

**Analyse der myokardialen Funktionsreserve, des aortopulmonalen  
Kollateralflusses und des ventrikulo-arteriellen Couplings bei  
Patienten mit Fontan-Zirkulation mittels Belastungsuntersuchung in  
der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Hofmann, Lucas**

aus Gießen

Gießen 2022

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

Gutachter: Prof. Dr. Markus Khalil

Gutachterin: Prof. Dr. Birgit Aßmus

Tag der Disputation: 18.10.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Das univentrikuläre Herz .....	1
1.1.1. Definition und Klassifikation .....	1
1.1.2. Pathophysiologie .....	3
1.2. Die Fontan-Operation.....	4
1.2.1. Entwicklung und Modifikation.....	4
1.2.2. Aktuelle Stufen der Operation.....	7
1.3. Auswirkungen der Fontan-Zirkulation.....	7
1.3.1. Komplikationen .....	7
1.3.1. Hämodynamische Veränderungen.....	9
1.4. Bedeutung der kardiovaskulären MRT-Untersuchung bei Fontan-Patienten .....	11
1.5. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit .....	11
<b>2. Patienten und Methodik</b> .....	<b>13</b>
2.1. Studiendesign .....	13
2.2. Studienpopulation .....	13
2.3. Datenerhebung und Messmethoden .....	14
2.3.1. Belastungsuntersuchung mittels MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometer .....	14
2.3.2. Vitalparameter .....	16
2.3.3. Echtzeit Cine MRT .....	16
2.3.4. Echtzeit 2D Phasenkontrast Flussmessungen.....	18
2.3.5. Ventrikulo-arterielles Coupling .....	19
2.5. Statistische Analyse .....	21
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
3.1. Vitalwerte .....	24
3.2. Ventrikelgröße und -funktion.....	25
3.3. Systemarterielle und ventrikuläre Elastance und V-A Coupling .....	30
3.4. Blutflüsse und aortopulmonaler Kollateralfluss.....	33
3.5. Vergleich zwischen morphologisch rechtem und linkem Systemventrikel .....	40
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>44</b>
4.1. Globale Hämodynamik und Vitalparameter .....	44
4.2. Globale systolische Funktion des singulären Ventrikels .....	45

4.3. Systemarterielle und ventrikuläre Elastance und V-A Coupling .....	46
4.4. Aortopulmonaler Kollateralfluss.....	48
4.5. Vergleich zwischen dem morphologisch rechten und linken Systemventrikel ...	50
4.6. Limitationen der Studie.....	52
4.7. Schlussfolgerungen .....	53
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>55</b>
<b>6. Abstract.....</b>	<b>57</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>60</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>10. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>11. Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>12. Erklärung zur Dissertation .....</b>	<b>72</b>
<b>13. Danksagung .....</b>	<b>73</b>
<b>14. Curriculum vitae.....</b>	<b>74</b>

---

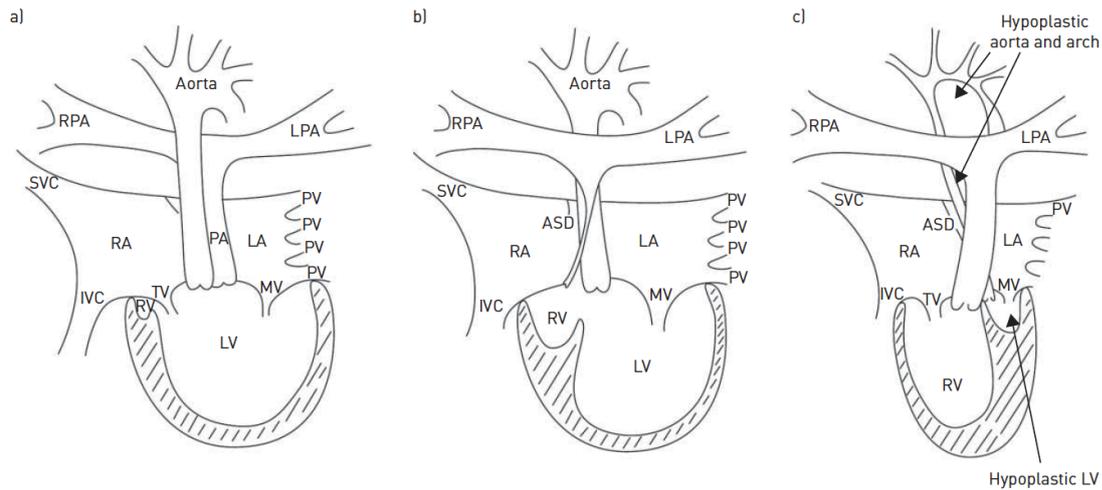
# 1. Einleitung

## 1.1. Das univentrikuläre Herz

### 1.1.1. Definition und Klassifikation

Mit einer Prävalenz von 1,08% aller Lebendgeborenen in Deutschland sind angeborene Herzfehler die häufigsten kongenitalen Organfehlbildungen. Hierbei zeigt sich ein sehr breites Spektrum von recht einfachen bis hin zu komplexen kardialen Fehlbildungen. Eine sehr heterogene Gruppe komplexer Herzvitien wird unter dem Begriff „univentrikuläre Herzen“ (UVH) zusammengefasst, bei denen Patientinnen und Patienten lediglich einen Ventrikel sowohl zur Versorgung des Systemkreislaufs als auch des Pulmonalkreislaufs aufweisen. Ursächlich hierfür kann ein anatomisch singulärer Ventrikel oder ein funktionell singulärer Ventrikel sein, bei dem einer der physiologisch beiden Ventrikel nur rudimentär angelegt ist und keine ausreichende Größe besitzt, die Pumpfunktion für einen Kreislauf allein zu übernehmen. In einer Studie von Lindinger et. al. konnte in Deutschland eine Prävalenz eines univentrikulären Herzens von 2,8% aller Patienten mit angeborenen Herzfehlern beschrieben werden. (Lindinger u. a. 2010; van der Linde u. a. 2011; Rehak und Gamillscheg 2012)

Zu der Gruppe der singulären Ventrikel werden beispielsweise Herzen mit Atresie einer Atrioventrikular-Klappe (AV-Klappe; z.B. Mitralatresie, Trikuspidalatresie), Herzen mit unterentwickeltem Ventrikel (z.B. bei Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, hypoplastisches Linksherzsyndrom), Herzen, bei denen das Blut aus beiden Vorhöfen in nur einen Ventrikel mündet (z.B. Double Inlet Left Ventricle, Double Inlet Right Ventricle), und weitere seltene Herzfehler gezählt. (Abbildung 1)



**Abbildung 1:** Anatomische Varianten des UVH. a) Double inlet left ventricle und Transposition der großen Arterien; b) Trikuspidalatresie mit hypoplastischem rechtem Ventrikel und hypoplastischer Pulmonalarterie; c) Hypoplastisches Linksherzsyndrom mit hypoplastischer Aorta. PA (Pulmonalarterie); PV (Pulmonalvene); RPA (rechte Pulmonalarterie); LPA (linke Pulmonalarterie); SVC (Vena cava superior); IVC (Vena cava inferior); RA (rechtes Atrium); LA (linkes Atrium); RV (Rechter Ventrikel); LV (Linker Ventrikel); TV (Trikuspidalklappe); MV (Mitralklappe); ASD (Atriumseptumdefekt). Abbildung aus: Clift P, Celermajer D. Managing adult Fontan patients: where do we stand?. Eur Respir Rev. 2016;25(142):438-450. doi:10.1183/16000617.0091-2016 mit freundlicher Genehmigung des © ERS 2020 (Clift und Celermajer 2016)

Ein singularer Ventrikel lässt sich anhand der Morphologie des dominanten Ventrikels in verschiedene Kategorien klassifizieren. Unterschieden wird hierbei ein links- oder rechtsventrikulärer oder ein intermediärer Typ (Tabelle 1). (Khairy u. a. 2007; Rehak und Gamillscheg 2012)

**Tabelle 1:** Übersicht über die unterschiedliche Morphologie des singulären Ventrikels. (Eigene Darstellung)

LV-Typ	RV-Typ	Intermediärer Typ
- Glatte Wand		- keine Zuordnung zu LV- oder RV-Typ möglich
- Feines Trabekelwerk	- gröberes Trabekelwerk	
- fehlende Verankerung der Sehnenfäden der AV-Klappen am Septum	- Verankerung der Sehnenfäden an der septalen Wand	
	- Vorhandensein eines Moderatorbandes	
- Offset der AV-Klappen		

LV (Linker Ventrikel), RV (Rechter Ventrikel), AV-Klappen (Atrioventrikular-Klappen)

### 1.1.2. Pathophysiologie

Die Hämodynamik bei Patienten mit UVH ist aufgrund der individuellen Anatomie sehr unterschiedlich. Hierbei spielen die Obstruktion des Ein- und/oder Ausflusstraktes, der systemvenöse und pulmonalvenöse Rückfluss, der systemische und pulmonale Gefäßwiderstand sowie die Funktion der AV-Klappen eine Rolle. Alle Patienten zeichnen sich durch einen funktionell singulären Ventrikel aus, wodurch der System- und der Pulmonalkreislauf parallel und nicht wie physiologisch in Serie geschaltet sind. Des Weiteren kommt es zur Vermischung des systemvenösen und pulmonalvenösen Blutrückflusses auf Vorhof- und/oder Ventrikelebene. Das klinische Bild des Patienten ist vor allem von dem Verhältnis der Lungen- zur Systemdurchblutung abhängig. So führt eine Abnahme der Lungendurchblutung zu einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung und zum klinischen Bild einer zentralen Zyanose. Eine Abnahme der Systemdurchblutung bedingt durch eine Abnahme des pulmonalvaskulären Widerstandes mit Zunahme der Lungendurchblutung hingegen geht mit Zeichen der Herzinsuffizienz einher. (Khairy u. a. 2007; Kuroczynski 2007; van der Ven u. a. 2018)

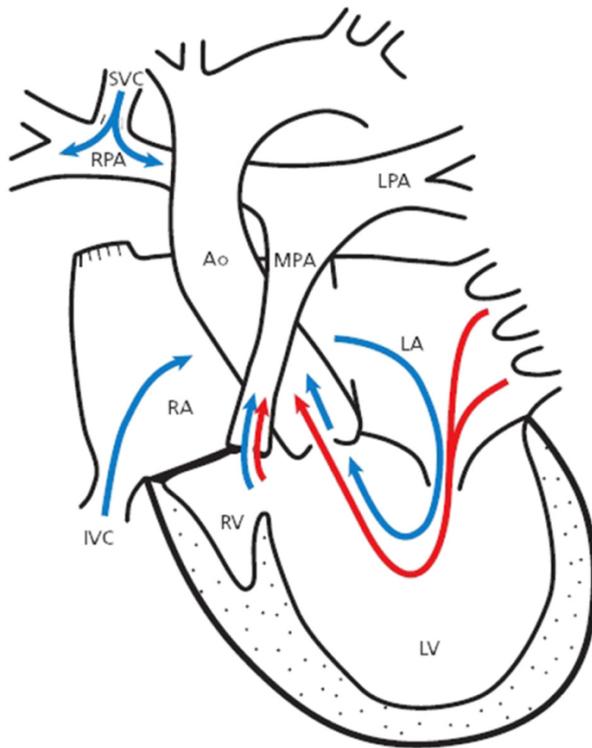
## **1.2. Die Fontan-Operation**

Ziel der Fontan-Operation ist die Separation des Pulmonal- und des Systemkreislaufs in zwei getrennte und in Serie geschaltete Kreisläufe. Hierbei wird der systemvenöse Rückfluss unter Umgehung des Ventrikels direkt in die Lungenstrombahn geleitet. Dadurch wird sowohl die Durchmischung von oxygenierten und desoxygenierten Blut als auch die Volumenbelastung des Systemventrikels reduziert. Eine biventrikuläre Korrektur ist bei solchen Herzvitien nicht möglich und es bestehen außerdem keine weiteren operativen Verfahren zur Therapie des UVH, abgesehen von einer Herztransplantation, weshalb die Fontan-Operation auch als definitive Palliation bezeichnet wird. (Ziemer und Haverich 2010; Jones 2018)

### **1.2.1. Entwicklung und Modifikation**

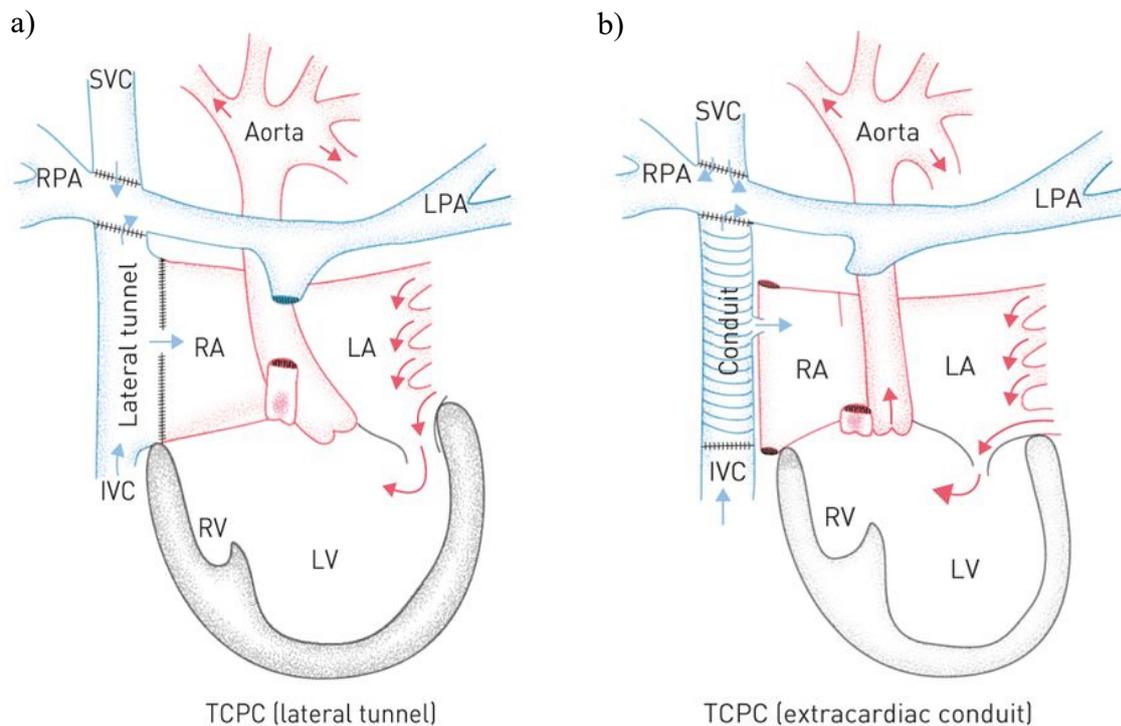
Im Jahr 1958 gelang W. Glenn eine unidirektionale End-zu-End-Anastomose zwischen der Vena cava superior (SVC) und dem distalen Ende der rechten Pulmonalarterie (RPA) (klassische Glenn-Anastomose). Zehn Jahre später führten dann F. Fontan und E. Baudet zum ersten Mal die vollständige Trennung der beiden Kreisläufe bei einer Patientin mit Trikuspidalatresie durch. (Glenn u. a. 1965; Fontan und Baudet 1971; Cowgill 1991; Robicsek und Watts 2007)

Zahlreiche Modifikationen der Operation führten zur bidirektionalen Glenn-Anastomose von Hopkins et. al. als End-zu-Seit-Anastomose der SVC mit der durchtrennten RPA (unilaterale bidirektionale Glenn-Anastomose; Abbildung 2). Ist ebenfalls eine linke SVC ohne Verbindung zur rechten SVC vorhanden, muss diese ebenfalls als End-zu-Seit-Anastomose mit der durchtrennten RPA verbunden werden (bilaterale bidirektionale Glenn-Anastomose). (Azzolina u. a. 1972; Hopkins u. a. 1985).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung einer bidirektionalen Glennanastomose zwischen der SVC und der RPA. SVC (Vena cava superior); IVC (Vena cava inferior); RPA (rechte Pulmonalarterie); LPA (linke Pulmonalarterie); MPA (Truncus pulmonalis); Ao (Aorta); LA (linkes Atrium); RA (rechtes Atrium); LV (linker Ventrikel); RV (rechter Ventrikel). Abbildung aus: Lewis G, Thorne S, Clift P, Holloway B. Cross-sectional imaging of the Fontan circuit in adult congenital heart disease. Clin Radiol. 2015;70(6):667-675. doi:10.1016/j.crad.2015.02.011 mit freundlicher Genehmigung von © Elsevier. (Lewis u. a. 2015)

Eine weitere Modifikation zur totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC) wurde von De Leval et. al. beschrieben. Nach Anlage einer bidirektionalen Glenn-Anastomose wird ein **intraatrialer lateraler Tunnel** aus der lateralen Wand des Vorhofs und eines Kunststoffpatches konstruiert, der an die RPA anastomosiert wird und damit den Blutfluss aus der Vena cava inferior (IVC) in das Pulmonalarteriensystem leitet (Abbildung 3a). (de Leval u. a. 1988; Gewillig 2005; Rehak und Gamillscheg 2012).



