie retrospektiv erhoben werden konnten, der Tabelle 5 zu entnehmen.

	<b>FP ≤18 J</b> (n=19)	<b>FP &gt;18 J</b> (n=28)	<b>p-Wert</b>
<b>Alter bei PCPC (Monate)</b>	6,3 ± 3,5	15,8 ± 5,4	0,555
<b>Rhythmus (34/47)</b>			1
– SR	17	16	
– Andere	1	-	
<b>EF (33/47)</b>			0,489
– ≥50%	16	15	
– <50%	2	-	
<b>Höhergradige AV-Klappeninsuffizienz (34/47)</b>	-	1	0,471
<b>Qp/Qs (18/47)</b>	1,17 ± 1,33	1,03 ± 0,45	0,649
<b>RP/RS (15/47)</b>	0,099 ± 0,059	0,117 ± 0,09	0,645
<b>mPAP [mmHg] (30/47)</b>	11 ± 2	10 ± 3	0,585
<b>LAP/EDPSV [mmHg] (32/47)</b>	7,4 ± 1,9	6,4 ± 3	0,238
<b>TPG [mmHg] (29/47)</b>	3,5 ± 1,6	4,7 ± 3,9	0,298
<b>McGoon Ratio (21/47)</b>	2,06 ± 0,48	2,14 ± 0,56	0,703
<b>Nakata Index [mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>] (21/47)</b>	222 ± 71	324 ± 156	0,076
<b>PA-Banding</b>	4	7	0,180
<b>BT-Shunt</b>	4	8	0,064
<b>AIST-Korrektur</b>	2	4	0,387

*Tabelle 5: präoperative Parameter und operative Eingriffe beider Altersgruppen der FP mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl; Partielle cavopulmonale Konnektion (PCPC), Ejektionsfraktion (EF), Atrioventrikuläre (AV), Ratio pulmonaler/systemischer Blutfluss (Qp/Qs), Ratio pulmonaler/systemischer Widerstand (RP/RS), mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP), Ratio linksatrialer Druck bzw. Enddiastolischer Druck im Systemventrikel (LAP/EDPSV), Transpulmonaler Gradient (TPG), operatives Banding der Pulmonalarterie (PA-Banding), Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt), Aortenisthmusstenosenkorrektur (AIST-Korrektur)*

### 3.3 Fontanoperation

Das mittlere Alter bei der Fontanoperation betrug in der Altersgruppe  $\leq 18$  Jahre 42 Monate ( $\pm 9$ ), während dies in der Altersgruppe  $>18$  Jahre mit 52 Monaten ( $\pm 26$ ) höher war ( $p=0,523$ ). Weitere Angaben zur Fontan-Operation in den beiden Altersgruppen sind in Tabelle 6 angeführt.

	<b>FP <math>\leq 18</math> J</b> (n=19)	<b>FP <math>&gt;18</math> J</b> (n=28)	<b>p-Wert</b>
<b>Alter zum Operationszeitpunkt</b> (Monate)	42 $\pm$ 9	52 $\pm$ 26	0,523
<b>Körpergewicht</b> (kg)	14,6 $\pm$ 2,3	14,6 $\pm$ 4,8	0,287
<b>Körpergröße</b> (cm)	100,8 $\pm$ 2,3	100,1 $\pm$ 14,5	0,880
<b>Chirurgische Modifikation</b> (46/47; %)			<b>&lt;0,001</b>
TCPC	-	10 (36%)	
ECFO	19 (100%)	16 (57%)	
Andere	-	1 (4%)	
<b>Fenestration</b>	11	8	0,515
<b>Zwerchfellparese</b>	1	1	1
<b>SM-Implantation</b>	2	-	0,485
<b>Re-Operation</b> (im selben Aufenthalt)	1	1	1
<b>Komplizierter OP-Verlauf</b>	5	6	0,622

Tabelle 6: weitere Angaben zur Fontan-Operation beider Altersgruppen mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl, signifikante Unterschiede ( $p<0,05$ ) fett markiert; Totale cavopulmonale Konnektion (TCPC), Extrakardiale Fontanoperation (ECFO), Schrittmacher (SM)

### 3.4 Gesamt-GS

Die Gesamt-GS der FP  $\leq 18$  Jahre (Median: 2,51  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 1,71-5,20) unterschieden sich nicht signifikant von den Gesamt-GS der FP  $>18$  Jahre (Median: 3,93  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 2,65 – 6,65;  $p=0,056$ ). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen FP  $\leq 18$  Jahre und der entsprechenden Kontrollgruppe  $\leq 18$  Jahre (Median: 2,60  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 1,60 – 4,94;  $p=0,611$ ). Weiteres konnte kein signifikanter Unterschied zwischen FP  $>18$  Jahre und der entsprechenden Kontrollgruppe  $>18$  Jahre (Median: 3,5  $\mu\text{mol/L}$ , IQR 1,4-6,8;  $p=0,265$ ) gefunden werden. In Abbildung 21 sind die Gesamt-GS der verschiedenen Gruppen angeführt. PatientInnen mit Cholestase wurden durch Dreiecke und PatientInnen ohne Cholestase durch Punkte gekennzeichnet.

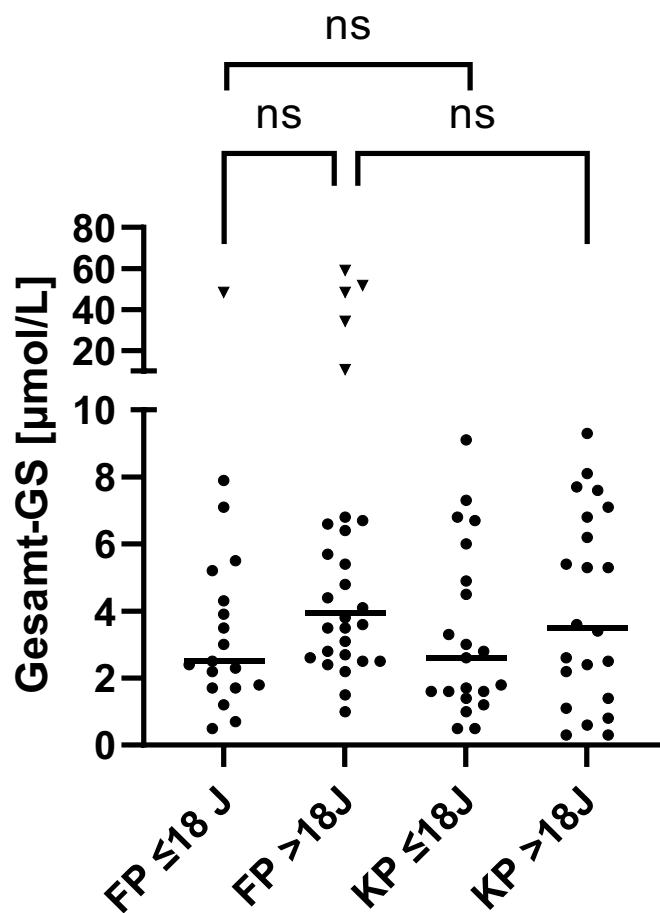


Abbildung 21: Gesamt-GS im Vergleich in den verschiedenen Studiengruppen ; FP mit Cholestase (Gesamt-GS  $\geq 10$   $\mu\text{mol/L}$ ) werden als Dreiecke dargestellt, nicht signifikant (ns); FontanpatientInnen (FP), KontrollpatientInnen (KP), Gallensäuren (GS)

### 3.5 Absolutwerte der einzelnen GS

Insgesamt ergaben sich wenig Unterschiede zwischen den Absolutwerten der einzelnen GS in den verschiedenen Studiengruppen. DCA, GDCA und TDCA waren bei FP >18 Jahre signifikant höher (DCA Median: 0,3315  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0,19350 – 0,5185; GDCA Median: 0,4350  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0,1810 – 0,88880; TDCA Median: 0,0925  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0,0395 – 0,2530) als bei FP  $\leq$ 18 Jahre (Median DCA: 0,0701  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0,00888 – 0,2590,  $p=0,002$ ; GDCA Median: 0,1340  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0,0773 – 0,3040,  $p=0,01$ ; TDCA Median: 0,0354  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0,0234 – 0,751,  $p=0,027$ ). Weiteres war die LCA bei FP  $\leq$ 18 Jahre signifikant höher (Median: 0,00979  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0,00038 - 0,02320) als in der Kontrollgruppe  $\leq$ 18 Jahre (Median: 0  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 0 – 0,00981,  $p=0,032$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen FP >18 Jahre und der entsprechenden Kontrollgruppe >18 Jahre. Die Absolutwerte der einzelnen GS in den verschiedenen Studiengruppen sind der Abbildung 22 zu entnehmen.