**Abbildung 3:** a) Schematische Darstellung des lateralen Tunnels. b) Schematische Darstellung des extrakardialen Conduits. SVC (Vena cava superior); IVC (Vena cava inferior); RPA (rechte Pulmonalarterie); LPA (linke Pulmonalarterie); RA (rechtes Atrium); LA (linkes Atrium); RV (rechte Ventrikel); LV (linker Ventrikel); TCPC (totale cavopulmonale Anastomose). Abbildung aus: Clift P, Celermajer D. Managing adult Fontan patients: where do we stand?. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):438-450. doi:10.1183/16000617.0091-2016 mit freundlicher Genehmigung des © ERS 2020 (Clift und Celermajer 2016)

Eine andere Möglichkeit stellt eine TCPC mit **extrakardialen Conduit** dar (Abbildung 3b). Hierbei wird ebenfalls eine bidirektionale Glenn-Anastomose angelegt. Anschließend wird jedoch die IVC vom rechten Vorhof abgesetzt und mittels eines extrakardialen Conduits, dem so genannten Fontan-Tunnel, mit einer der beiden Pulmonalarterien verbunden. Das Blut fließt am Herzen vorbei und der Vorhof muss nicht eröffnet werden. (Marcelletti u. a. 1990; Amodeo u. a. 1997; Gewillig 2005)

Um die kardiale Vorlast zu sichern und den zentralvenösen Druck zu senken, kann eine Fenestrierung des Fontan-Tunnels erfolgen. Hierbei wird ein 4-5mm großes Loch zwischen dem intraatrialen oder extraatrialen Tunnel und dem rechten Vorhof geschaffen, welches als Überlaufventil dient (Abbildung 3). (Bridges und Castaneda 1992; Kotani u. a. 2014; Saiki u. a. 2019)

### **1.2.2. Aktuelle Stufen der Operation**

Die heutigen unterschiedlichen chirurgischen Herangehensweisen sind von den individuellen anatomischen Bedingungen der Patienten abhängig. Im Neugeborenenalter ist die Etablierung einer vollständigen Fontan-Zirkulation noch nicht möglich, da der pulmonale Gefäßwiderstand physiologisch erhöht ist und erst im Verlauf von mehreren Wochen abfällt. Aufgrund dessen ist die balancierte systemische und pulmonale Perfusion in der neonatalen Zeit entscheidend. (Gewillig 2005; Rehak und Gamillscheg 2012; Hager u. a. 2013) Bei einer pulmonalen Minderperfusion kann die Lungendurchblutung durch einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt vom Truncus brachiocephalicus zu der RPA oder einen Shunt zwischen der Aorta ascendens und dem Truncus pulmonalis gewährleistet werden. Bei zu starker Lungendurchblutung kann hingegen ein Pulmonalarterien-Banding oder das Absetzen der Pulmonalarterie mit Shuntanlage erfolgen. (Ziemer und Haverich 2010; Hager u. a. 2013)

Im Alter von 4-12 Monaten erfolgt dann die Operation zur partiellen cavopulmonalen Anastomose (PCPC) in Form einer bidirektionalen Glenn-Anastomose oder einer Hemi-Fontan-Operation. (Gewillig 2005; Ziemer und Haverich 2010; Hager u. a. 2013; Talwar u. a. 2014)

Im Alter von 18-36 Monaten wird üblicherweise die Komplettierung der Fontan-Zirkulation als TCPC in Form eines intraatrialen lateralen Tunnels oder eines extrakardialen Conduits angestrebt (Abbildung 3). Gegebenenfalls kann die Operation durch eine Fenestrierung erweitert werden. (Gewillig 2005; Ziemer und Haverich 2010; Hager u. a. 2013)

## **1.3. Auswirkungen der Fontan-Zirkulation**

### **1.3.1. Komplikationen**

Aufgrund einer besseren Patientenselektion, weiterentwickelten Operationstechniken, dem stufenweise Vorgehen in der Fontan-Komplettierung sowie verbesserten perioperativen und intensivmedizinischen Bedingungen konnte die perioperative Mortalität deutlich gesenkt werden und liegt derzeit in den besten Zentren bei unter 2%. (Nürnberg u. a. 2004; d'Udekem u. a. 2007; Tweddell u. a. 2009; de Leval und Deanfield 2010) Außerdem zeigt sich, dass die gegenwärtig operierten Patienten ein insgesamt besseres Outcome haben. (Gewillig 2005; Schwartz u. a. 2018) In einer Studie von Schranz et. al. konnte eine 15-Jahre-Überlebensrate bei Patienten mit hypoplastischen

Linksherzsyndrom (HLHS) von 77% beschrieben werden. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Vergleich zu anderen Zentren die Gießener Hybrid Strategie durchgeführt wurde, welche in einem ersten Schritt ein bilaterales Pulmonalarterienbanding sowie eine perkutane Stentimplantation in den Ductus arteriosus beinhaltet. (Schranz u. a. 2015) Trotz neu entwickelter Technologien kommt es jedoch in der früh-postoperativen Phase und vor allem auch im Langzeitverlauf weiterhin zu beeinträchtigenden Komplikationen (Tabelle 2). (Fredenburg u. a. 2011; Deal und Jacobs 2012; Kotani u. a. 2018)

**Tabelle 2:** Übersicht über die Komplikationen einer Fontan-Zirkulation, modifiziert nach Fredenburg et al. Original Abbildung aus: Fredenburg TB, Johnson TR, Cohen MD. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. RadioGraphics. März 2011;31(2):453–63. (Fredenburg u. a. 2011)

Anatomischer Lokalisation	Komplikationen
<b>Systemventrikel</b>	Ventrikuläres Versagen mit Belastungsintoleranz, Ischämie und Infarkt
<b>Pulmonalkreislauf</b>	Stenose, Dilatation oder Undichtigkeit von Anastomosen; Stenose der Pulmonalarterien; pulmonale Hypertonie
<b>Vena cava inferior</b>	Erhöhter Druck mit möglicher Zirrhose-Entstehung, Leberversagen und portaler Hypertonie; erhöhtes Risiko für Leberkarzinome
<b>Rechter Vorhof und klassischer Fontan-Kreislauf</b>	Dilatation; schlechter und turbulenter Fluss; Entstehung von Thromben
<b>Kollateralgefäße und Shunts</b>	Pulmonale arteriovenöse Missbildungen, aortopulmonale Kollateralgefäße
<b>Lymphatisches System</b>	Eiweißverlustenteropathie „plastic bronchitis“, Perikard- und Pleuraerguss, Chylothorax
<b>Blutgefäße</b>	Thrombose und Embolie (auch Lungenembolie)
<b>Erregungsbildungs- und leitungs-system</b>	Arrhythmien

Im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen zeigen Fontan-Patienten eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, welche mit zunehmendem Alter weiterhin überdurchschnittlich abnimmt. Charakteristisch zeigt sich dabei eine unzureichende Steigerung des Herzzeitvolumens unter höherer Belastung in Zusammenhang mit hämodynamischen Veränderungen und der systolischen und diastolischen Ventrikeldysfunktion. (Giardini u. a. 2008; Müller u. a. 2009)

### **1.3.1. Hämodynamische Veränderungen**

In der Fontan-Hämodynamik zeigt sich die größte Veränderung durch den fehlenden subpulmonalen Ventrikel und damit die direkte Verbindung zwischen dem System- und dem Pulmonalkreislauf sowie die Entstehung eines „passiven“, nicht-pulsatilen venösen Rückflusses in die Lungen. (Gewillig u. a. 2010; Rehak und Gamillscheg 2012)

In einem gesunden biventrikulären Herzen hängt das Herzzeitvolumen vor allem von der Herzfrequenz (Hf), der Kontraktilität des Ventrikels, der Vor- und der Nachlast ab. Aufgrund der eingeschränkten Vorlast und der veränderten Hämodynamik bei Fontan-Patienten kann dieses theoretische Modell nicht vollständig übertragen werden, sodass bei der Berechnung des Herzzeitvolumens diese Veränderungen berücksichtigt werden müssen. (Gewillig u. a. 2010) Eine wichtige Rolle spielt die Funktion des singulären Ventrikels. Aufgrund des Fehlens eines zweiten Ventrikels, myokardialen Ischämien während der Operationen, sowie variierenden Volumenbelastungen des Ventrikels bis zur Etablierung des Fontan-Kreislaufs, erscheinen einige der Ventrikel dilatiert, hypertrophiert und mit eingeschränkter Kontraktilität und diastolischer Funktion. In der Entwicklung der myokardialen Dysfunktion spielen pathologische Veränderungen der Vor- und Nachlast eine wichtige Rolle. (Eicken u. a. 2003; Gewillig 2005)

#### **1.3.1.1. Nachlast und arterielle Elastance**

Fontan-Patienten weisen eine erhöhte Nachlast aufgrund von erhöhtem peripherem vasikulärem Widerstand im Rahmen des low cardiac output auf. (Tanoue u. a. 2003; Redington 2006; Schlangen u. a. 2013) Außerdem zeigt sich durch zum Teil vorausgegangene Operationen am Aortenbogen und einer damit verbundenen reduzierten Gefäßelastizität eine erhöhte Nachlast, insbesondere bei Patienten mit HLHS. (Piran u. a. 2002; Cardis u. a. 2006; Voges u. a. 2010)

### **1.3.1.2. Myokardiale Kontraktilität und ventrikuläre Elastance**

Die myokardiale Kontraktilität beschreibt die intrinsische systolische Funktion eines Ventrikels unabhängig von dessen Vor- und Nachlastbedingungen. Zur Bestimmung der myokardialen Kontraktilität definierten Suagawa et. al. die ventrikuläre Elastance (Ees). Diese beschreibt vereinfacht das (auch unter veränderten Lastbedingungen konstante) Verhältnis von endsystolischem Ventrikeldruck (ESP) zu endsystolischem Ventrikelvolumen (ESV) und wird mittels der Analyse von Echtzeit Druck-Volumen-Kurven quantifiziert. (Sunagawa u. a. 1983; Burkhoff u. a. 2005; Godfrey u. a. 2018)

### **1.3.1.3. Ventrikulo-arterielles Coupling**

Eine Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen der Myokardfunktion und der Nachlast und damit eine Aussage über die mechanische Effizienz der kardialen Leistung lässt sich mithilfe des Konzepts des ventrikulo-arteriellen Couplings (V-A Coupling) erzielen. Dieses wird als Verhältnis von systemarterieller Elastance (Ea) zu Ees definiert. (Sunagawa u. a. 1985; Latus u. a. 2013; Godfrey u. a. 2018)

Bereits 1983 definierten Sunagawa et. al. den Ventrikel und das arterielle System als zwei elastische Kammern und analysierten das Zusammenspiel des Ventrikels und des arteriellen Systems unter Betrachtung der ventrikulären Druck-Volumen-Kurven. Als Maß der kardialen Nachlast definierten sie die Ea, welche sich aus dem Verhältnis von endsystolischem Ventrikeldruck (ESP) zu ausgeworfenem Schlagvolumen (SV) definiert. (Sunagawa u. a. 1983, 1985; Kelly u. a. 1992; Latus u. a. 2013)

### **1.3.1.4. Vorlast und aortopulmonaler Kollateralfluss**

In der Fontan-Zirkulation ist die Vorlast des singulären Ventrikels maßgeblich von der pulmonalen Perfusion und damit dem pulmonalen Gefäßwiderstand abhängig. (Gewillig 2005; Rehak und Gamillscheg 2012) Das Fehlen eines pulsatilen Flusses und einer damit verbundenen Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, pathologische regionale Flussverteilungen und ein konsequent gestörtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis führen zu Veränderungen des pulmonalen Gefäßbettes. Ferner können thromboembolische Prozesse mit subklinischem Verlauf die Lungenperfusion zusätzlich beeinträchtigen. Aufgrund der chronisch eingeschränkten Vorlast kommt es zu unkoordinierten Relaxations- und Kontraktionsmustern des Ventrikels und damit zu einem erhöhten Energieverbrauch und einer reduzierten Herzleistung mit einer systolischen und diastolischen Dysfunktion. (Mandelbaum 1965; de Leval und Deanfield 2010)

Zusätzlich können Patienten mit Fontan-Zirkulation eine Volumenbelastung über aortopulmonale Kollateralen entwickeln, welche sich von der Aorta und großer herznaher Gefäße bis in die Lungenstrombahn erstrecken, wodurch ein funktioneller Links-Rechts-Shunt entsteht. (Triedman u. a. 1993; Prakash u. a. 2012) Der dadurch entstehende Einfluss auf das pulmonalvaskuläre Remodelling und die Auswirkungen der zusätzlichen Volumenlast auf den singulären Ventrikel sind jedoch noch unklar und bedürfen zukünftiger Forschung.

#### **1.4. Bedeutung der kardiovaskulären MRT-Untersuchung bei Fontan-Patienten**

Die kardiovaskuläre MRT erlaubt als nicht-invasive Bildgebung die genaue Erfassung der Ventrikelfunktion und die Darstellung der univentrikulären Morphologie. Des Weiteren können mithilfe 2-dimensionaler phasenkodierter Sequenzen Blutflüsse innerhalb der Fontan-Zirkulation direkt quantifiziert werden. Während die klinischen kardiovaskulären MR-Routineuntersuchungen ausschließlich unter Ruhebedingungen stattfinden, ist mittels eines MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometers auch eine körperliche Belastungsuntersuchung möglich. Dadurch können ventrikuläre Dysfunktionen oder Veränderungen der Hämodynamik, welche erst unter Belastung klinisch relevant werden, aufgezeigt werden. (Gerche u. a. 2013; Zareba und Raman 2019)

#### **1.5. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Auch wenn die Mortalitätsrate von Patienten mit singulärem Ventrikel in den vergangenen Jahren deutlich reduziert werden konnte, so stellt das Versagen der Fontan-Zirkulation („Fontan failure“) den Hauptgrund für eine späte Sterblichkeit bei Fontan-Patienten dar. Hierbei scheinen die ventrikuläre Dysfunktion aufgrund des gestörten V-A Couplings durch eine erhöhte Nachlast infolge eines erhöhten systemischen Gefäßwiderstands und/oder einer reduzierten Gefäßelastizität der Aorta sowie die Limitation der Vorlast, eine wichtige Rolle zu spielen. (Piran u. a. 2002; de Leval und Deanfield 2010; Kotani u. a. 2018) Aus diesem Grund war das Ziel dieser Studie im Rahmen einer kardiovaskulären MRT-Untersuchung eine körperliche Belastung mithilfe eines MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometers durchzuführen, um Veränderungen der Herzfunktion, arterieller und ventrikulärer Elastance sowie des V-A Couplings zu quantifizieren und die pathophysiologischen Adaptationsvorgänge zu evaluieren. Da in der Literatur der Einfluss der unterschiedlichen Ventrikelmorphologie kontrovers diskutiert wird, soll in dieser Studie

---

ebenfalls der Unterschied eines morphologisch linken zu einem morphologisch rechten Ventrikel herausgearbeitet werden (Gewillig 2005; Khairy u. a. 2008; Pundi u. a. 2015). Um die Ergebnisse schließlich zu vergleichen und einordnen zu können, erfolgt ein Vergleich mit gesunden Probanden ohne Herzvitien. Weiterhin werden in dieser Studie Flussmessungen erhoben, um einen möglichen Kollateralfluss sowie eine zunehmende Volumenbelastung unter körperlicher Belastung zu detektieren und anschließend deren Relevanz auf die Hämodynamik der Fontan-Zirkulation zu evaluieren.

## 2. Patienten und Methodik

### 2.1. Studiendesign

Bei dieser prospektiven, nicht randomisierten klinischen Studie wurde ein Kollektiv an Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation sowie ein weiteres Kollektiv an gesunden Vergleichsprobandinnen und -probanden untersucht. Von allen Probanden und Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten lag nach mündlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ: 48/16).

### 2.2. Studienpopulation

Insgesamt wurden zwischen Mai 2016 und Oktober 2018 22 Fontan-Patienten und 14 gesunde Probanden im kardiovaskulären MRT des Kinderherzzentrums Gießen mittels MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometer untersucht.

Eingeschlossen wurden

- Jugendliche und junge Erwachsene > 12 Jahre mit Fontan-Zirkulation, bei denen zur hämodynamischen Evaluation eine MRT-Untersuchung indiziert war,
- gesunde Probanden > 18 Jahre.

Ausgeschlossen wurden Fontan-Patienten bzw. gesunde Probanden

- mit offener Tunnel-Fenestrierung und Hinweisen auf hämodynamisch relevante Engstellen im Fontan-Kreislauf (Glenn-Anastomose, Pulmonalarterien) oder im Aortenbogen,
- mit Hinweis auf hämodynamisch relevante veno-venöse Kollateralen
- mit mehr als moderater Aortenklappen- und AV-Klappeninsuffizienz,
- mit bradykarden oder tachykarden Herzrhythmusstörungen,
- in NYHA Klasse IV,
- mit schweren Begleiterkrankungen,

- mit eingeschränkter körperlicher Bewegungsfreiheit (z.B. Kontrakturen, Gelenkschmerzen, etc.),
- mit allgemeinen Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, frische Endoprothesen).

### 2.3. Datenerhebung und Messmethoden

#### 2.3.1. Belastungsuntersuchung mittels MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometer

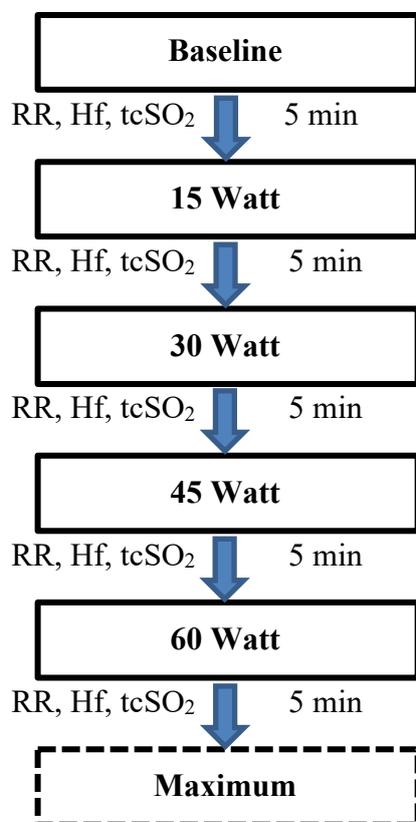
Alle Untersuchungen erfolgten mittels eines 3T-MRT (Magnetom® Verio, Software Version syngo, MR B 17, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland), wobei zwei 16-Kanal-Phased-Array-Spulen (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) zum Einsatz kamen. Patienten und Probanden wurden bei dieser Studie in liegender Position an den Pedalen des Ergometers (Fa. Lode, Groningen, Niederlande) fixiert (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Aufbau des Fahrradergometers am MRT. Patient befindet sich noch nicht in der Scanner-Bohrung. (Eigene Darstellung)

Anhand eines standardisierten Studienprotokolls wurden die zu messenden Parameter definiert (Abbildung 5). Hierbei erfolgte eine erste Messung unter Ruhebedingungen (Baseline, das heißt ohne körperliche Anstrengung) und im Anschluss eine schrittweise Erhöhung der Belastung um 15 Watt alle 5 Minuten mit dem Ziel einer maximalen

Ausbelastung bis zur körperlichen Erschöpfung. Hierbei sollte eine Belastung von 60 Watt erreicht werden, sodass eine Auswertung der Daten erfolgen konnte. Die vorgegebene Pedal-Zielfrequenz lag bei 40-50 Umdrehungen pro Minute. Die Erfassung der Ventrikelvolumina und der Blutflüsse erfolgte mittels einer Echtzeit (englisch Real-Time) Sequenz unter kontinuierlicher Belastung ohne Bewegungs- und Atemstopp. Die Messungen erfolgten jeweils nach einem Steady-State von 60 Sekunden. Voraussetzungen für eine verlässliche Datenauswertung waren geringe Bewegungsartefakte. Weiterhin erfolgte eine kontinuierliche Dokumentation der Vitalparameter: Hf, transkutaner Sauerstoffsättigung (tcSO<sub>2</sub>) und nicht-invasivem Blutdruck (RR).



**Abbildung 5:** Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Studienprotokolls. RR (nicht-invasiver Blutdruck); Hf (Herzfrequenz), tcSO<sub>2</sub> (transkutane Sauerstoffsättigung); min (Minute). (Eigene Darstellung)

Die Untersuchung wurde jederzeit abgebrochen

- bei Herzrhythmusstörungen,
- bei Abfall des Blutdrucks,
- bei inadäquatem Anstieg des Blutdrucks,

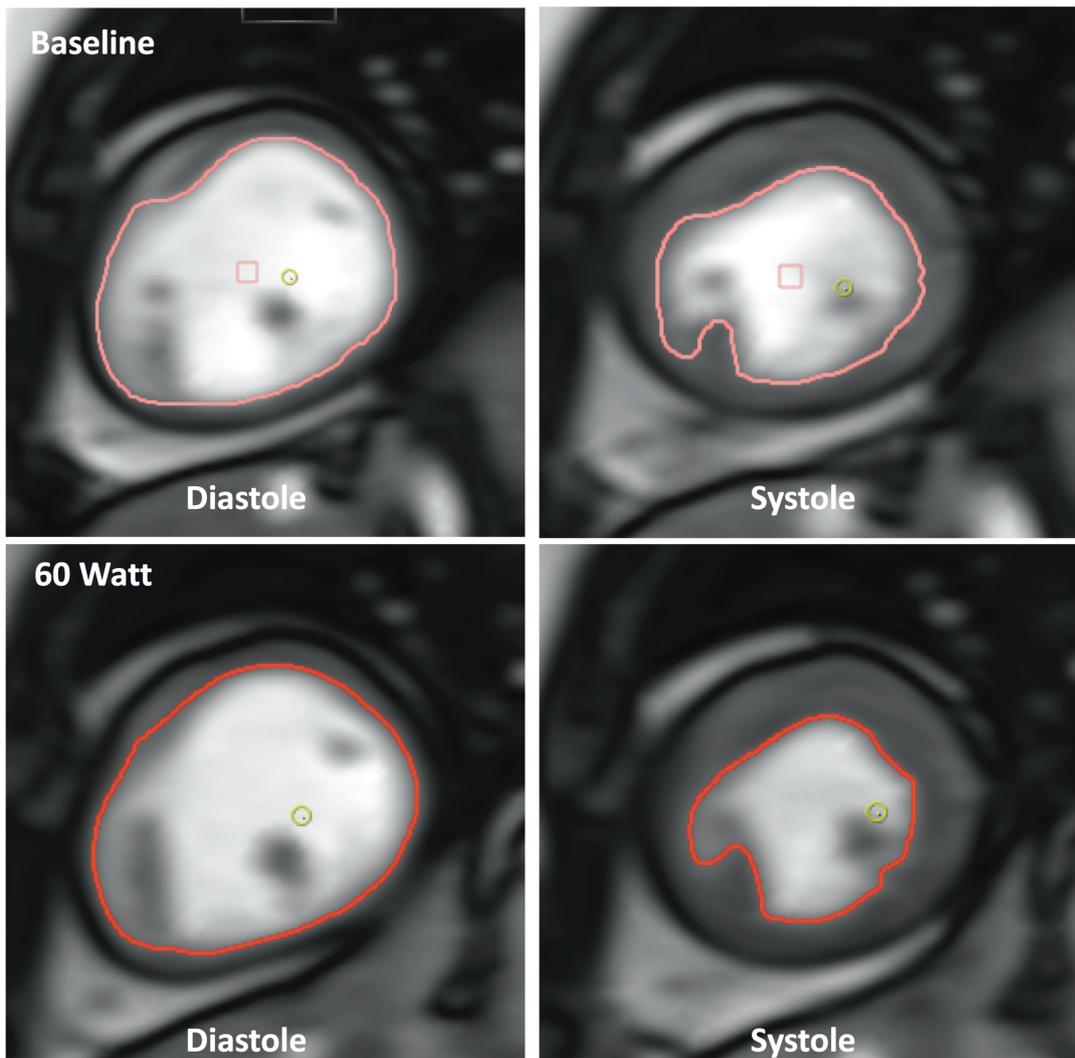
- bei einer anhaltenden unzureichenden Anzahl von Umdrehungen pro Minute,
- bei zu starker Bewegung des Oberkörpers mit erheblichen Bewegungsartefakten,
- bei körperlicher Erschöpfung oder sonstigen Beschwerden, welche eine Fortführung der Belastung verhinderten.

### **2.3.2. Vitalparameter**

Mittels eines MR-kompatiblen Monitor-Systems (Precess™, Invivo, Florida, USA) erfolgte die Überwachung der Hf, der tcSO<sub>2</sub> und des nicht-invasiven RR durch eine am Oberarm angelegte Messmanschette.

### **2.3.3. Echtzeit Cine MRT**

Zur Quantifizierung der Ventrikelvolumina und -funktion erfolgten Kurzachsenschnitte von der Herzbasis bis zum Apex unter Verwendung von Echtzeit Cine Steady State Free Precession (SSFP) Sequenz der Firma Siemens (als sogenannte „Produktsequenz“ für Forschungszwecke unentgeltlich zur Verfügung gestellt) (Abbildung 6). Die Messungen wurden mit den folgenden Sequenzparametern durchgeführt: repetition time (TR) 41 ms, echo time (TE) 1,01 ms, flip angle 33°, slice thickness 8 mm, imaging matrix 128x54, temporal resolution 40 ms. Zur Berechnung des enddiastolischen (EDV) und ESV, sowie des SV und der Ejektionsfraktion (EF) wurde die zugehörige Software (CVI, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada) benutzt nachdem die endokardialen Grenzen in End-Diastole und End-Systole manuell bestimmt wurden. Alle erhobenen Messwerte wurden auf die Körperoberfläche (KOF, engl. body surface area, BSA) der Patienten normiert.



**Abbildung 6:** Echtzeit Cine MRT. Diese Abbildung zeigt ein Beispiel des Kurzachsenschnittes in Echtzeit unter Ruhebedingungen und unter 60-Watt Belastung eines Fontan-Patienten. Die endokardiale Grenze (rot) wurde manuell während der Enddiastole und Endsystole konstruiert. Die Position des Diaphragmas wurde genutzt, um Messungen zu den gleichen Zeitpunkten eines Atemzyklus zu garantieren. (Eigene Darstellung)

Das SV wurde mittels EDV und ESV bestimmt. Bei den Fontan-Patienten wurde der singuläre Ventrikel (Systemventrikel) volumetriert, bei den Probanden immer der linke Ventrikel.

$$SV = EDV - ESV$$

Die EF wurde wie folgt berechnet:

$$EF = \frac{SV}{EDV} \times 100$$

Das Herzzeitvolumen (HZV) berechnete sich mittels SV und Hf.

$$HZV = SV \times Hf$$

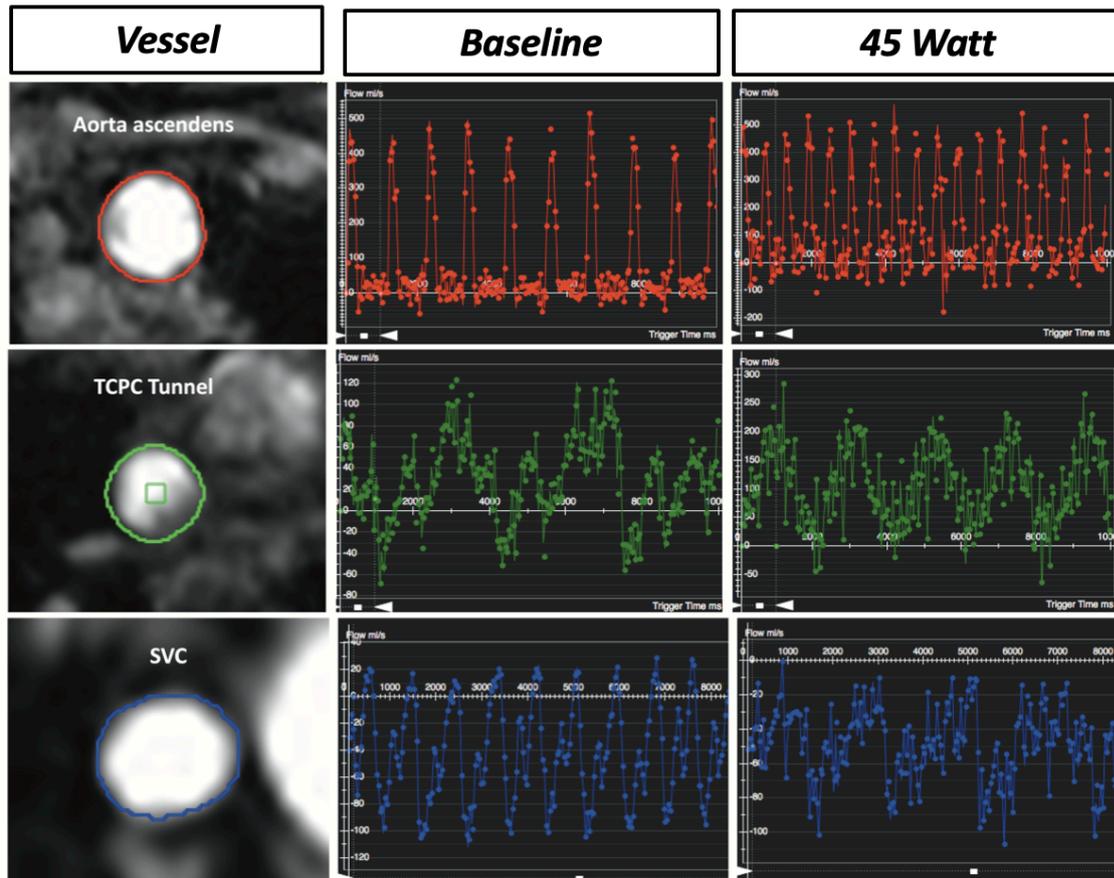
#### 2.3.4. Echtzeit 2D Phasenkontrast Flussmessungen

Zur Quantifizierung der Blutflussverhältnisse innerhalb der Fontan Zirkulation wurden Echtzeit 2D Phasenkontrast Fluss-Sequenzen der Firma Siemens verwendet (sogenannte ‚work-in-progress‘ (WIP) Sequenz, WIP#720 CV\_epi\_FQ, Juni 2012). Die Sequenzparameter waren hierbei: TR 84 ms; TE 5,85 ms; flip angle 30°; slice thickness 8 mm, imaging matrix 128x104, PAT (Parallel Acquisition Technique) factor 3, temporal resolution 40 ms. Die Messungen wurden analog der Cine Sequenzen während der körperlichen Belastung und in freier Atmung (ohne Atomstopp) durchgeführt. Die Flussmessungen erfolgten unter jeder Belastungsstufe in der Aorta ascendens (AAo), der SVC und dem TCPC-Tunnel (Abbildung 7). Bei allen Messungen erfolgte ein velocity encoding, um Aliasing und daraus möglicherweise resultierende fehlerhafte Flussmessungen zu vermeiden (AAo 200 cm/s, IVC und SVC 80 cm/s). Die Flussmessungen wurden senkrecht zum jeweiligen Gefäß durchgeführt. Der venöse Blutfluss wurde in der SVC direkt über den Einstrom in die Glenn-Anastomose und unter der Einflusstelle der Vena azygos gemessen. Die Flussmessungen im TCPC-Tunnel erfolgten auf Höhe des Zwerchfells. Bei Patienten mit bilateraler bidirektionale cavopulmonale Anastomose (BCPC) wurde der Fluss beider SVCs gemessen und die Summe als SVC Fluss addiert. Als totaler Cava-Fluss wurde die Summe aus SVC- und Tunnel-Fluss definiert. In der AAo wurde der Fluss direkt distal der Koronararterien und der Semilunarklappen gemessen.