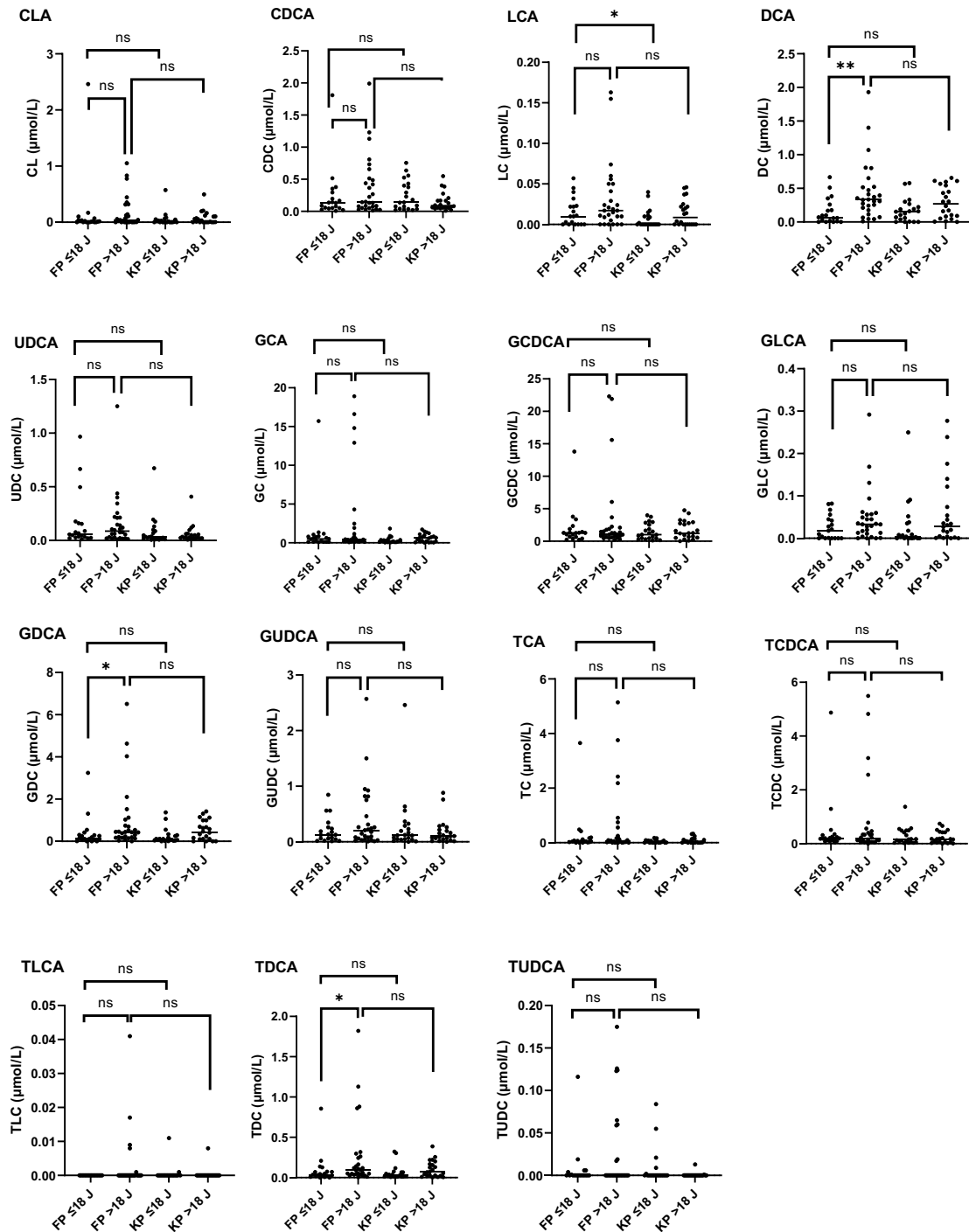


Abbildung 22: Absolutwerte der GS der verschiedenen Studiengruppen  
 Signifikante Unterschiede wurden mit Balken und Sternchen gekennzeichnet, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , ns = nicht signifikant; FontanpatientInnen (FP), KontrollpatientInnen (KP), Cholsäure (CA), Deoxycholsäure (DCA), Chenodeoxycholsäure (CDCA), Lithocholsäure (LCA), Ursodeoxycholsäure (UDCA), Glycin-konjugierte bzw. Taurin-konjugierte Gallensäuren jeweils mit vorangestelltem G bzw. mit T gekennzeichnet

### 3.6 GS-Profile

Des Weiteren bestanden insgesamt wenig Unterschiede in der Verteilung der einzelnen GS zwischen der verschiedenen Studiengruppen. Die Relativwerte wurden aus dem Verhältnis zwischen dem Median einer einzelnen GS und der Gesamtsumme der Mediane aller GS der entsprechenden Studiengruppe errechnet (siehe Abbildung 23 ).

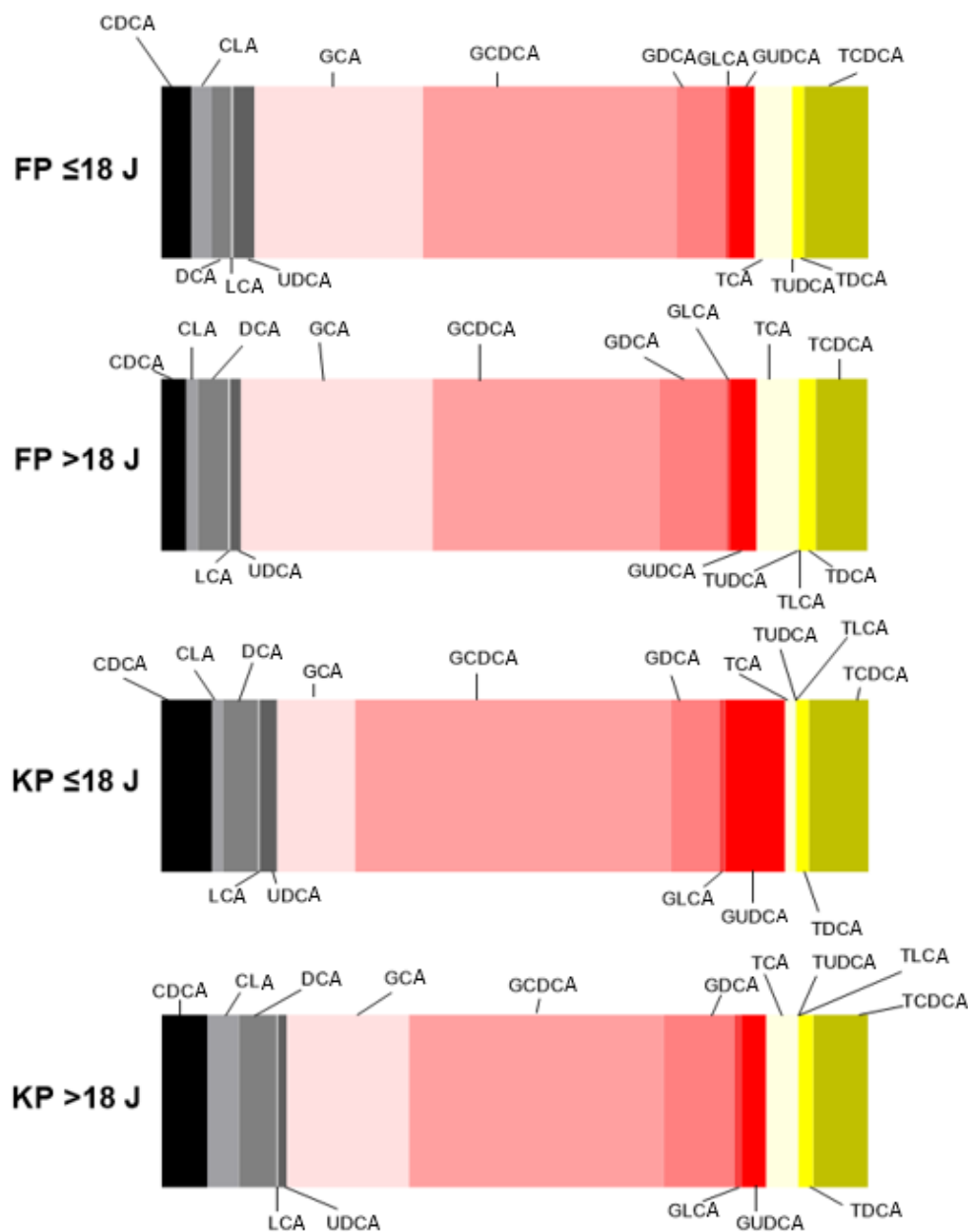


Abbildung 23: GS-Profile der einzelnen Studiengruppen ; FontanpatientInnen (FP), KontrollpatientInnen (KP), Cholsäure (CA), Deoxycholsäure (DCA), Chenodeoxycholsäure (CDCA), Lithocholsäure (LCA), Ursodeoxycholsäure (UDCA), Glycin-konjugierte bzw. Taurin-konjugierte Gallensäuren jeweils mit vorangestelltem G bzw. mit T gekennzeichnet