Die durch Atmung und Bewegung variierende Position der Gefäße wurde manuell über den Messzyklus korrigiert.

Der aortopulmonale Kollateralfluss (APCF) wurde anhand der folgenden Gleichung bestimmt (sog. systemic flow estimator): (Grosse-Wortmann u. a. 2009; Prakash u. a. 2012; Wong u. a. 2017)

$$APCF = AAo - (TCPC + SVC)$$



**Abbildung 7:** Echzeit 2D Phasenkontrast Flussmessungen der Aorta ascendens, der TCPC (Totale cavopulmonale Anastomose) und der SVC (Vena cava superior) unter Ruhebedingungen und unter Belastung von 60 Watt. Die Messung erfolgt über 10 Minuten. Die zu messende Fläche wurde manuell erfasst und über die verschiedenen Ebenen fortgeführt. (Eigene Darstellung)

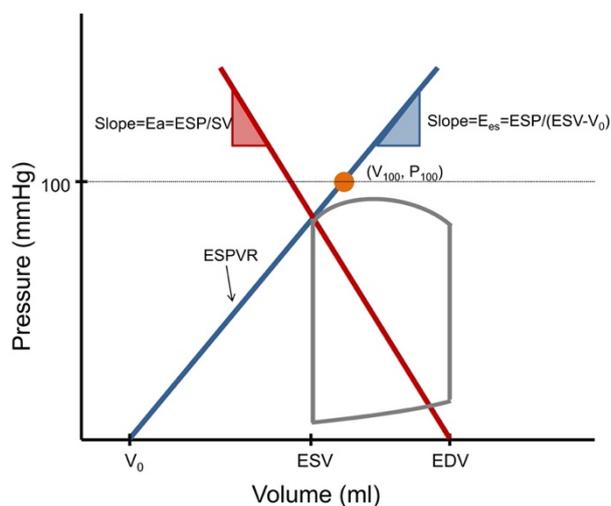
### 2.3.5. Ventrikulo-arterielles Coupling

Das Konzept des V-A Couplings ermöglicht eine Quantifizierung der Interaktion zwischen der Myokardfunktion und der Nachlast, wodurch eine Aussage über die mechanische Effizienz der kardialen Leistung getroffen werden kann. (Sunagawa u. a. 1985; Latus u. a. 2013; Godfrey u. a. 2018)

Frühere Studien mit gesunden Probanden und biventrikulärem Kreislauf haben gezeigt, dass das SV bei einem V-A Coupling von ungefähr 1,0 maximiert wird. Die bestmögliche mechanische und energetische Effizienz hingegen werden bei einem V-A Coupling von ungefähr 0,5-0,7 erreicht. In großen Kohorten gesunder Probanden konnte schließlich ein physiologisches V-A Coupling von 0,6-0,8 nachgewiesen werden. (Logoteta u. a. 2017; Godfrey u. a. 2018) Ein inadäquater Anstieg oder Abfall der myokardialen Kontraktilität

oder der Nachlast kann schließlich zu einer mechanisch ineffizienten kardialen Leistung führen.

Sunagawa et. al. definierten den Ventrikel und das arterielle System als zwei elastische Einheiten und analysierten das Zusammenspiel des Ventrikels und des arteriellen Systems unter Betrachtung der ventrikulären Druck-Volumen-Kurven (Abbildung 8). Dazu wurden die erforderlichen Parameter invasiv mittels Conductance-Katheter ermittelt. (Sunagawa u. a. 1983, 1985) Da einige Untersuchungen, zum Beispiel unter Belastung, mit invasiven Messmethoden nur bedingt durchgeführt werden können, wurden nicht-invasive Verfahren und Messmethoden mittels Echokardiografie und kardialer MRT entwickelt. (Tanoue u. a. 2003; Sanz u. a. 2012; Godfrey u. a. 2018; Ikonomidis u. a. 2019) Die am häufigsten angewandte Methode ist die single-beat Methode nach Chen et. al., welche in unserer Studie ebenfalls angewandt wurde. (Chen u. a. 2001)



**Abbildung 8:** Druck-Volumen-Schleife.  $E_a$  (Arterielle Elastance);  $ESP$  (Endsystolischer Druck);  $SV$  (Schlagvolumen);  $E_{es}$  (Ventrikuläre Elastance);  $ESV$  (Endsystolisches Volumen);  $V_x$  ( $ESPVR$  bei einem  $ESP$  von  $X$ );  $ESPVR$  (Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung);  $ml$  (Milliliter);  $mmHg$  (Millimeter Quecksilbersäule). Abbildung aus: Ky B, French B, May Khan A, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(13):1165-1172. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.085 mit freundlicher Genehmigung von © Elsevier. (Ky u. a. 2013)

Zur Beschreibung der lastunabhängigen intrinsischen myokardialen Kontraktilität dient die **ventrikuläre Elastance ( $E_{es}$ )**. Diese wurde ursprünglich annähernd aus der Druck-Volumen-Schleife unter variierender Vorlast als Steigung der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung berechnet (Abbildung 8). Durch darauffolgende Studien wurde diese vereinfacht als Quotient aus  $ESP$  zu  $ESV$  definiert. Es konnte dabei gezeigt werden, dass

der systolische Blutdruck multipliziert mit 0,9 annähernd dem ESP entspricht. Das ESV wurde mittels kardialer MRT bestimmt. (Sunagawa u. a. 1983; Kelly u. a. 1992; Chen u. a. 2001; Godfrey u. a. 2018; Ikonomidis u. a. 2019)

$$ESP = \text{Systolischer RR} \times 0,9$$

$$Ees = \frac{ESP}{ESV}$$

Als Maß der kardialen Nachlast definierten sie die **systemarterielle Elastance (Ea)**. Diese gibt an wieviel Druck aufgebaut werden muss, um ein definiertes Blutvolumen in das arterielle System auszuwerfen. Dargestellt wird die Ea als negative Steigung der Geraden zwischen dem ESP und dem EDV (Abbildung 8) und kann vereinfacht als das Verhältnis von ESP zum SV berechnet werden. Dabei wurden alle Parameter der Nachlast wie zum Beispiel der periphere Gefäßwiderstand, die arterielle Compliance und die Impedanz berücksichtigt. (Sunagawa u. a. 1983, 1985; Kelly u. a. 1992; Latus u. a. 2013)

$$Ea = \frac{ESP}{SV}$$

Das **V-A Coupling** zur Beschreibung der mechanischen Effizienz der kardialen Leistung wird schließlich als Verhältnis von Ea zu Ees definiert. (Sunagawa u. a. 1985; Latus u. a. 2013; Godfrey u. a. 2018)

$$V - A \text{ Coupling} = \frac{Ea}{Ees}$$

## 2.5. Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Software Paket GraphPad Prism (San Diego, California, USA) sowie die in dem Microsoft-Excel-Programm integrierten mathematischen und statistischen Funktionen verwendet. Alle Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben und mittels D'Agostino-Pearson-Test auf ihre Normalverteilung untersucht. Der intraindividuelle Vergleich der hämodynamischen Indizes zwischen Baseline und 60 Watt Belastungsstufe erfolgte mittels gepaarten Student-t-Test. Unterschiede zwischen Fontan-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests oder unpaired-t-test berechnet. Unterschiede wurden als signifikant bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $< 5\%$  war ( $p < 0,05$ ).

### 3. Ergebnisse

Die Untersuchung wurde von allen Fontan-Patienten und gesunden Probanden gut toleriert und es kam zu keinen Zwischenfällen. Zwei der an der Untersuchung teilnehmenden Fontan-Patienten erreichten die 60-Watt-Stufe nicht, weshalb diese in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Weiterhin musste ein Fontan-Patient aufgrund von MR-Artefakten (nach interventionellem Verschluss von Kollateralen) sowie ein weiterer Patient aufgrund von einer hämodynamisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz (Regurgitationsfraktion  $> 30\%$ ) von der Studie ausgeschlossen werden, da keine valide Auswertung der erhobenen Daten möglich war.

Schließlich wurden in der Analyse 18 Fontan-Patienten (mittleres Alter  $23 \pm 4$  Jahre; 4 weiblich) und 14 gesunde Probanden (mittleres Alter  $24 \pm 3$  Jahre; 5 weiblich;  $p = 0,17$ ) berücksichtigt. Eine vollständige Auswertung der Flussmessungen konnte bei zwei Fontan-Patienten aufgrund von unzureichender Qualität bei höheren Belastungsstufen bzw. technischen Problemen nicht erfolgen. Aufgrund dessen konnte ebenfalls in der Probandengruppe die Flussmessung in der Aorta ascendens nur bei 9 von 14 Fällen durchgeführt werden. Die Ventrikelvolumetrie erfolgte bei allen Probanden. Bei 12 Fontan-Patienten (67%) lag ein morphologisch linker Systemventrikel vor. Hierzu zählten die Trikuspidalatresie, die Double inlet left ventricle und die kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien. Hingegen dazu lag bei 6 Patienten (33%) ein morphologisch rechter Systemventrikel vor. Hierzu zählten das Hypoplastische Linksherzsyndrom, der double outlet right ventricle, der double outlet right ventricle mit atrioventrikulärem Septumdefekt und die kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien. Die meisten der Fontan-Patienten waren den NYHA-Klassen I und II zuzuordnen (Tabelle 3).

Tabelle 3 zeigt einen Überblick über die Studienpopulation inklusive demographischer und klinischer Daten.

**Tabelle 3:** Demographische und klinische Daten der Studienpopulation. (Eigene Darstellung)

Variable	Fontan-Patienten	Gesunde Probanden	p-Wert
<b>Anzahl (n)</b>	18	14	
<b>Männlich/weiblich</b>	14/4	9/5	0,33
<b>Körpergewicht (kg)</b>	71 ± 14	70 ± 10	0,71
<b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>	1,85 ± 0,20	1,83 ± 0,18	0,73
<b>SV Morphologie</b>			
<b>RV (n)</b>	6	-	
<b>LV (n)</b>	12	-	
<b>Alter bei Studie (Jahre)</b>	23 ± 4	24 ± 3	0,71
<b>Alter bei TCPC (Jahre)</b>	3,5 ± 1,3	-	
<b>NYHA I/II/III/IV (n)</b>	7/9/2/0	-	

SV (Systemventrikel); RV (rechter Ventrikel), LV (linker Ventrikel), TCPC (Totale cavopulmonale Anastomose); NYHA (New York Heart Association).

Weiterhin unterschieden sich die Fontan-Patienten in Bezug auf die ursprüngliche Herzfehlbildung. Eine Übersicht zeigt Tabelle 4.

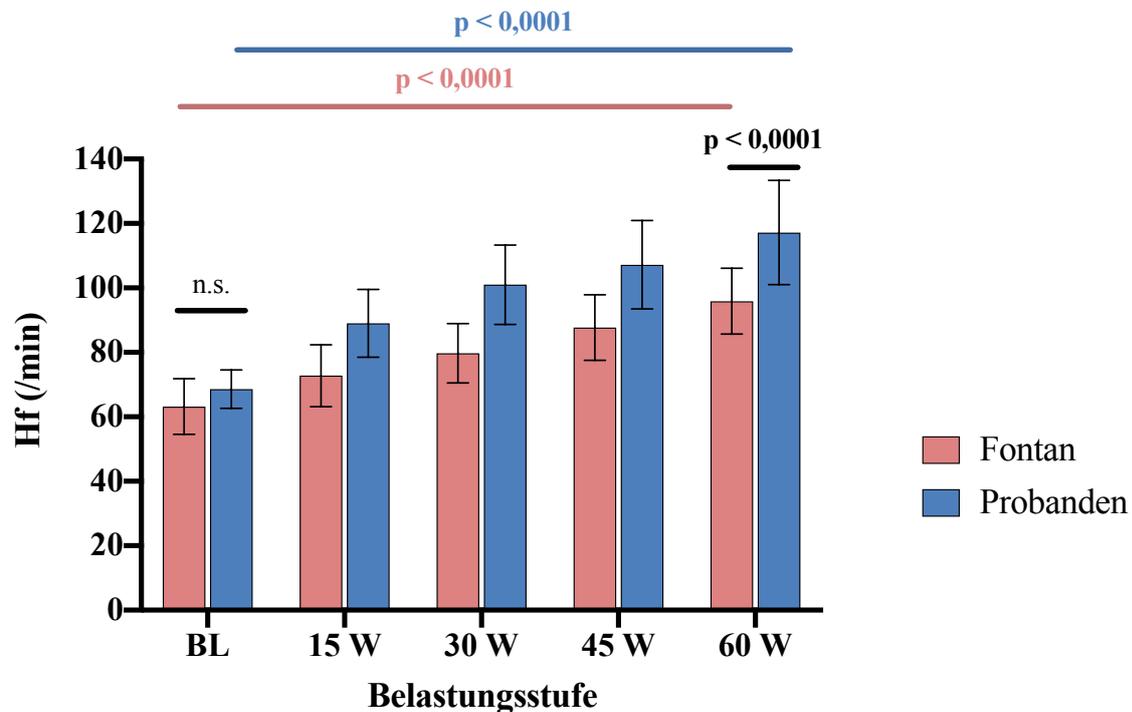
**Tabelle 4:** Anatomische Diagnosen der Fontan-Patienten. (Eigene Darstellung)

Diagnosen	Anzahl
<b>TAT</b>	7
<b>DILV</b>	4
<b>HLHS</b>	3
<b>cc-TGA</b>	2
<b>DORV / AVSD</b>	1
<b>DORV</b>	1

TAT (Trikuspidalatresie); DILV (Double inlet left ventricle); HLHS (Hypoplastisches Linksherzsyndrom); cc-TGA (kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien); DORV (Double outlet right ventricle); AVSD (Atri-ventrikulärer Septumdefekt).

### 3.1. Vitalwerte

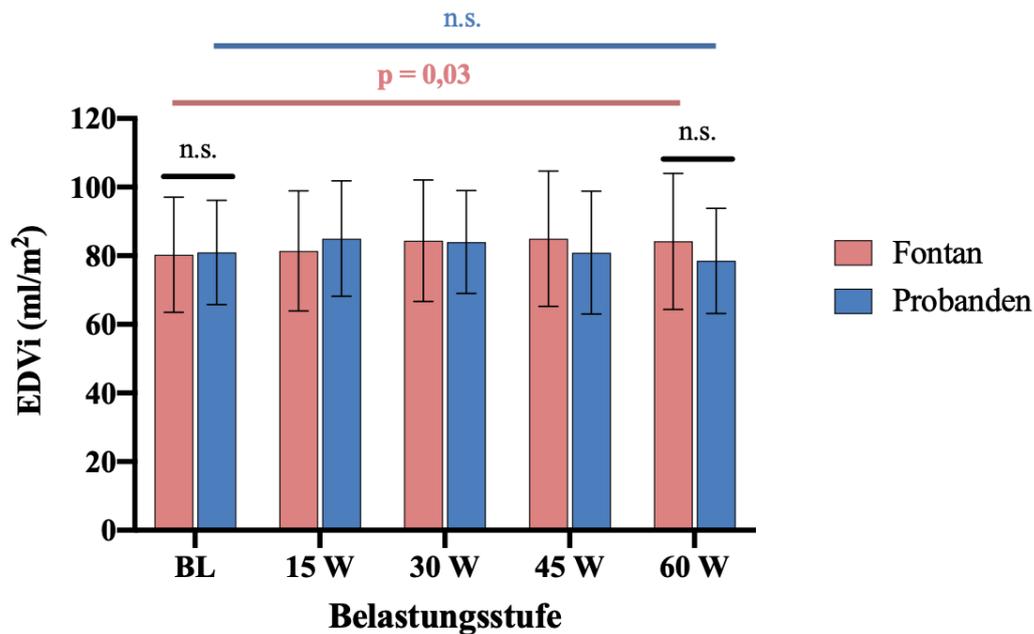
Unter Ruhebedingungen bestanden bei der Fontan-Gruppe signifikant niedrigere  $tcSO_2$ -Werte (Fontan:  $96 \pm 2$  vs. Probanden:  $98 \pm 1$  %,  $p < 0,001$ ), die unter 60-Watt Belastung eine geringe, aber statistisch signifikante Abnahme zeigten (Baseline:  $96 \pm 2$  vs. 60 Watt:  $94 \pm 3$  %,  $p = 0,002$ ). Die Hf in Ruhe war in beiden Gruppen vergleichbar (Fontan:  $63 \pm 9$  vs. Probanden:  $68 \pm 6$  /min,  $p = 0,07$ ) und zeigte bei zunehmender Belastung bis 60 Watt einen signifikanten Anstieg, welche jedoch geringer ausfiel (bei 60 Watt: Fontan:  $96 \pm 10$  vs. Probanden:  $117 \pm 16$  /min,  $p < 0,0001$ ; Abbildung 9). Der aufgezeichnete RR war unter allen Belastungsstufen vergleichbar und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.



**Abbildung 9:** Veränderungen der Hf bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. Hf (Herzfrequenz); BL (Baseline); W (Watt); n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

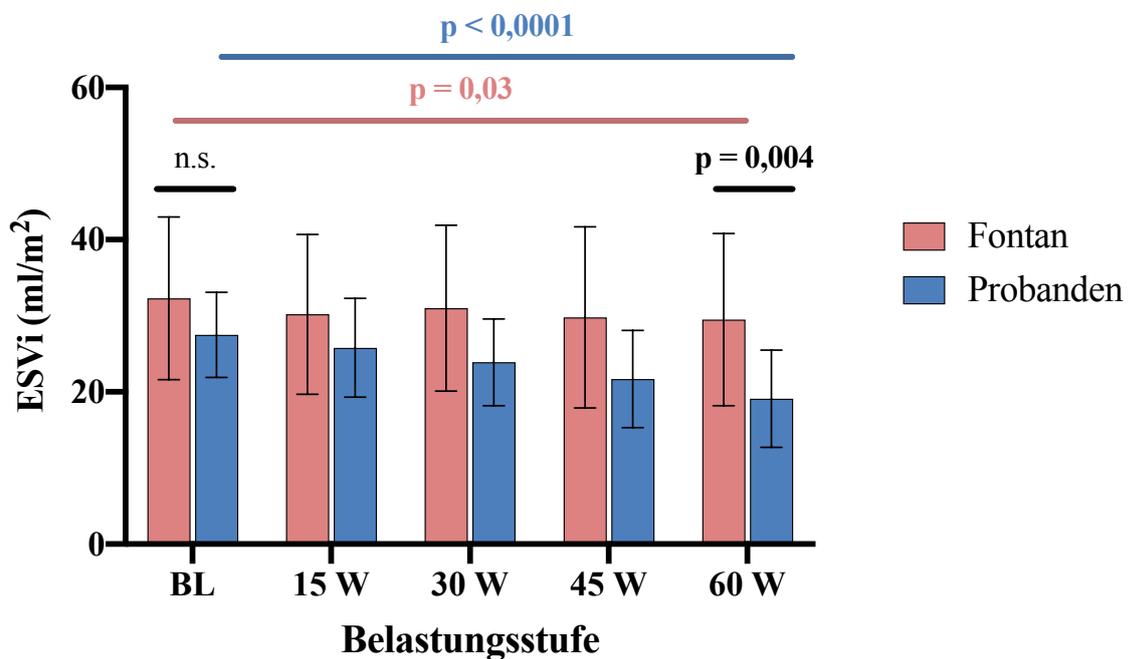
### 3.2. Ventrikelgröße und -funktion

Bei Betrachtung der Ventrikelgröße und -funktion konnte gezeigt werden, dass es in der Fontan-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des EDVi bei 60-Watt Belastung im Vergleich zur Baseline kam ( $80 \pm 17$  vs.  $84 \pm 20$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ). Eine signifikante Änderung des EDVi in der Probandengruppe zeigte sich nicht (Abbildung 10).



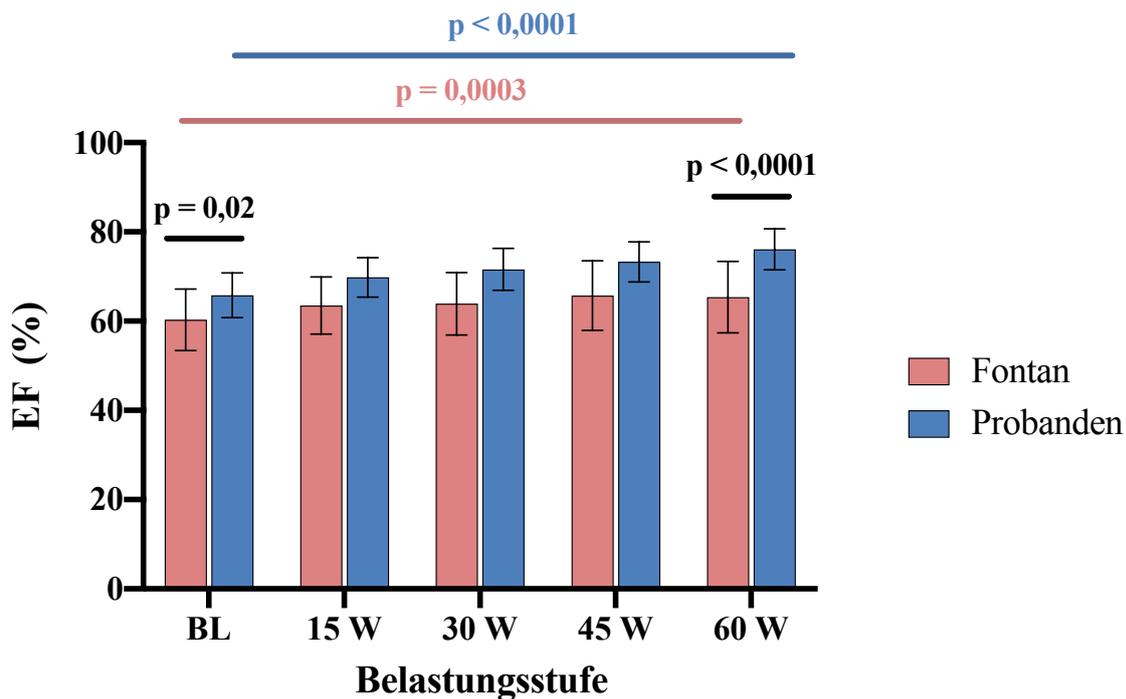
**Abbildung 10:** Veränderungen des EDVi bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. EDVi (Enddiastolisches Volumen auf die Körperoberfläche indiziert); BL (Baseline); W (Watt); n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Unter Ruhebedingungen konnte kein Unterschied im ESVi zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Ab einer Belastung von 30-Watt kam es zu einem signifikant geringeren ESVi in der Probandengruppe (Baseline: Fontan:  $32 \pm 11$  vs. Probanden:  $28 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,14$ ; 30 Watt:  $31 \pm 11$  vs.  $24 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,04$ ; 60-Watt:  $30 \pm 11$  vs.  $19 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,004$ ). Beide Gruppen zeigten bei zunehmender Belastung eine signifikante Abnahme der ESVi, wobei die Probandengruppe eine stärkere Abnahme aufwies (Fontan-Gruppe:  $32 \pm 11$  vs.  $30 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ; Probanden-Gruppe:  $28 \pm 6$  vs.  $19 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ; Abbildung 11).



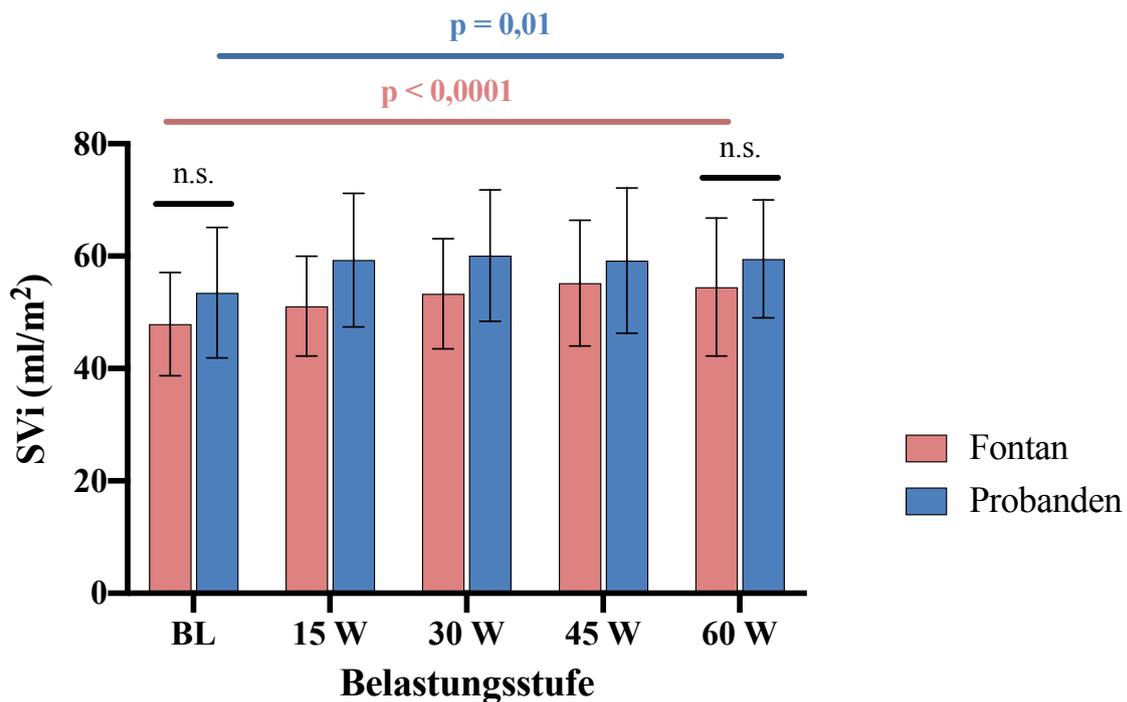
**Abbildung 11:** Veränderungen des ESVi bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. ESVi (Endsystolisches Volumen auf die Körperoberfläche indiziert); BL (Baseline); W (Watt), n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Eine signifikant geringere EF bestand bereits unter Ruhebedingungen in der Fontan-Gruppe (Fontan:  $60 \pm 7$  vs. Probanden:  $66 \pm 5$  %,  $p = 0,02$ ; Abbildung 12). Unter Belastung konnten diese die EF bis zu 45 Watt weiter steigern, ab 60 Watt kam es allerdings zu keiner weiteren Zunahme (45 Watt:  $66 \pm 8$ %, 60 Watt:  $65 \pm 8$ %). Die gesunde Probandengruppe konnte im Vergleich unter allen Belastungsstufen die EF kontinuierlich steigern (45 Watt:  $73 \pm 4$ %, 60 Watt:  $76 \pm 5$ %).



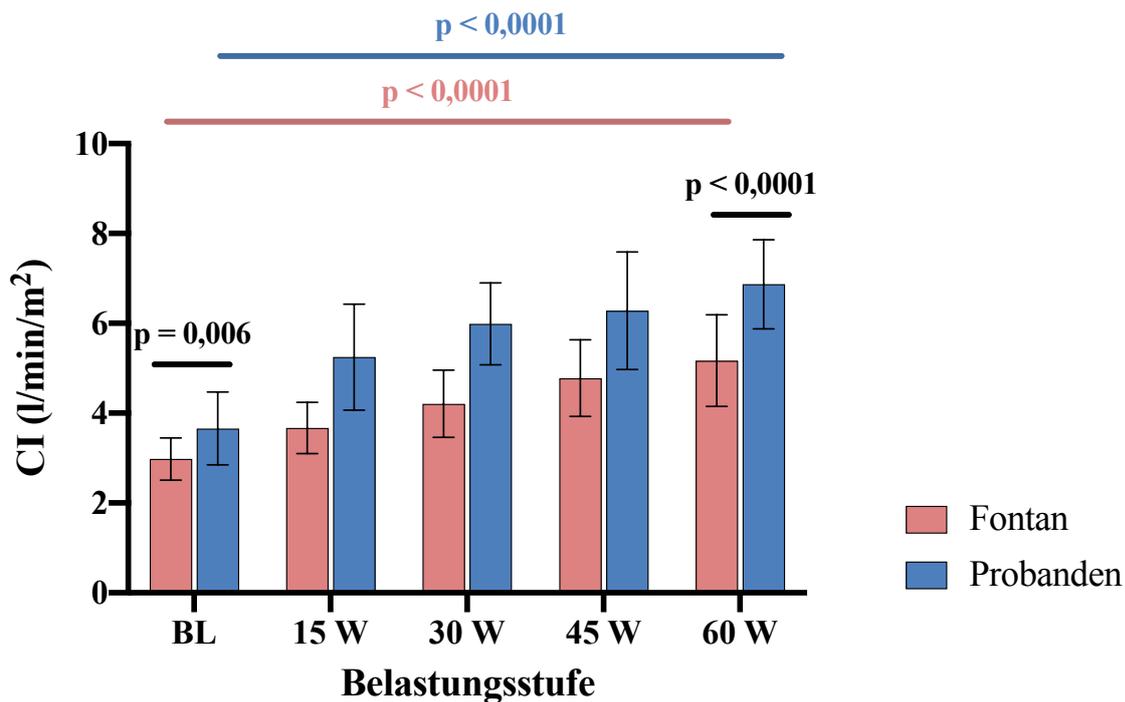
**Abbildung 12:** Veränderungen der EF bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. EF (Ejektionsfraktion); BL (Baseline); W (Watt); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

In Bezug auf das SVi konnten unter Ruhebedingungen sowie unter maximaler Belastung von 60 Watt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Abbildung 13). Sowohl die Fontan-Gruppe als auch die Vergleichsgruppe konnte das SVi bis zu der maximalen Belastungsstufe jeweils signifikant steigern (Fontan-Gruppe:  $48 \pm 9$  vs.  $55 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ; Probandengruppe:  $54 \pm 12$  vs.  $60 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ).