### 3.7 Vergleich der Fontan-PatientInnen mit und ohne Cholestase (Abb. 23 und 24)

Weiters wurden die FP anhand der Gesamt-GS (cut-off  $\geq 10\mu\text{mol/l}$ ) in eine Gruppe mit Cholestase (n=41) und in eine Gruppe ohne Cholestase (n=6) eingeteilt. Während die Gruppe mit FP  $\leq 18$  Jahre eine Patientin mit Cholestase einschloss, waren in der Gruppe  $>18$  Jahre 5 PatientInnen mit Cholestase (siehe Abbildung 24,  $p=0,378$ ).

Bei den FP mit Cholestase lag das mittlere Alter bei 24 Jahren ( $\pm 9$ ), wobei 17% weiblich und 83% männlich waren. Das mittlere Alter der FP ohne Cholestase lag bei 20 Jahren ( $\pm 9$ ), von denen 49% weiblich und 51% männlich waren. Abbildung 25 gibt die Häufigkeitsverteilung der Systemventrikelmorphologie in beiden Gruppen wieder.

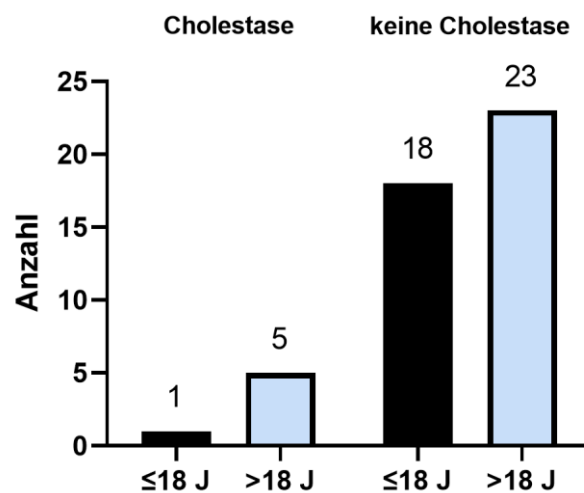


Abbildung 24: Anzahl der FontanpatientInnen mit Cholestase in den verschiedenen Altersgruppen

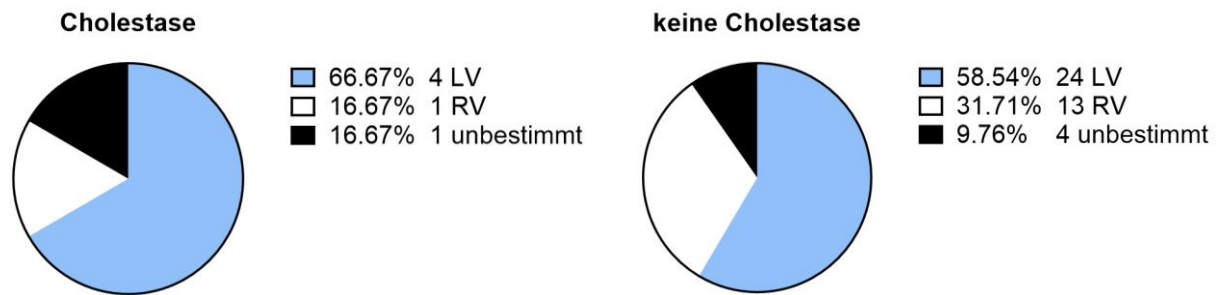


Abbildung 25: Verteilung der Morphologie des Systemventrikels in den Gruppen mit und ohne Cholestase ; rechter Ventrikel (RV), linker Ventrikel (LV)

Weitere demographische Daten sowie Medikationen zum Zeitpunkt der Probenentnahme sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

	<b>Cholestase</b> (n=6)	<b>Keine Cholestase</b> (n=41)	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	24 ± 9	20 ± 9	0,389
<b>Geschlecht, weiblich, n (%)</b>	1 (16,7)	20 (48,8)	0,204
<b>Ventrikelmorphologie, n</b>			0,708
– LV	4 (66,7)	24 (58,6)	
– RV	1 (16,7)	13 (31,7)	
– unbestimmt	1 (16,7)	4 (9,8)	
<b>Medikation (n)</b>			0,0630
Acetylsalicylsäure	1	16	
Phenprocoumon	4	19	
Diuretika	1	5	
ACE-Inhibitoren	2	15	
Antiarrhythmika	3	5	
Pulmonale Vasodilatoren			
– Sildenafil	2	-	
– Macitentan	1	2	
Andere	2	7	

Tabelle 7: demographische Daten und die Medikation zum Zeitpunkt der Probenentnahme mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl (n); Jahre (J), linker Ventrikel (LV), rechter Ventrikel (RV)

Bei 25 FP ohne Cholestase, sowie bei 4 FP mit Cholestase wurde eine PCPC vor der Fontanoperation durchgeführt. Weiteres erhielten 3 FP in der Gruppe ohne Cholestase und 2 FP in der Gruppe mit Cholestase einen „one-stage-Fontan“. Das mittlere Alter war mit 12,5 ± 4,4 Monaten in der Gruppe mit Cholestase etwas höher als jenes der Gruppe ohne Cholestase (9 ± 6,4 Monate; p=0,770). Präoperative Parameter und

operative Eingriffe vor der Fontankomplettierung sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Lediglich für die McGoon Ratio konnte ein signifikanter Unterschied zwischen FP ohne Cholestase ( $2,21 \pm 0,49$ ) und FP mit Cholestase ( $1,66 \pm 0,35$ ) nachgewiesen werden ( $p=0,024$ )

	Keine Cholestase (n=41)	Cholestase (n=6)	p-Wert
<b>Alter zum Operationszeitpunkt</b> (Monate)	9 ± 6,4	12,5 ± 4,4	0,770
<b>Rhythmus</b> (34/47)			1
– SR	27	6	
– Andere	1	-	
<b>EF</b> (33/47)			0,335
– ≥50%	26	5	
– <50%	1	1	
<b>Höhergradige AV-Klappeninsuffizienz</b> (34/47)	1	-	1
<b>Qp/Qs</b> (18/47)	1,06 ± 1,04	0,95 ± 0,58	0,410
<b>RP/RS</b> (15/47)	0,94 ± 0,069	0,145 ± 0,08	0,189
<b>mPAP</b> [mmHg] (30/47)	11 ± 3	10 ± 3	0,265
<b>LAP/EDPSV</b> [mmHg] (32/47)	7,0 ± 2,3	6,5 ± 3,5	0,343
<b>TPG</b> [mmHg] (29/47)	4,1 ± 3,2	3,7 ± 1,9	0,389
<b>McGoon Ratio</b> (21/47)	2,21 ± 0,49	1,66 ± 0,35	<b>0,024</b>
<b>Nakata Index</b> [mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ] (21/47)	292 ± 138	203 ± 81	0,118
<b>PA-Banding</b>	8	3	0,363
<b>BT-Shunt</b>	9	3	0,643
<b>AIST-Korrektur</b>	4	2	0,281

Tabelle 8: präoperative Parameter und operative Eingriffe der FontanpatientInnen mit und ohne Cholestase vor der Fontanoperation mit Anzahl (n) bzw. Mittelwert und Standardabweichung, signifikante Unterschiede ( $p<0,05$ ) fett markiert; Sinusrhythmus (SR), Ejektionsfraktion (EF), Atrioventrikuläre (AV), Ratio pulmonaler/systemischer Blutfluss (Qp/Qs), Ratio pulmonaler/systemischer Widerstand (RP/RS), mittlerer Pulmonararteriendruck (mPAP), Ratio linksatrialer Druck bzw. Enddiastolischer Druck im Systemventrikel (LAP/EDPSV), Transpulmonaler Gradient (TPG), operatives Banding der Pulmonalarterie (PA-Banding), Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt), Aortenisthmusstenosenkorrektur (AIST-Korrektur)

Die Fontan-Operation wurde in der Gruppe ohne Cholestase im mittleren Alter von 45 Monaten ( $\pm 17$ ) und in der Gruppe mit Cholestase im mittleren Alter von 55 Monaten ( $\pm 28$ ) durchgeführt ( $p=0,676$ ). Weitere Angaben zur Fontan-Operation beider Gruppen sind in der Tabelle 9 einzusehen.