**Abbildung 13:** Veränderungen des SVi bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. SVi (Schlagvolumen auf die Körperoberfläche indiziert); BL (Baseline); W (Watt), n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

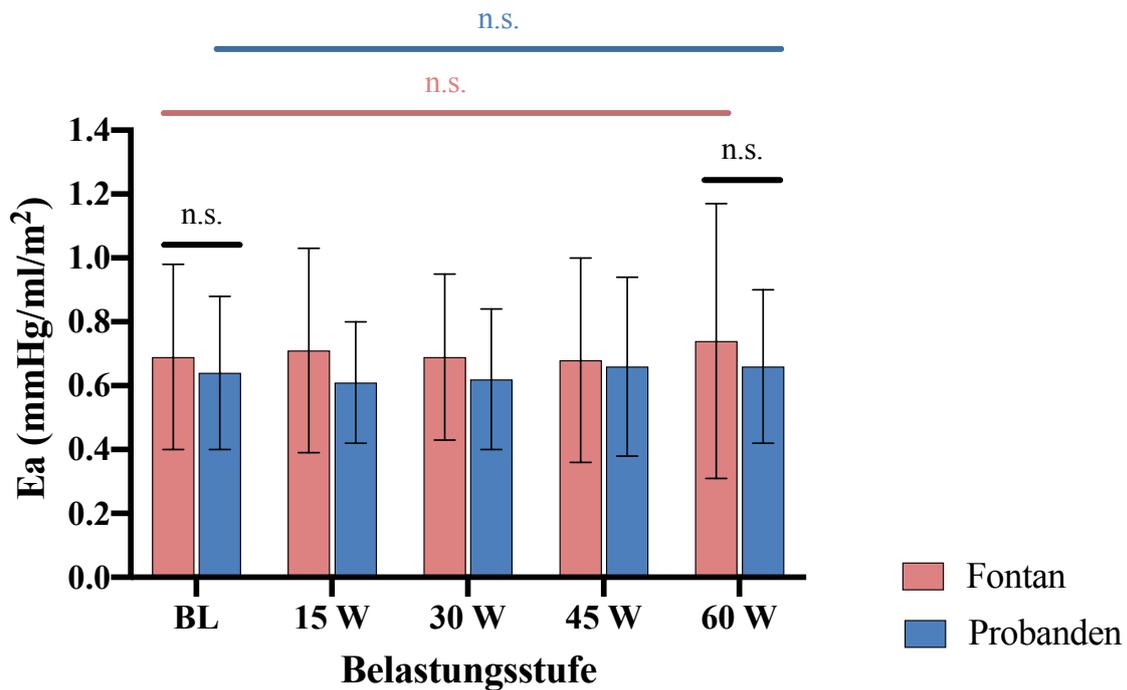
Bereits unter Ruhebedingungen wiesen gesunde Probanden ein signifikant höheren Herz-Index als Fontan-Patienten auf (Fontan:  $2,98 \pm 0,47$  vs. Probanden:  $3,66 \pm 0,81$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,006$ ; Abbildung 14). Beide Gruppen konnten unter Belastung das Herzzeitvolumen jedoch signifikant steigern, wobei gesunden Probanden eine deutlichere Steigerung möglich war (Fontan-Patienten:  $2,98 \pm 0,41$  vs.  $5,17 \pm 1,02$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ; Probanden:  $3,66 \pm 0,81$  vs.  $6,89 \pm 0,99$ ,  $p < 0,0001$ ).



**Abbildung 14:** Veränderungen des CI bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. CI (Cardiac Index); BL (Baseline); W (Watt), p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

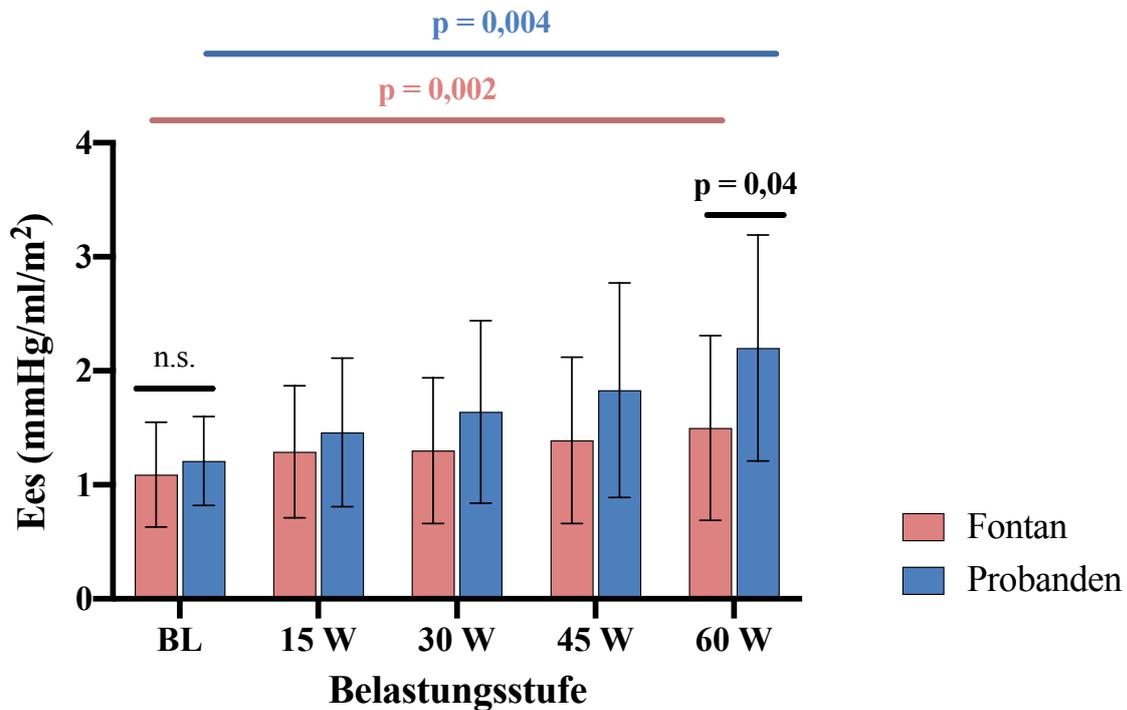
### 3.3. Systemarterielle und ventrikuläre Elastance und V-A Coupling

Sowohl in der Fontan-Gruppe als auch in der Gruppe der gesunden Probanden zeigte sich keine signifikante Veränderung der Ea unter Belastung (Fontan-Patienten:  $0,69 \pm 0,29$  vs.  $0,74 \pm 0,34$ ,  $p = 0,49$ ; Probanden:  $0,64 \pm 0,24$  vs.  $0,66 \pm 0,24$ ,  $p = 0,59$ ; Abbildung 15). Außerdem bestand kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (BL:  $0,69 \pm 0,29$  vs.  $0,64 \pm 0,24$ ,  $p = 0,68$ ; 60 Watt:  $0,74 \pm 0,34$  vs.  $0,66 \pm 0,24$ ,  $p = 0,78$ ).



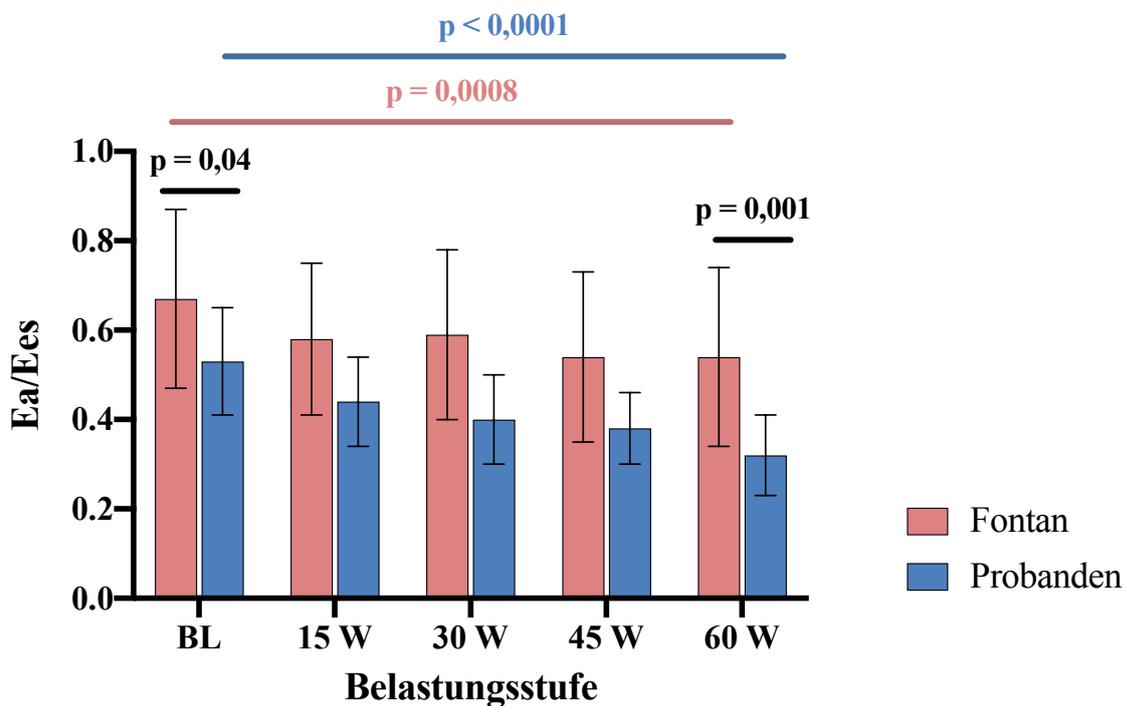
**Abbildung 15:** Veränderungen der Ea bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. Ea (Systemarterielle Elastance); BL (Baseline); W (Watt), n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Die Ees war unter Ruhebedingungen zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (Abbildung 16). Unter Belastung bis 60 Watt stieg die Ees in beiden Gruppen kontinuierlich und signifikant an, wobei die Ees in der Probandengruppe signifikant höher war (Fontan:  $1,50 \pm 0,81$  vs. Probanden:  $2,20 \pm 0,99$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,04$ ).



**Abbildung 16:** Veränderungen der Ees bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. Ees (Ventrikuläre Elastance); BL (Baseline); W (Watt), n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

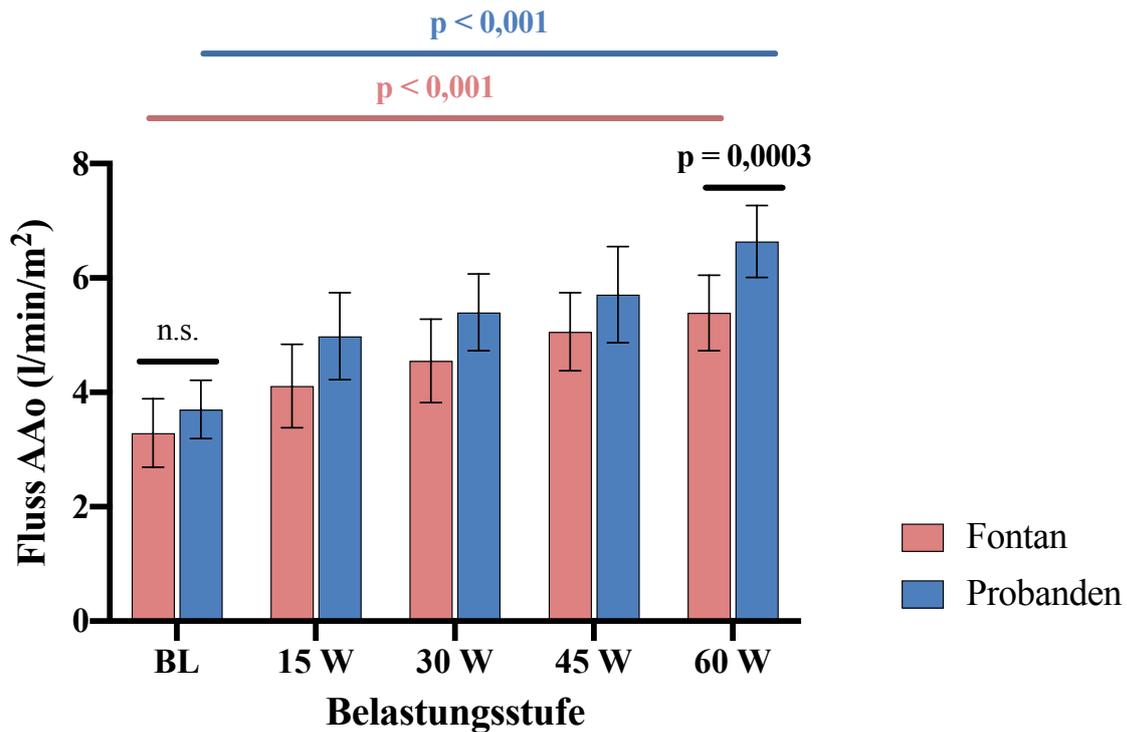
Das V-A Coupling war bereits unter Ruhebedingungen in der Gruppe der Fontan-Patienten signifikant beeinträchtigt (Fontan:  $0,67 \pm 0,20$  vs. Probanden:  $0,53 \pm 0,12$ ,  $p = 0,04$ ; Abbildung 17). Unter Belastung besserte sich das V-A Coupling der Fontan-Gruppe jedoch signifikant (Baseline:  $0,67 \pm 0,20$  vs. 60 Watt:  $0,52 \pm 0,20$ ,  $p = 0,008$ ). Bei der Vergleichsgruppe zeigte sich sogar eine noch deutlichere Besserung des V-A Couplings (Baseline:  $0,53 \pm 0,12$  vs. 60 Watt:  $0,32 \pm 0,09$ ,  $p < 0,0001$ ), was den Unterschied zur Fontan-Gruppe nochmals verstärkte.



**Abbildung 17:** Veränderungen des ventriculo-arteriellen Couplings bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. Ea/Ees (als Maß für das ventriculo-arterielle Coupling); BL (Baseline); W (Watt); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

### 3.4. Blutflüsse und aortopulmonaler Kollateralfluss

Beide Gruppen konnten den Fluss in der AAo unter Belastung signifikant steigern (Fontan Baseline:  $3,29 \pm 0,60$  vs. 60 Watt:  $5,39 \pm 0,66$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; Probanden Baseline:  $3,70 \pm 0,51$  vs. 60 Watt  $6,64 \pm 0,63$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; Abbildung 18)

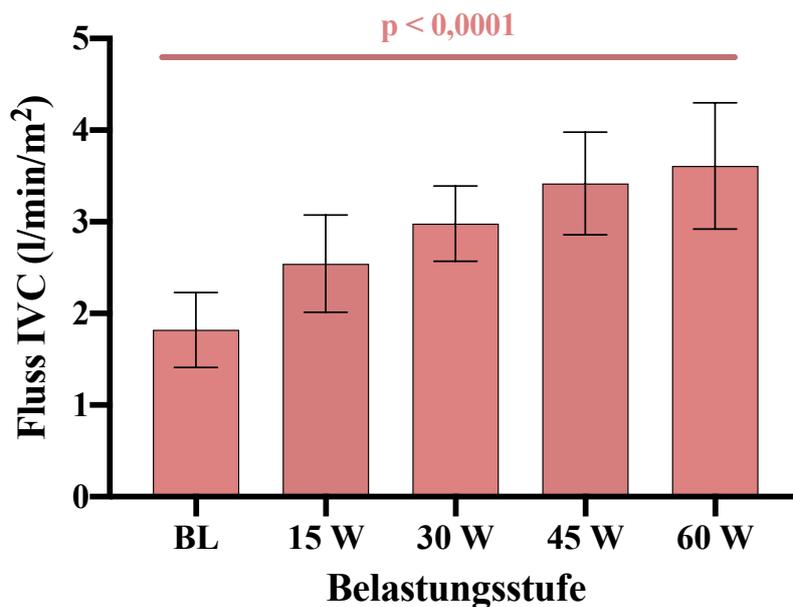


**Abbildung 18:** Veränderungen des Flusses in der AAo bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.

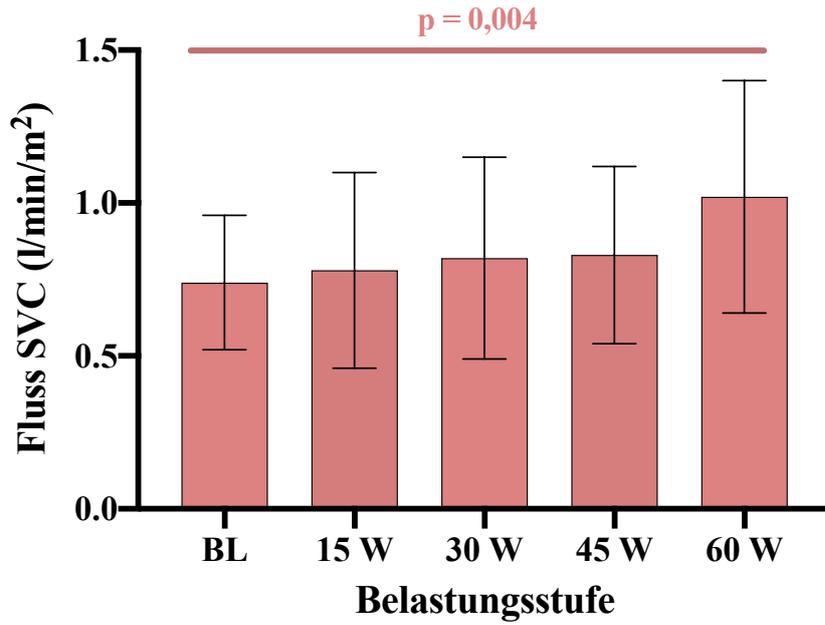
Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. AAo (Aorta ascendens);

BL (Baseline); W (Watt), n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Die Fontan-Gruppe zeigte weiterhin eine signifikante Flussteigerung im TCPC Tunnel ( $1,82 \pm 0,41$  vs.  $3,61 \pm 0,69$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ; Abbildung 19) und der SVC ( $0,74 \pm 0,22$  vs.  $1,02 \pm 0,38$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,004$ ; Abbildung 20). Bei den gesunden Probanden erfolgte keine Messung des Flusses in der IVC und SVC. Bei der IVC ist aufgrund der geringen Größe eine Messung unter Belastung schwierig. Auch ein Kollateralfluss wurde bei gesunden Probanden nicht berechnet.