	Keine Cholestase (n=41)	Cholestase (n=6)	p-Wert
<b>Alter</b> (Monate)	45 ± 17	55 ± 28	0,676
<b>Körpergewicht</b> (kg)	14,8 ± 3,9	13,7 ± 2,2	0,691
<b>Körpergröße</b> (cm)	100,6 ± 13,1	100,1 ± 9,1	0,944
<b>Chirurgische Modifikation</b> (46/47; %)			0,980
TCPC	9	1 (20%)	
ECFO	31 (%)	4 (80%)	
Andere	1	-	
<b>Fenestration</b>	15	4	0,672
<b>Zwerchfellparese</b>	2	-	1
<b>SM-Implantation</b>	2	-	1
<b>Re-Operation</b> (im selben Aufenthalt)	2	-	1
<b>Komplizierter OP-Verlauf</b>	9	2	1

Tabelle 9: weitere Angaben zur Fontan-Operation in den Gruppen mit und ohne Cholestase mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl; Totale cavopulmonale Konnektion (TCPC), Extrakardiale Fontanoperation (ECFO), Schrittmacher (SM)

### 3.8 Laborparameter bei FP mit und ohne Cholestase

Insgesamt ergaben sich bei FP mit Cholestase signifikant höhere Bilirubin- (Mittelwert: 2,12 mg/dl ± 1,22) und NT-ProBNP-Werte (Mittelwert: 283 pg/ml ± 151) als bei FP ohne Cholestase (Median Bilirubin: 0,84 mg/dl, IQR: 0,59-1,31, p=0,008; Median NT-ProBNP: 111 pg/ml, IQR: 46 – 200, p=0,048).

Weiters zeigt sich bei FP mit Cholestase eine signifikant geringere Thrombozytenanzahl (Mittelwert:  $121 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 55$ ) als bei FP ohne Cholestase (Thrombozyten Median:  $169 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , IQR: 133 – 237, p=0,022; siehe Abbildung 26). Sowohl der MELD-XI Score, als auch der FIB-4 Score war bei FP mit Cholestase signifikant höher (MELD-XI Median: 13, IQR: 11 – 14; FIB-4 Mittelwert:  $1,49 \pm 0,98$ ) als bei FP ohne Cholestase (MELD-XI Mittelwert:  $10,13 \pm 1,75$ , p=0,013; FIB-4 Median: 0,68, IQR: 0,41 – 0,98, p=0,037). Daten zu weiteren Labordaten sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

	Keine Cholestase (n=41)	Cholestase (n=6)	p-Wert
<b>Hämatologie</b>			
Erythrozyten (*10 <sup>6</sup> /µl)	5,2 ± 0,6	5,5 ± 0,3	0,248
Hämoglobin (g/dl)	15,3 ± 2,0	16,3 ± 1,1	0,225
Hkt (%)	44,4 ± 5,4	46,6 ± 2,4	0,346
MCHC (g/dl)	34,4 ± 1,1	35,2 ± 0,8	0,092
Thrombozyten (*10 <sup>3</sup> /µl)	169 (133 – 237)	121 ± 55	<b>0,022</b>
<b>Leberparameter</b>			
ALT (U/l)	29,9 ± 10,6	30,2 ± 11,3	0,950
AST (U/l)	31,9 ± 9,4	34,5 ± 13,8	0,548
γ-GT (U/l)	56 (38 – 89)	116 ± 70,6	0,059
AP (U/l)	104 (83 – 263)	128 ± 55	0,815
CHE (U/l)	7273 ± 1709	6596 ± 978	0,361
LDH (U/l)	223 ± 53	230 ± 75	0,796
Bilirubin (mg/dl)	0,84 (0,59 – 1,31)	2,12 ± 1,22	<b>0,008</b>
MELD-XI	10,13 ± 1,75	13 (11 – 14)	<b>0,013</b>
FIB-4	0,68 (0,41 – 0,98)	1,49 ± 0,98	<b>0,037</b>
<b>Nierenparameter</b>			
Kreatinin (mg/dl)	0,71 ± 0,22	0,80 ± 0,17	0,345
Harnstoff (mg/dl)	25 (23 – 35)	30,0 ± 9,6	0,763
Harnsäure (mg/dl)	5,25 ± 1,32	5,35 ± 0,90	0,861
<b>Weitere Parameter</b>			
Gesamteiweiß (g/dl)	7,4 ± 0,6	7,4 ± 0,3	0,863
Albumin (g/dl)	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,3	0,789
NT-ProBNP	111 (46 – 200)	283 ± 151	<b>0,048</b>

Tabelle 10: Laborparameter der Gruppen mit und ohne Cholestase ; Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und IQR, signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) fett markiert; Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), International Normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Antithrombin III (AT III), Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (γ-GT), Alkalische Phosphatase (AP), Cholinesterase (CHE), Laktatdehydrogenase (LDH), Model for End Stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI), Fibrosis 4 (FIB-4), N terminales pro brain natriuretic peptide (NT-ProBNP)

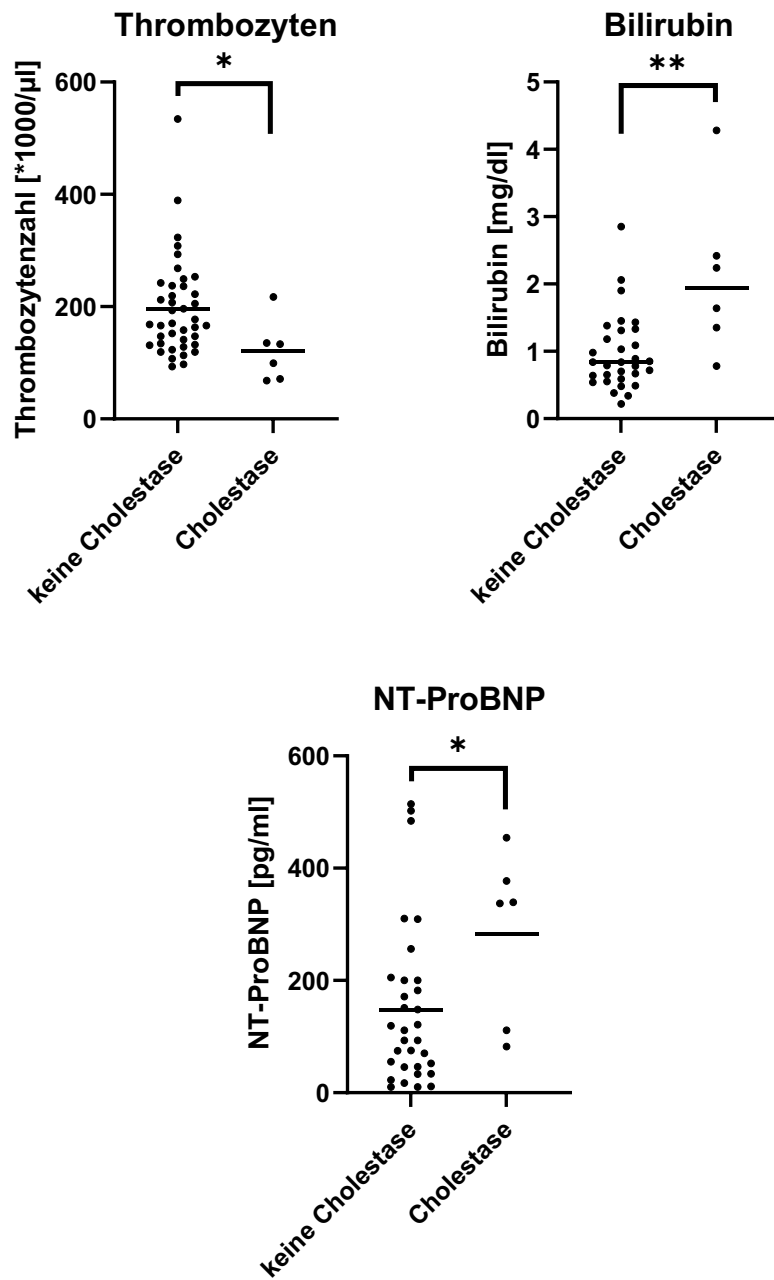


Abbildung 26: Thrombozyten, Bilirubin und NT-ProBNP im Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Cholestase; Signifikante Unterschiede wurden mit Balken und Sternchen gekennzeichnet, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ; N terminales pro brain natriuretic peptide (NT-ProBNP)

### 3.9 Laborparameter bei FP unter Phenprocoumontherapie mit und ohne Cholestase

Unter allen FP mit PhC-Therapie zeigten sich bei jenen mit Cholestase und PhC-Therapie eine signifikant verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (Median: 54 sek, IQR: 47,7-61,3) und vergrößerte International Normalized Ratio (INR) (Mittel:  $2,8 \pm 0,31$ ) als bei jenen ohne Cholestase und PhC-Therapie (aPTT Median: 39,6 sek, IQR: 37,3-45,1,  $p=0,029$ ; INR Mittel:  $2,08 \pm 0,48$ ,  $p=0,011$ ) (siehe Abbildung 27). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des MELD-XI Scores und des FIB-4 Scores zwischen FP mit Cholestase und PhC-Therapie (MELD-XI Mittelwert:  $13,5 \pm 3,32$ ; FIB-4 Mittelwert:  $1,46 \pm 1,22$ ) und FP ohne Cholestase und PhC-Therapie (MELD-XI Median: 10, IQR: 9 – 11,  $p=0,058$ ; FIB-4 Mittelwert:  $0,74 \pm 0,37$ ,  $p=0,322$ ).

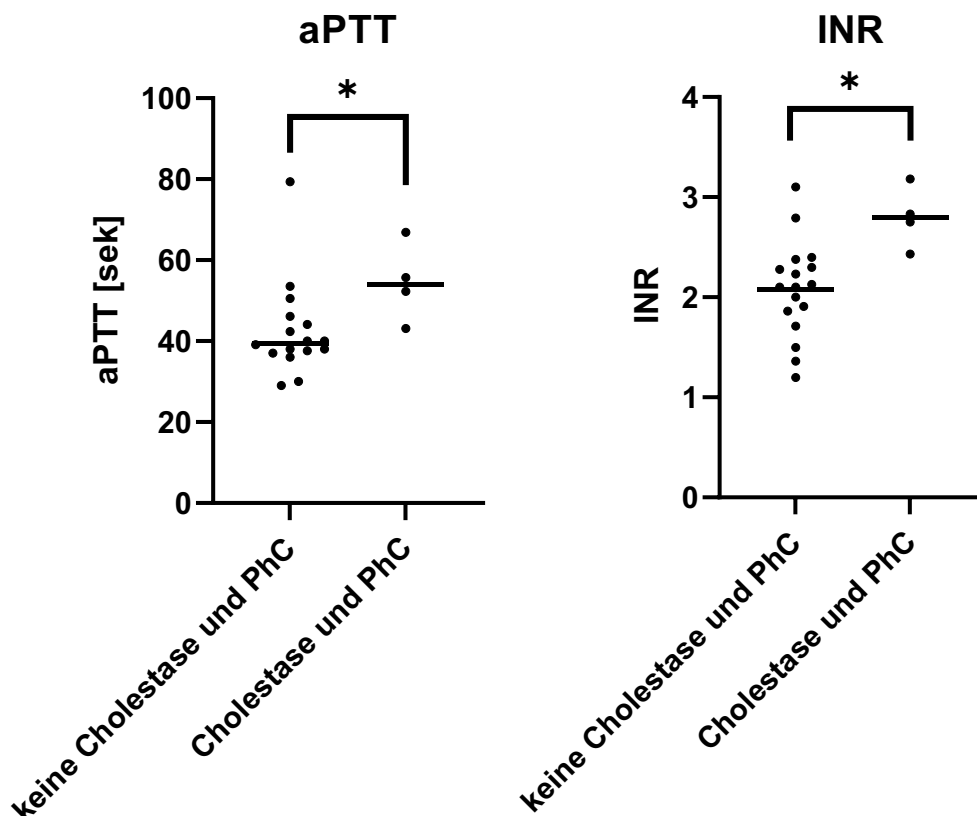


Abbildung 27: aPTT und INR bei Fontan-PatientInnen mit und ohne Cholestase jeweils unter Phenprocoumontherapie

Signifikante Unterschiede wurden mit Balken und Sternchen gekennzeichnet, \*  $p < 0,05$ ;

aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), International Normalized Ratio (INR), Phenprocoumon (PhC)

## 4 Diskussion

Die Fontan-Operation stellt bei PatientInnen mit funktionell univentrikulären Herzen die einzige Möglichkeit einer Trennung zwischen Lungen- und Systemkreislauf dar, wobei ohne subpulmonalen Ventrikel das systemvenöse Blut direkt in den Pulmonalkreislauf drainiert wird. Veränderungen der Leberfunktion und -struktur, welche aus der Fontanzirkulation resultieren, werden als FALD bezeichnet. Die meist nur milden laborchemischen Veränderungen korrelieren jedoch nur ungenügend mit dem histologischen Fibrosegrad der FALD. Die Untersuchung neuer potentieller Biomarker ist daher wichtig, um einerseits zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der FALD beitragen und andererseits eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen.

Hinsichtlich der Gesamt-GS fanden sich bei unseren PatientInnen weder zwischen FP  $\leq 18$  Jahre und FP  $> 18$  Jahre, noch zwischen den FP und den entsprechenden Kontrollgruppen signifikante Unterschiede. Ebenso bestanden insgesamt wenig Unterschiede zwischen den GS-Profilen der verschiedenen Studiengruppen. Damit stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu bereits vorhandenen Studienergebnissen. Erhöhte Gesamt-GS-Spiegel wurden bereits 1993 in einer Studie von Cromme-Dijkhuis et al. (56) beschrieben. Ebenso konnte in einer Studie von Grangl et al. (55) gezeigt werden, dass bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern (Fallot'sche Tetralogie), welche mit Rechtsherzinsuffizienz und Rückstau in den großen Kreislauf einhergehen, erhöhte GS-Konzentrationen im Serum vorliegen. Ein möglicher Erklärungsansatz für das Ausbleiben der erwarteten Erhöhung der GS-Spiegel wäre das relativ niedrige mittlere Alter der FP  $> 18$  Jahre ( $27 \pm 6$  Jahre). Es ist möglich, dass Veränderungen im GS-Metabolismus in diesem Alter noch nicht stattgefunden haben und Änderungen der Gesamt-GS-Spiegel dementsprechend noch ausgeblieben sind.

Bezüglich der routinemäßig erhobenen Laborparameter zeigte sich bei FP  $\leq 18$  Jahre signifikant niedrigere Hb- und Hkt-Werte als bei FP  $> 18$  Jahre. Dies könnte sich durch eine Polyglobulie aufgrund der chronischen Zyanose der FP erklären lassen.

Bei FP  $> 18$  Jahre ergaben sich signifikant höhere Werte des MELD-XI und des FIB-4 Scores als bei FP  $\leq 18$  Jahre. Evans et al. (65) konnten bereits zeigen, dass die fortschreitende Leberfibrose bei FP mit einer Erhöhung des MELD-XI einhergeht.

Ebenso konnten bereits Emamaulle et al. (66) und Smaś--Suska et al. (67) einen Zusammenhang zwischen dem FIB-4 Score und dem histologischen Fibrosegrad der FALD zeigen. Es ist bekannt, dass hepatozelluläre Hypoxie, bedingt durch niedrigen Cardiac Output und venöse Stauung, zu einer Erhöhung des Bilirubins und folglich des MELD-XI führen kann (68). Die Erhöhung des MELD-XI im Rahmen der Fontanzirkulation unserer PatientInnen könnte durch selbigen Mechanismus zu erklären sein.