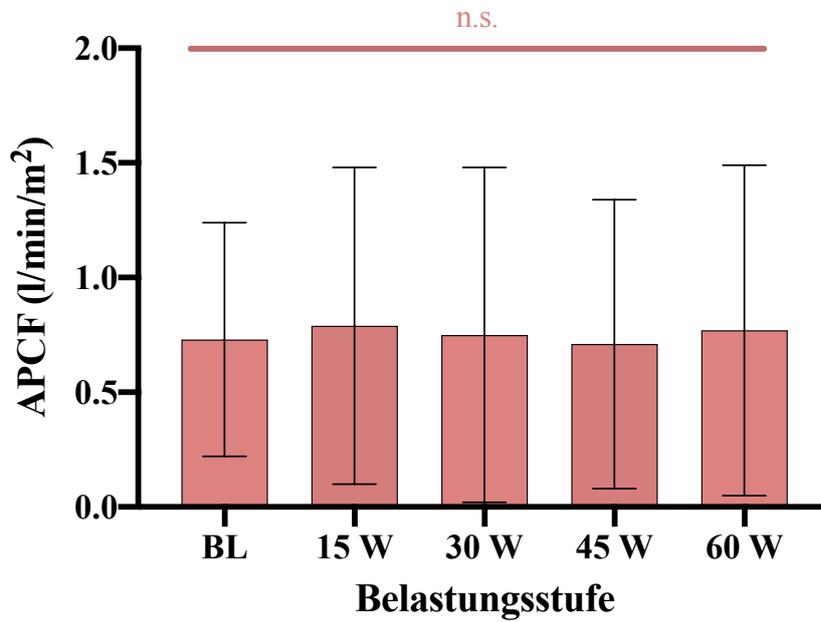


**Abbildung 19:** Veränderungen des Flusses in der IVC (Vena cava inferior) bei Fontan-Patienten. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. BL (Baseline); W (Watt); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)



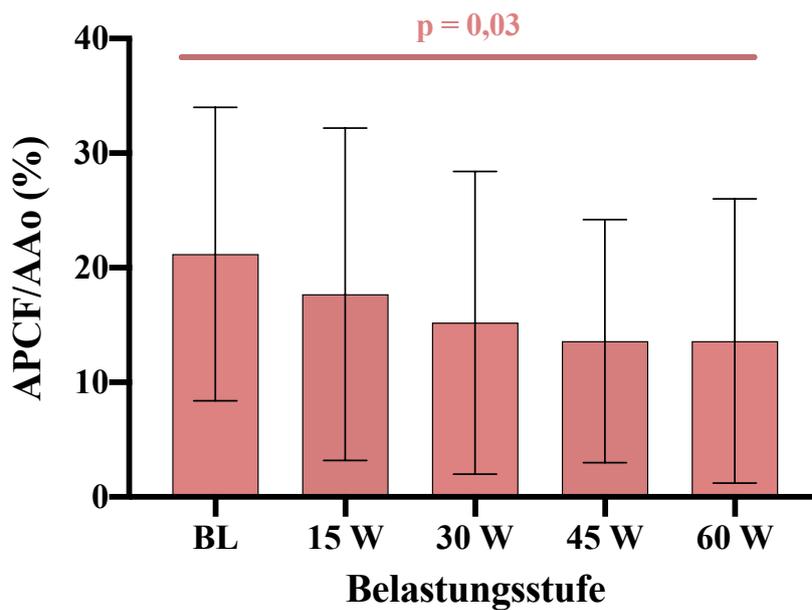
**Abbildung 20:** Veränderungen des Flusses in der SVC (Vena cava superior) bei Fontan-Patienten. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. BL (Baseline); W (Watt); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Der APCF lag in Ruhe bei  $0,7 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>. Unter Belastung bis 60 Watt zeigte sich keine signifikante absolut gemessene Änderung (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Veränderungen des APCF (Aortopulmonaler Kollateralfluss) bei Fontan-Patienten. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. BL (Baseline); W (Watt); n.s. (nicht signifikant). (Eigene Darstellung)

Der prozentuale Anteil am aortalen Blutfluss zeigte jedoch eine signifikante Abnahme bei einer Belastung von 60 Watt im Vergleich zur Baseline (Baseline:  $21 \pm 13$  vs. 60 Watt:  $13 \pm 12\%$ ,  $p = 0,03$ ; Abbildung 22). Aufgrund der Abnahme des APCF wurde ebenfalls eine signifikante Abnahme des Verhältnisses aus pulmonaler und systemarterieller Perfusion ( $Q_p/Q_s$ ) beobachtet (Baseline:  $1,30 \pm ,23$  vs. 60 Watt:  $1,16 \pm 0,16$ ,  $p = 0,01$ ).



**Abbildung 22:** Veränderungen des APCF (Aortopulmonaler Kollateralfluss) in Relation zum Fluss der AAO (Aorta ascendens) bei Fontan-Patienten. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. BL (Baseline); W (Watt); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Die folgenden Tabellen zeigen abschließend eine Übersicht der gesammelten Daten. Tabelle 5 veranschaulicht die intraindividuellen Veränderungen der einzelnen Parameter zwischen Baseline und 60 Watt Belastung. Tabelle 6 veranschaulicht die Veränderungen der einzelnen Parameter bestehend aus Vitalparameter, Ventrikelvolumetrie und Flussmessungen in der Fontan- und Probandengruppe.

**Tabelle 5:** Tabellarische Darstellung der Vitalwerte und MRT-Parameter unter den verschiedenen Belastungsstufen bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. Die statistische Relevanz (p-Werte) der Unterschiede der einzelnen Parameter zwischen Fontan- und Probandengruppe unter den jeweiligen Belastungsstufen sind entsprechend dargestellt. (Eigene Darstellung)

Variable	Baseline		p-Wert	15 Watt		p-Wert	30 Watt		p-Wert	45 Watt		p-Wert	60 Watt		p-Wert
	Fontan	Probanden		Fontan	Probanden		Fontan	Probanden		Fontan	Probanden		Fontan	Probanden	
<b>Vitalwerte</b>															
Hf (/min)	63 ± 9	68 ± 6	0,07	73 ± 9	89 ± 11	<0,0001	80 ± 9	101 ± 12	<0,0001	88 ± 10	107 ± 14	<0,0001	96 ± 10	117 ± 16	<0,0001
tcSO <sub>2</sub> (%)	96 ± 2	98 ± 1	<0,001	95 ± 2	98 ± 2	<0,0001	94 ± 3	98 ± 1	0,0001	94 ± 3	98 ± 2	<0,0001	94 ± 3	98 ± 1	<0,0001
RR syst. (mmHg)	112 ± 9	113 ± 11	0,92	124 ± 10	122 ± 14	0,72	126 ± 11	125 ± 14	0,77	128 ± 12	128 ± 16	0,99	133 ± 16	132 ± 12	0,93
<b>Volumetrie</b>															
	n = 18			n = 14											
EDVi (ml/m <sup>2</sup> )	80 ± 17	81 ± 15	0,88	81 ± 18	85 ± 17	0,54	84 ± 18	84 ± 15	0,97	85 ± 20	81 ± 18	0,55	84 ± 20	79 ± 15	0,39
ESVi (ml/m <sup>2</sup> )	32 ± 11	28 ± 6	0,14	30 ± 11	26 ± 7	0,18	31 ± 11	24 ± 6	0,04	30 ± 12	22 ± 6	0,03	30 ± 11	19 ± 6	0,004
SVi (ml/m <sup>2</sup> )	48 ± 9	54 ± 12	0,14	51 ± 9	59 ± 12	0,03	53 ± 10	60 ± 12	0,08	55 ± 11	59 ± 13	0,36	55 ± 12	60 ± 11	0,24
EF (%)	60 ± 7	66 ± 5	0,02	64 ± 6	70 ± 4	0,004	64 ± 7	72 ± 5	0,001	66 ± 8	73 ± 4	0,003	65 ± 8	76 ± 5	0,0001
Ea (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	0,69 ± 0,29	0,64 ± 0,24	0,68	0,71 ± 0,32	0,61 ± 0,19	0,31	0,69 ± 0,26	0,62 ± 0,22	0,30	0,68 ± 0,32	0,66 ± 0,28	0,60	0,74 ± 0,34	0,66 ± 0,24	0,78
Ees (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	1,09 ± 0,46	1,21 ± 0,39	0,45	1,29 ± 0,58	1,46 ± 0,65	0,67	1,30 ± 0,64	1,64 ± 0,80	0,29	1,39 ± 0,73	1,83 ± 0,94	0,18	1,50 ± 0,81	2,20 ± 0,99	0,04
Ea/Ees	0,67 ± 0,20	0,53 ± 0,12	0,04	0,58 ± 0,17	0,44 ± 0,10	0,01	0,59 ± 0,19	0,40 ± 0,10	0,003	0,54 ± 0,19	0,38 ± 0,08	0,008	0,54 ± 0,20	0,32 ± 0,99	0,001
<b>Flussmessung</b>															
	n = 16			n = 9											
Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	3,3 ± 0,6	3,6 ± 0,5	0,20	4,1 ± 0,7	4,9 ± 0,8	0,02	4,6 ± 0,7	5,4 ± 0,7	0,02	5,1 ± 0,7	5,7 ± 0,9	0,04	5,4 ± 0,7	6,6 ± 0,7	0,0003
TCPC Tunnel (l/min/m <sup>2</sup> )	1,8 ± 0,4			2,5 ± 0,5			3,0 ± 0,4			3,2 ± 0,6			3,6 ± 0,7		
SVC (l/min/m <sup>2</sup> )	0,7 ± 0,2			0,8 ± 0,3			0,8 ± 0,3			0,8 ± 0,3			1,0 ± 0,4		
APCF (l/min/m <sup>2</sup> )	0,7 ± 0,5			0,8 ± 0,7			0,8 ± 0,7			0,7 ± 0,6			0,8 ± 0,7		
APCF/Aorta (%)	21 ± 13			18 ± 14			15 ± 13			14 ± 11			13 ± 12		
Qp/Qs	1,30 ± 0,23			1,27 ± 0,23			1,21 ± 0,22			1,20 ± 0,20			1,16 ± 0,16		

Hf (Herzfrequenz); tcSO<sub>2</sub> (transkutane Sauerstoffsättigung); RR syst. (systolischer Blutdruck am rechten Arm); EDVi/ESVi/ESVi (auf die Körperoberfläche indiziertes end-diastolisches/end-systolisches/Schlagvolumen); EF (Ejektionsfraktion); Ea (systemarterielle Elastance); Ees (ventrikuläre Elastance); Ea/Ees (ventrikulo-arterielles Coupling); SVC (obere Hohlvene); TCPC (totale cavopulmonale Konnektion); APCF (aortopulmonaler Kollateralfloss); Qp/Qs (Verhältnis Lungen-/Systemperfusion).

**Tabelle 6:** Statistische Signifikanz der Veränderungen von Vitalwerten, Ventrikelfunktion inkl. V-A Coupling sowie Blutflüssen zwischen Baseline und 60-Watt Belastungsstufe bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. (Eigene Darstellung)

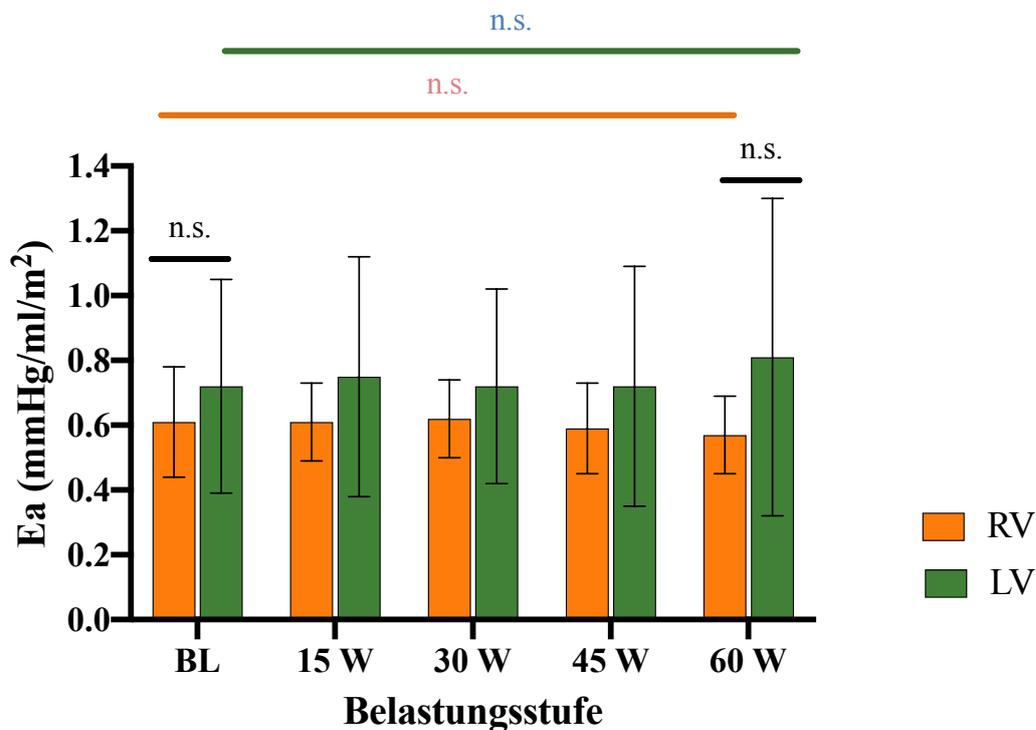
Variable	p-Wert Fontan Baseline vs. 60W	p-Wert Probanden Baseline vs. 60W
<b>Vitalwerte</b>		
Hf (/min)	<0,0001	<0,0001
tcSO <sub>2</sub> (%)	0,002	0,20
RR syst. (mmHg)	<0,0001	<0,0001
<b>Volumetrie</b>		
EDVi (ml/min <sup>2</sup> )	0,03	0,31
ESVi (ml/min <sup>2</sup> )	0,03	<0,0001
SVi (ml/min <sup>2</sup> )	<0,0001	0,01
EF (%)	0,0003	<0,0001
Ea (mmHg/ml/min <sup>2</sup> )	0,49	0,59
Ees (mmHg/ml/min <sup>2</sup> )	0,002	0,0001
Ea/Ees	0,0008	<0,0001
<b>Flussmessung</b>		
Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	<0,0001	<0,0001
TCPC Tunnel (l/min/m <sup>2</sup> )	<0,0001	
SVC (l/min/m <sup>2</sup> )	0,004	
APCF (l/min/m <sup>2</sup> )	0,82	
APCF/Aorta (%)	0,03	
Qp/Qs	0,01	

Hf (Herzfrequenz); tcSO<sub>2</sub> (transkutane Sauerstoffsättigung); RR syst. (nicht-invasiver systolischer Blutdruckwert am rechten Oberarm); EDVi/ESVi/SVi (auf die Körperoberfläche indiziertes enddiastolisches/endsystolisches Ventrikelvolumen bzw. Schlagvolumen); EF (Ejektionsfraktion); Ea (systemarterielle Elastance); Ees (ventrikuläre Elastance); Ea/Ees (ventrikulo-arterielles Coupling); SVC (Vena cava superior); TCPC (totale cavopulmonale Anastomose); APCF (aortopulmonaler Kollateralfluss); Qp/Qs (Verhältnis der Lungen- zur Systemdurchblutung).