Aufgrund der fehlenden signifikanten Unterschiede bezüglich der Altersgruppen erfolgte die Stratifizierung unserer FP in die Subgruppen „cholestatisch“ und „nicht-cholestatisch“ (Cutoff-Wert Gesamt-GS  $\geq 10$   $\mu\text{g/ml}$ ).

Sowohl die Bilirubinwerte als auch Werte des NT-proBNP waren bei FP mit Cholestase signifikant höher als bei FP ohne Cholestase. NT-proBNP wird bei erhöhter Volumen- und Druckbelastung der Ventrikel freigesetzt und ist Teil der Routinediagnostik bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz. Die Bedeutung von NT-proBNP als Marker für die Myokardfunktion bei FP wurde bereits in Studien von Li et al. (69) und Lowenthal et al. (70) evaluiert. Demnach ergibt sich eine hohe Sensitivität des Parameters vor allem bei postoperativer Klappeninsuffizienz, Arrhythmien sowie bei pulmonalvenösen Obstruktionen (69). Genannte Komplikationen gehen unvermeidlich mit erhöhtem venösen Rückstau bis in die Lebervenen einher und können so zum Fortschreiten der Leberschädigung bei FP beitragen. Dementsprechend könnten die erhöhten NT-proBNP bei unseren FP mit Cholestase dadurch zu erklären sein, dass die verminderte Myokardfunktion, gekennzeichnet durch erhöhte NT-proBNP-Werte und venöse Rückstauung, zu Leberschädigung, charakterisiert durch erhöhte Cholestasewerte, führt. Dies würde auch die bereits erwähnten pathophysiologischen Mechanismen der FALD unterstützen.

Erhöhte Bilirubinwerte bei PatientInnen mit FALD stellen ebenso bereits bekannte laborchemische Veränderung dar (27,37,41,66). Die indirekte Hyperbilirubinämie, wie sie unter anderem von Téllez et al. (27) beschrieben wurde, ist vermutlich durch verminderte Aufnahme von Bilirubin in die Hepatozyten bei reduziertem hepatischem Blutfluss - wie er bei Herzinsuffizienz und portosystemischen Shunts vorkommt - bedingt (71). Da nur die Gesamt-Bilirubinspiegel bestimmt wurden, kann bei unseren Patienten leider keine Aussage bezüglich der Höhe des indirekten Bilirubins getroffen werden.

Die Thrombozytenzahl war bei FP mit Cholestase signifikant geringer als bei FP ohne Cholestase. Außerdem waren die Thrombozytenwerte bei FP >18 Jahre signifikant niedriger als bei FP ≤18 Jahre. Erniedrigte Thrombozytenwerte bei FP mit FALD wurden unter anderem bereits von Téllez et al. (27) und Rathgeber et al. (72) beschrieben. Jedoch wurde die Thrombozytopenie eher dem splenomegalen Pooling, bedingt durch fibrotische und zirrhotische Leberveränderungen, zugeschrieben und nicht einer potenziell Lebersynthese von Thrombopoetin (27). Die Tatsache, dass in unserer Studie die Thrombozytenwerte bei FP mit Cholestase signifikant niedriger als bei FP ohne Cholestase waren, könnte allerdings für eine verminderte Syntheseleistung bei Cholestase als Ursache für die Thrombozytopenie sprechen. Wie auch bei den FP>18 Jahre zeigten sich bei FP mit Cholestase höhere Werte des MELD-XI und des FIB-4 Scores als bei FP ohne Cholestase, was ebenfalls für eine reduzierte Synthesefunktion der Leber spricht.

Weiteres zeigte sich bei allen FP unter PhC-Therapie mit Cholestase eine verlängerte aPTT und eine vergrößerte INR, als bei jenen unter PhC-Therapie ohne Cholestase. Eine vergrößerte INR bei FP mit FALD wurden bereits von mehreren AutorInnen dargelegt (27,41,66), während eine verlängerte aPTT bei FP in der Literatur nicht beschrieben ist. Eine mögliche Ursache für die veränderte Gerinnung ist, dass die mit der Cholestase einhergehende Resorptionsstörung fettlöslicher Vitamine zu einer verminderten Aufnahme von Vitamin K aus dem Darm führt. Infolgedessen kann es zu verminderter Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X kommen, was zu einer Erhöhung des INR-Wertes führen würde (36,73). Des Weiteren könnte die verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren bzw. die Erhöhung des INR-Wertes durch hepatozellulären Schaden (36,73) - wie er im Rahmen der FALD vorkommt - und durch die damit einhergehende Lebersynthesestörung bedingt sein. Die Tatsache, dass bei unseren FP mit Cholestase und PhC-Therapie die INR bereits erhöht ist, sollte eine noch sorgfältigere Kontrolle der Antikoagulation mit PhC bei cholestatischen FP zur Folge haben. Es ist außerdem bekannt, dass PhC medikamentös induzierte Leberschädigungen hervorrufen kann (74–76). Diese hepatotoxischen Effekte von PhC könnten bei der bereits vorhandenen Leberschädigung der FP mit FALD eine zusätzliche Belastung darstellen, welche sich in Form von cholestatischer Schädigung äußern würde. Zur besseren Beurteilung der Leberfunktion kann die Bestimmung des Faktor V, welcher vor allem bei schwerer Synthesestörung erniedrigt wäre, hilfreich sein. (36,73). Da in unserer Studie leider nur

Serumproben abgenommen wurden, konnten wir die Bestimmung des Faktor V leider nicht in unseren Ergebnissen inkludieren.

Eine spezifische Therapie für die FALD steht bis heute noch nicht zur Verfügung, weswegen präventive Maßnahmen im Vordergrund stehen. Einerseits stellt die Optimierung der Fontanzirkulation einen wichtigen Schritt zur Prävention bzw. Verlangsamung der Progression der FALD dar. Stenosen im Fontantunnel oder im Bereich der Pulmonalarterien sollten identifiziert und gegebenenfalls behandelt werden. Ebenso sollte die Behandlung von etwaigen Arrhythmien und eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, welche unter anderem RAAS-Inhibitoren, Betablocker und Aldosteronantagonisten einschließen kann, erfolgen, um die Fontanzirkulation zu optimieren. Die Verbesserung des Cardiac Output und die Senkung des ZVD sind hierbei das primäre Ziel (37,41,77).

Andererseits sollten leberspezifische Präventionsmaßnahmen gesetzt werden. Diese umfassen die Hepatitis-A/B-Schutzimpfung, die Vermeidung von hepatotoxischer Medikation und Alkohol sowie die Vorbeugung von Adipositas hinsichtlich nichtalkoholischer Steatohepatitis. Des Weiteren ist der Beginn des FALD-Screenings mit klinischen, laborchemischen sowie bildgebenden Untersuchungen 10 Jahre nach Fontan-Komplettierung empfohlen (37,41,77).

Bei PatientInnen mit FALD und klinischem, bildgebendem oder bioptischem Nachweis einer Leberzirrhose bzw. bei Vorliegen eines MELD-Scores  $> 15$  oder im Falle eines hepatozellulären Karzinoms sollte eine kombinierte Herz-Leber-Transplantation erwogen werden. Vor allem bei gegebener Dekompensation der Leberzirrhose ist die Indikation zu stellen. Bei gegebener Indikation für eine Herztransplantation ohne Zeichen einer Leberzirrhose ist die kombinierte Herz-Leber-Transplantation nicht erforderlich. Eine alleinige Lebertransplantation sollte aufgrund des zugrundeliegenden schwerwiegenden AHF nicht erfolgen (37,41,77). Angesichts der hohen psychischen und physischen Belastung, welcher die FP ausgesetzt sind, könnte ein besseres Verständnis der FALD und deren Biomarker zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen.

## 5 Konklusion

Zusammenfassend ließen sich keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamt-GS zwischen FP verschiedener Altersgruppen und zwischen FP und den entsprechenden Kontrollgruppen finden. Im Vergleich der GS-Profile zeigten sich lediglich minimale Unterschiede. In unserer Studie ergab sich eine Assoziation zwischen FP mit Cholestase und erniedrigten Thrombozytenwerten sowie erhöhten aPTT-, INR- und NT-proBNP-Werten. Diese Ergebnisse sprechen für eine Synthesestörung der Leber bei FP mit Cholestase. Es bedarf jedoch weiterführender Studien zum besseren Verständnis der Rolle der GS im Rahmen der FALD.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R. Pädiatrie; Grundlagen und Praxis. 5th ed. Springer, editor. Berlin; 2020. 3037 p.
2. Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz. Leitlinien. 2011;(8):1–10.
3. van Praagh R, Plett J. Single ventricle. Pathology, embryology, terminology and classification. 1979; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/447176/>
4. Anderson R, Shirali G. Sequential segmental analysis. Ann Pediatr Card [Internet]. 2009;24–35. Available from: <https://www.annalspc.com/text.asp?2009/2/1/24/52803>
5. Jacobs ML, Mayer JE. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. Ann Thorac Surg [Internet]. 2000;69(3):197–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000349759901245X>
6. Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie - Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 1st ed. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme; 2011. 101–249 p.
7. Speer CP, Gahr M, Dötsch J. Pädiatrie. 5th ed. Springer Berlin Heidelberg; 2019. 879 p.
8. Gortner L, Meyer S. Pädiatrie. 5th ed. Thieme; 2018. 968 p.
9. Blum U, Meyer H, Beerbaum P, Peuster M. Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern - Diagnose und Behandlung. 2nd ed. Berlin: Springer; 2021. 457 p.
10. Vyas H, Hagler DJ. Double inlet left ventricle. Curr Treat Options Cardiovasc Med [Internet]. 2007;9(5):391–8. Available from: <https://doi-org-10013b59102dc.han.medunigraz.at/10.1007/s11936-007-0059-5>
11. Kaulitz R, M H. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. Arch Dis Child. 2005;(90):757–62.
12. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). Kompend angeborene Herzfehler bei Kindern. 2016;277–87.
13. Haas NA, Jux C, Photiadis J, Kramer H-H. Pulmonalatresie mit intaktem

- Ventrikelseptum (PA-IVS). Leitlinien. 2011;(8):1–10.
14. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie. LL Double Outlet Right Ventricle im Kindes- und Jugendalter. Leitlinien. 2013;1–8.
  15. Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K. Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. 4th ed. Springer: Springer; 2008. 603 p.
  16. Khairy P, Poirier N, Lise-Andrée M. Univentricular Heart. Circ AHA [Internet]. 2007;115(6):800–12. Available from: [https://www-1ahajournals-1org-10013b52p0515.han.medunigraz.at/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592378?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub\\_0pubmed](https://www-1ahajournals-1org-10013b52p0515.han.medunigraz.at/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592378?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub_0pubmed)
  17. Nagel B, Gasser S, Maier R, Mair J. Pathophysiologie und Diagnostik komplexer angeborener Herzfehler. J für Kardiol - Austrian J Cardiol [Internet]. 2015;22(3–4):63–9. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/12230.pdf>
  18. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax. 1971;26(3):240–8.
  19. Gewillig M. The Fontan circulation. Heart. 2005;91(6):839–46.
  20. Gamillscheg A, Nagel B, Heinzl B, Köstenberger M, Zobel G, I. K. Fallbericht und Overview: Fontanzirkulation und pulmonaler Gefäßwiderstand. J für Kardiol - Austrian J Cardiol. 2010;17(11–12):419–22.
  21. Schmid C, Asfour B. Leitfaden Kinderherzchirurgie. 2nd ed. Regensburg, Sankt Augustin: Steinkopff Verlag; 2009. 193 p.
  22. Lemler MS, Scott WA, Leonard SR, Stromberg D, Ramaciotti C. Fenestration improves clinical outcome of the Fontan procedure: A prospective, randomized study. Circulation. 2002;105(2):207–12.
  23. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, et al. The Fontan circulation: Who controls cardiac output? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10(3):428–33.
  24. Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. Anderson RH, Shineb EA Paediatr Cardiol Churchill Livingstone, Edinburgh,. 1978;559–556.
  25. Rehak T, Gamillscheg A. Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell

- univentrikulären Herzen. *Kardiol J für Austrian J Cardiol Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen*. 2012;19(11–12):324–31.
26. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Heart*. 1992;68(8):199–204.
  27. Téllez L, Rodríguez-santiago E, Albillos A. Fontan-Associated Liver Disease: A Review. 2019;17(2):192–204.
  28. Rodri E, Santiago D, Te L. Fontan-associated Liver Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(3):192–202.
  29. Johnson JN, Driscoll DJ, O’Leary PW. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(3):375–84.
  30. Al Balushi A, Mackie AS. Protein-Losing Enteropathy Following Fontan Palliation. *Can J Cardiol*. 2019;35:1857–60.
  31. Jolley M, Colan SD, Rhodes J, Dinardo J. Fontan physiology revisited. *Anesth Analg*. 2015;121(1):172–82.
  32. Rodríguez de Santiago E, Téllez L, Garrido-Lestache Rodríguez-Monte E, Garrido-Gómez E, Aguilera-Castro L, Álvarez-Fuente M, et al. Fontan protein-losing enteropathy is associated with advanced liver disease and a proinflammatory intestinal and systemic state. *Liver Int*. 2020;40(3):638–45.
  33. Sharma VJ, Iyengar AJ, Zannino D, Gentles T, Justo R, Celermajer DS, et al. Protein-losing enteropathy and plastic bronchitis after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(6):2158-2165.e4.
  34. Greenway SC, Crossland DS, Hudson M, Martin SR, Myers RP, Prieur T, et al. Fontan-associated liver disease: Implications for heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2016 Jan 1;35(1):26–33.
  35. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, Cetta F, Li Z, Poterucha JT, et al. Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol [Internet]*. 2016;117(3):456–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.014>
  36. Gerd H. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2020. 1002 p.
  37. Mbchb TTG, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review.

- 2019;74:223–32.
38. Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, et al. The Precarious State of the Liver After a Fontan Operation : Summary of a Multidisciplinary Symposium. 2012;1001–12.
  39. Komatsu H, Inui A, Kishiki K, Kawai H, Yoshio S, Osawa Y, et al. Liver disease secondary to congenital heart disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;13(7):651–66. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1621746>
  40. Alsaied T, Possner M, Lubert AM, Trout AT, Gandhi JP, Garr B, et al. Thromboembolic Events Are Independently Associated with Liver Stiffness in Patients with Fontan Circulation. *J Clin Med*. 2020;9(2):418.
  41. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, et al. Evaluation and Management of the Child and Adult with Fontan Circulation: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 140, *Circulation*. 2019. 234–284 p.
  42. Furukawa T, Akimoto K, Ohtsuki M, Sato K, Suzuki M, Takahashi K, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients after the Fontan operation. *Pediatr Int*. 2011;53(6):980–4.
  43. Wallihan DB, Podberesky DJ. Hepatic pathology after Fontan palliation: Spectrum of imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2013;43(3):330–8.
  44. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the fontan operation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;115(2):249–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.032>
  45. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 7th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2018. 704 p.
  46. Rodeck B, Zimmer K-P. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. 2nd ed. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. 872 p.
  47. Pandak WM, Kakiyama G. The acidic pathway of bile acid synthesis: Not just an alternative pathway. *Liver Res* [Internet]. 2019;3(2):88–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2019.05.001>

48. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid “mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders.” *J Hepatol*. 2001;35(1):134–46.
49. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 9th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2019. 1032 p.
50. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S. *Duale Reihe - Physiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2016. 832 p.
51. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(22):2647–58.
52. Hofmann AF. Bile acids: The good, the bad, and the ugly. *News Physiol Sci*. 1999;14(1):24–9.
53. Kuipers F, Bloks VW, Groen AK. Beyond intestinal soap - Bile acids in metabolic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):488–98.
54. Azer S, Klaassen CD, Stacey NH. Biochemical assay of serum bile acids: methods and applications. *Br J Biomed Sci*. 1997;54(2):118–32.
55. Grangl G, Zöhrer E, Köstenberger M, Jud A, Fauler G, Scharnagl H, et al. Serum bile acids in repaired tetralogy of fallot: A marker for liver and heart? *PLoS One* [Internet]. 2015;10(12):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144745>
56. Cromme-Dijkhuis AH, Hess J, Hahlen K, Henkens CMA, Bink-Boelkens MTE, Eygelaar AA, et al. Specific sequelae after Fontan operation at mid- and long-term follow-up: Arrhythmia, liver dysfunction, and coagulation disorders. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(6):1126–32.
57. Greimel T, Jahnel J, Pohl S, Strini T, Tischitz M, Meier-Allard N, et al. Bile acid-induced tissue factor activity in hepatocytes correlates with activation of farnesoid X receptor. *Lab Investig* [Internet]. 2021;(May). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41374-021-00628-z>
58. Baker KS, Kopec AK, Pant A, Poole LG, Cline-Fedewa H, Ivkovich D, et al. Direct amplification of tissue factor:Factor VIIa procoagulant activity by bile acids drives intrahepatic coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(10):2038–48.
59. Humbert L, Maubert MA, Wolf C, Duboc H, Mahé M, Farabos D, et al. Bile acid profiling in human biological samples: Comparison of extraction procedures and

- application to normal and cholestatic patients. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* [Internet]. 2012;899:135–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.05.015>
60. Gey MH. *Instrumentelle Analytik und Bioanalytik - Biosubstanzen, Trennmethode, Strukturanalytik, Applikationen*. 3rd ed. Leipzig: Springer Spektrum; 2014. 533 p.
  61. Meyer VR. *Practical High-Performance Liquid Chromatography*. 5th ed. St. Gallen: Wiley; 2010. 412 p.
  62. Gross JH. *Massenspektrometrie - Spektroskopiekurs kompakt*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum; 2019. 131 p.
  63. Griffiths WJ, Sjövall J. Bile acids: analysis in biological fluids and tissues. *J Lipid Res*. 2010;51(1):23–41.
  64. Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie - Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium*. 4th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2019. 528 p.
  65. Evans WN, Acherman RJ, Ciccolo ML, Carrillo SA, Galindo A, Rothman A, et al. MELD-XI Scores Correlate with Post-Fontan Hepatic Biopsy Fibrosis Scores. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(7):1274–7.
  66. Emamaullee J, Khan S, Weaver C, Goldbeck C, Yanni G, Kohli R, et al. Non-invasive biomarkers of Fontan-associated liver disease. *JHEP Reports* [Internet]. 2021;3(6):100362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100362>
  67. SmaśSuska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, et al. Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129(3):181–8.
  68. Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, et al. Model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PLoS One*. 2017;12(2):1–12.
  69. Li J, Ma L, Zou M, Li W, Chen X, Cui Y, et al. Value of Follow-Up N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) after a Modified Fontan Procedure. *Cardiol Res Pract*. 2021;2021.
  70. Lowenthal A, Camacho BV, Lowenthal S, Natal-Hernandez L, Liszewski W, Hills NK, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic

- peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012;109(6):866–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.049>
71. Singh A, Koritala T, Jialal I. Unconjugated Hyperbilirubinemia. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 January [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island; 2022. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549796/#\\_NBK549796\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549796/#_NBK549796_pubdet_)
  72. Rathgeber SL, Guttman OR, Lee AF, Voss C, Hemphill NM, Schreiber RA, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Spectrum of Disease in Children and Adolescents. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1).
  73. Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, et al. *Das Gerinnungskompndium*. 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2012. 1067 p.
  74. Vogt W. Phenprocoumon-induziertes Leberversagen Phenprocoumon-induced liver failure. 2003;
  75. Schimanski CC, Burg J, Möhler M, Höhler T, Kanzler S, Otto G, et al. Phenprocoumon-induced liver disease ranges from mild acute hepatitis to (sub-) acute liver failure. *J Hepatol*. 2004;41(1):67–74.
  76. Reike-Kunze M, Zenouzi R, Hartel J, Krech T, Weidemann S, Sterneck M, et al. Drug-induced liver injury at a tertiary care centre in Germany: Model for end-stage liver disease is the best predictor of outcome. *Liver Int*. 2021;41(10):2383–95.
  77. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, Aboulhosn J, Beekman RH, Book W, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3173–94.

## 7 Anhang – Datenerhebungsbogen

<b>Demographische Daten</b>	Geburtsdatum	
	Geschlecht	Weiblich
		Männlich
<b>Morphologie</b>	Ventrikelmorphologie	Rechter SV
		Linker SV
		Unbestimmt/beide Ventrikel
<b>Eingriffe vor Fontan-OP</b>	PA-Banding	Ja/Nein
	BT-shunt	Ja/Nein
	AIST-Korrektur	Ja/Nein
	Glenn-Operation	Ja/Nein
		Datum/Alter
	HK-Intervention (Stent)	Ja/Nein
<b>Parameter vor Fontan-OP</b>	Sinusrhythmus	Ja/Nein
	EF (%)	Normal ( $\geq 50\%$ )
		Reduziert ( $< 50\%$ )
	AV-Klappen-Funktion	Höhergradige Insuffizienz
		Keine Insuffizienz
	SaO <sub>2</sub> (%)	
	Qp/Qs	
	LAP/EDPSV (mmHg)	
	mPAP (mmHg)	
	TPG (=mPAP-EDP) (mmHg)	
	RPI (WU*m <sup>2</sup> )	
	RP/RS	
	Nakata Index (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	
	McGoon Ratio	
<b>Fontanoperation</b>	Datum/Alter	

	KG (kg)	
	KL (cm)	
	TCPC	Ja/Nein
	ECFO	Ja/Nein
	Andere	Ja/Nein
	Fenestration	Ja/Nein
	Zusätzliche Eingriffe	Ja/Nein
<b>Postoperativer Verlauf</b>	Unkompliziert	Ja/Nein
	Re-Operation (innerhalb des gleichen stationären Aufenthalts)	Ja/Nein
	Schrittmacherimplantation	Ja/Nein
	Zwerchfellparese	Ja/Nein
<b>Letzte ambulante Kontrolle</b>	Datum/Alter	
	Zeit nach Fontan-Komplettierung	
	NYHA I-IV	
	Ability Index I-IV	
	Rhythmus	Sinusrhythmus
		Anderer Rhythmus (Antiarrhythmika)
		SM
<b>Echoparameter</b>	EF (%)	Normal ( $\geq 50\%$ )
		Reduziert ( $< 50\%$ )
	TAPSE (cm)	
	MAPSE (cm)	
	AoVTI (cm)	
	AV-Klappenfunktion	Relevante Einschränkung
		Keine relevante Einschränkung
	Sauerstoffsättigung (%)	
<b>Medikation</b>	Diuretika	Ja/Nein

	ACE-I	Ja/Nein
	Acetylsalicylsäure	Ja/Nein
	Phenprocoumon	Ja/Nein
	Anti-Arrhythmika	Ja/Nein
	Pulmonale Vasodilatatoren	Ja/Nein
		Sildenafil/Macitentan/Selexipag
	Andere	Ja/Nein
<b>Serumproben</b>	Erythrozyten (Mio./ $\mu$ l)	
	Thrombozyten (Tsd./ $\mu$ l)	
	Hb (g/dl)	
	Hkt (%)	
	MCHC (g/dl)	
	ALT (U/l)	
	AST (U/l)	
	Gamma-GT (U/l)	
	AP (U/l)	
	Bilirubin ( $\mu$ mol/l; mg/dl)	
	CHE (U/l)	
	LDH (U/l)	
	tGS ( $\mu$ mol/l)	
	T-konjugierte GS ( $\mu$ mol/l)	
	G-konjugierte GS ( $\mu$ mol/l)	
	Gesamteiweiß (g/l)	
	Albumin (g/l)	
	Kreatinin (mg/dl)	
	Harnstoff (mmol/l)	
	Harnsäure (mg/dl)	
	NT-ProBNP (pg/ml)	
	Troponin T ( $\mu$ g/l)	
	LDL (mg/dl)	
	HDL (mg/dl)	
	Gesamtcholesterin (mg/dl)	
	Triglyceride (mg/dl)	

<b>Citratproben</b>	Quick (%)	
	INR	
	Prothrombin-Zeit (PZ) (sec.)	
	Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (sec.)	
	TF-Aktivität (%)	
	AT III (µmol/l)	
<b>Stuhlproben</b>	Alpha-1-Antitrypsin (mg/dl)	
<b>FibroScan</b>		
	Datum	
<b>Hepatitis</b>		
<b>Letzter HK</b>	Datum	
	Mitteldruck im Fontan Pathway (mmHg)	
	EDP/PCWP (mmHg)	
	TPG (mmHg)	
	SaO <sub>2</sub> (%)	
	SvO <sub>2</sub> (%)	
	Fenestration/ Kollateralen venös/systemarteriell	Ja/Nein
		Intervention
	PA-/Tunnelstenose	Ja/Nein
		Intervention
<b>Komplikationen</b>	Arrhythmie	Ja/Nein
	PLE	Ja/Nein
	Plastic Bronchitis	Ja/Nein
		Datum/Alter
	Andere	Ja/Nein