### 3.5. Vergleich zwischen morphologisch rechtem und linkem Systemventrikel

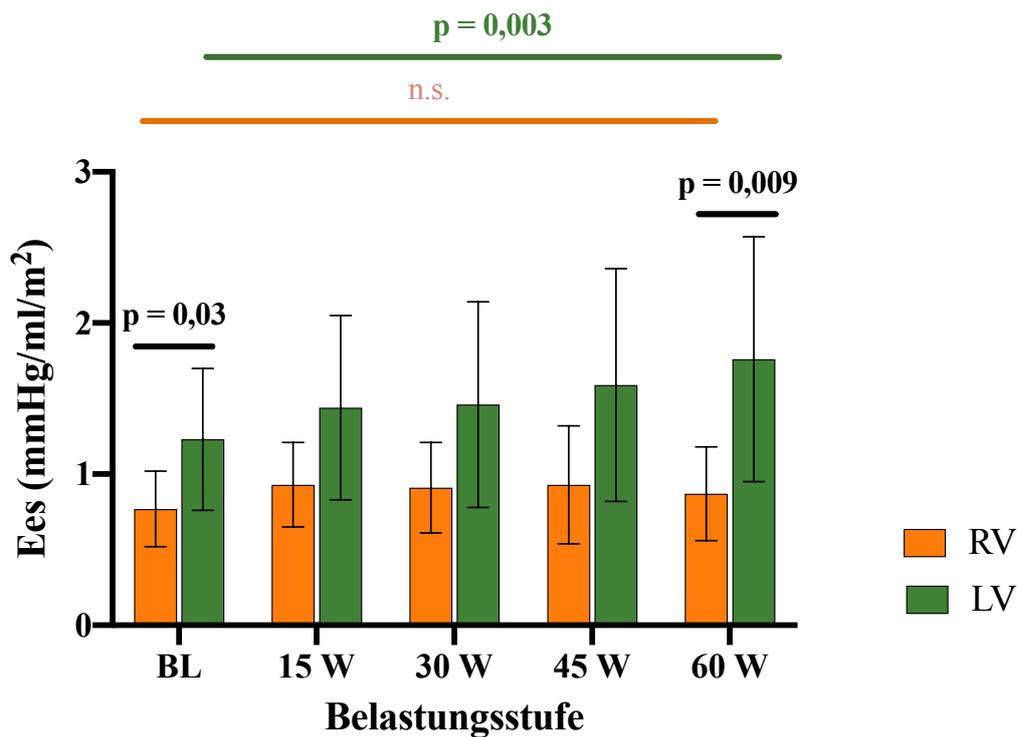
Bei der Studie wurden 12 Fontan-Patienten (67%) mit morphologisch linkem singulärem Ventrikel und 6 Fontan-Patienten mit einem morphologisch rechten Ventrikel (33%) untersucht. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit LV betrug  $23,5 \pm 3,8$  Jahre; das durchschnittliche Alter der Patienten mit RV betrug  $21,3 \pm 3,1$  Jahre ( $p = 0,12$ ).

Eine signifikante Veränderung der Ea unter Belastung zeigte sich sowohl bei Patienten mit systemischen RV als auch bei Patienten mit systemischen LV nicht (Abbildung 23). Außerdem bestand kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.



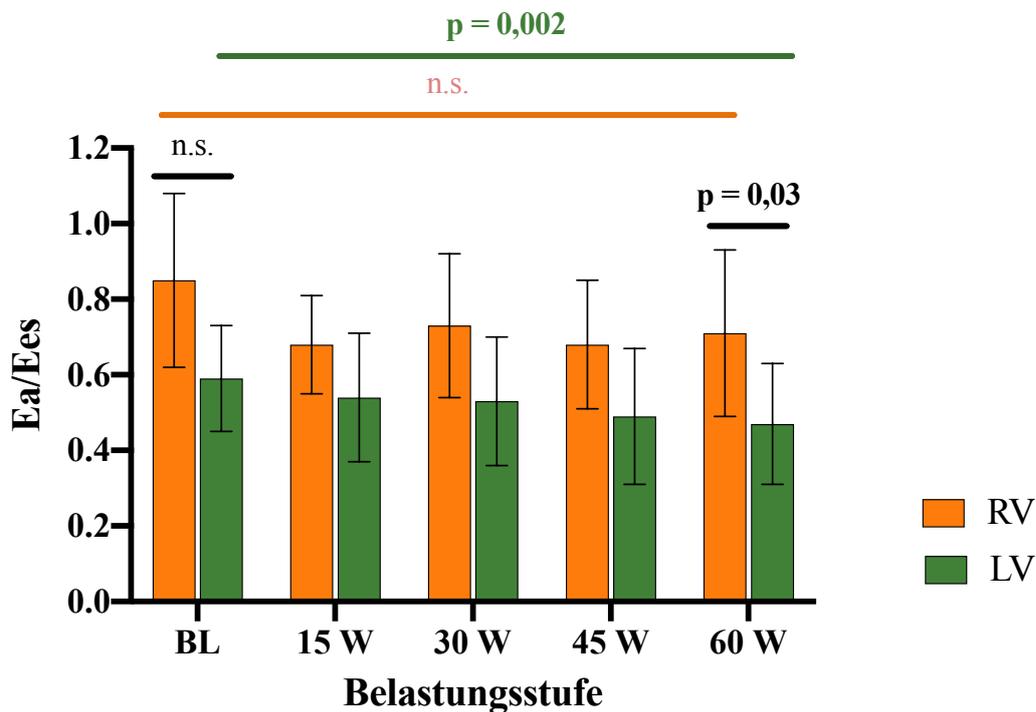
**Abbildung 23:** Veränderungen der Ea in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. Ea (Systemarterielle Elastance); BL (Baseline); W (Watt); n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Die Ees zeigte unter Ruhebedingungen bereits einen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (RV:  $0,77 \pm 0,25$  vs. LV:  $1,23 \pm 0,47$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ), welcher unter Belastung bis 60 Watt weiter anstieg (RV:  $0,87 \pm 0,31$  vs. LV:  $1,76 \pm 0,81$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,009$ ; Abbildung 24). Die Ees der Patienten mit systemischen RV konnte unter Belastung nicht relevant gesteigert werden ( $0,77 \pm 0,25$  vs.  $0,87 \pm 0,31$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0,06$ ), wohingegen die Patienten mit systemischen LV die Ees signifikant steigerten ( $1,23 \pm 0,74$  vs.  $1,76 \pm 0,81$   $p = 0,003$ ).



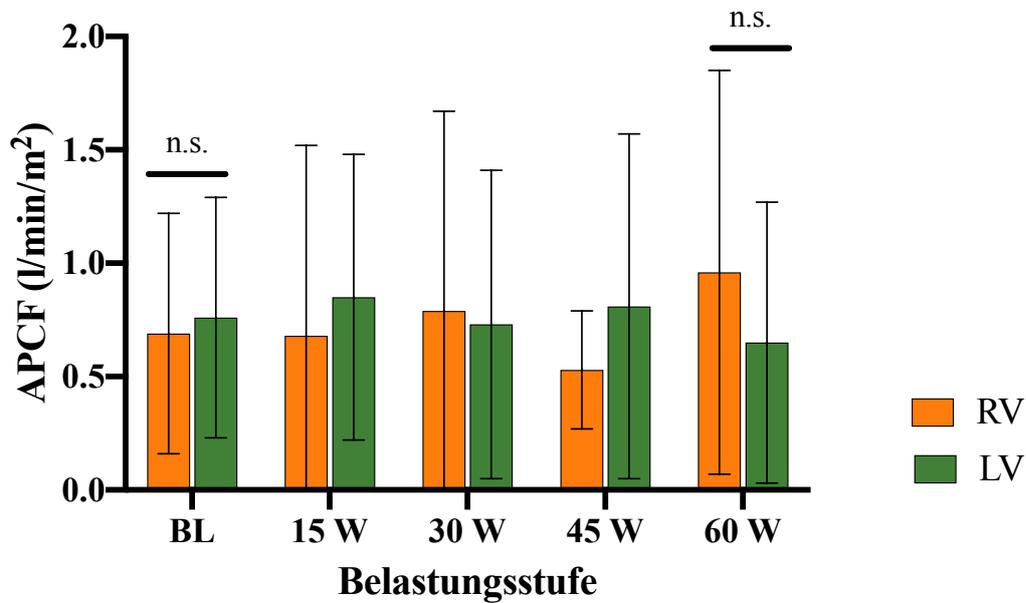
**Abbildung 24:** Veränderungen der Ees in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. Ees (Ventrikuläre Elastance); BL (Baseline); W (Watt); n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Die Berechnung des V-A Couplings ergab unter Ruhebedingungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 25). Unter zunehmender Belastung konnten die Fontan-Patienten mit morphologisch LV das V-A Coupling deutlich optimieren (Baseline:  $0,59 \pm 0,14$  vs. 60 Watt:  $0,47 \pm 0,16$ ,  $p = 0,002$ ). Das V-A Coupling der Patienten mit morphologisch RV konnte hingegen nicht signifikant gebessert werden, sodass bei einer maximalen Belastung von 60 Watt ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der unterschiedlichen Morphologie bestand (RV:  $0,71 \pm 0,22$  vs. LV:  $0,47 \pm 0,16$ ,  $p = 0,03$ ).



**Abbildung 25:** Veränderungen des ventriculo-arteriellen Couplings in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. Ea/Ees (als Maß für das ventriculo-arterielle Coupling); BL (Baseline); W (Watt); n.s. (nicht signifikant); p (p-Wert). (Eigene Darstellung)

Der APCF zeigte sowohl in Ruhe (RV:  $0,69 \pm 0,53$  vs. LV:  $0,76 \pm 0,53$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,77$ ) als auch unter einer Belastung von 60 Watt (RV:  $0,96 \pm 0,89$  vs. LV:  $0,65 \pm 0,62$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,56$ ) keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden verschiedenen Typen. Auch unterschied sich der relative APCF am Fluss der AAo zwischen den beiden Gruppen nicht.



**Abbildung 26:** Veränderungen des APCF (Aortapulmonaler Kollateralfluss) in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie. Die Abbildung zeigt den jeweiligen Mittelwert mit einer Standardabweichung. BL (Baseline); W (Watt); n.s. (nicht signifikant). (Eigene Darstellung)

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Fontan-Patienten und gesunde Probanden anhand einer körperlichen Belastungsuntersuchung mittels MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometer untersucht. Hierbei wurden die myokardiale Funktionsreserve, der APCF und Veränderungen von Ea, Ees sowie des V-A Couplings (Ea/Ees) unter schrittweiser Erhöhung der Belastung gemessen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Fontan-Patienten im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe bereits unter Ruhebedingungen ein beeinträchtigtes V-A Coupling aufwiesen, welches sich unter Belastung weiter verschlechterte. Ursächlich hierfür schien vor allem die reduzierte ventrikuläre Kontraktilität, während die Ea als Parameter der ventrikulären Nachlast zwischen beiden Gruppen vergleichbar war und sich während der körperlichen Belastung nicht signifikant änderte. Außerdem kam es in der Fontan-Gruppe während der Belastung zu keiner signifikanten Zunahme des APCF. Folglich scheint ein beeinträchtigtes V-A Coupling unter Belastung primär das Resultat einer reduzierten Kontraktilitätsreserve des singulären Ventrikels zu sein, während die systemarterielle Nachlast und die Vorlast durch den APCF unverändert bleiben und daher zu keiner zusätzlichen Belastung des Ventrikels führen. Im Vergleich zwischen einem morphologischen LV und RV konnte das V-A Coupling bei Patienten mit RV unter Belastung nicht weiter optimiert werden. Folglich könnte die Belastungsuntersuchung im MRT eine diagnostische Möglichkeit darstellen, um eine beeinträchtigte Fontan-Hämodynamik frühzeitig zu beschreiben.

### 4.1. Globale Hämodynamik und Vitalparameter

Die Überwachung der Vitalparameter in unserer Studie zeigte bereits in Ruhe eine geringere Hf bei Fontan-Patienten und einen signifikant geringeren Anstieg der Hf unter Belastung. Dieses Phänomen einer unzureichend ansteigenden Hf auf die physiologischen Anforderungen einer physischen Belastung wird als chronotrope Inkompetenz bezeichnet und tritt bei zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen auf. (Diller u. a. 2006; Claessen u. a. 2019) Diese ist am ehesten durch die Reflexkontrolle der Hf oder adrenerger Dysfunktion bestimmt. Dabei kommt es zu einer gestörten autonomen Funktion des Herzens und einer abgeschwächten Reaktion beta-adrenerger Rezeptoren. (Gewillig u. a. 2010) In unserer Studie konnten wir die Ergebnisse von Diller et. al., die eine geringere Hf-Reserve unter Belastung bei Fontan-Patienten nachgewiesen haben, bestätigen. Diller et. al. zeigten außerdem einen Zusammenhang zwischen erniedrigter Hf-Reserve und reduzierter körperlicher Belastbarkeit auf. (Diller u. a. 2006, 2010) Auch die Ergebnisse einer Studie

von Claessen et. al. und einer Studie von Legendre et. al. stimmen mit unseren Beobachtungen überein. Claessen et. al. und Van der Bruaene et. al. nahmen jedoch an, dass die erniedrigte Hf-Reserve nicht auf einer Dysfunktion des Sinusknotens bei veränderten physischen Belastungen basiert, sondern sehen diese chronotrope Limitierung als sekundäres Phänomen an, da eine Steigerung der Hf aufgrund des erniedrigten venösen Rückflusses und der eingeschränkten myokardialen Kontraktilität zu keiner Besserung der Ventrikelfunktion führen würde. (Legendre u. a. 2017; Claessen u. a. 2019) Weiterhin konnte in einer Studie von Diller et. al. eine Assoziation zwischen einer verringerten Hf-Reserve und einer damit einhergehenden schlechteren Prognose und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko gezeigt werden, wodurch die prognostische Relevanz der Hf-Reserve verdeutlicht wird. (Diller u. a. 2006, 2010)

#### **4.2. Globale systolische Funktion des singulären Ventrikels**

Bei der Betrachtung der Ventrikelfunktion und dem Zusammenspiel des Ventrikels und des Gefäßsystems sollte bedacht werden, dass eine adäquate Füllung des singulären Ventrikels vor allem von der erhaltenen ventrikulären Compliance und einem niedrigen pulmonalvaskulären Widerstand abhängig ist. (Tanoue u. a. 2003; Gewillig u. a. 2010)

In einer Belastungs-MRT-Studie von van de Bruaene et. al. kam es zu einem Abfall des EDV, SV und der EF wohingegen das ESV unverändert blieb. Als ursächlich für die Ergebnisse wurde eine reduzierte Vorlast sowie eine beeinträchtigte Kontraktilität angenommen. (Van De Bruaene u. a. 2014) Passend dazu zeigte sich in unserer Studie bereits unter Ruhebedingungen eine signifikant niedrigere EF bei Fontan-Patienten, welche unter Belastung nicht in gleichem Maße wie bei gesunden Probanden gesteigert werden konnte. Damit zusammenhängend konnte ebenfalls demonstriert werden, dass Fontan-Patienten mit zunehmender Belastung ihren Herzindex steigern konnten, welche jedoch im Vergleich zur gesunden Probandengruppe geringer ausfiel. Dieses erklärt sich vor allem durch die chronotrope Inkompetenz als durch die unzureichende Anpassung des Schlagvolumens unter Belastung.

Entgegen der Beobachtungen von van de Bruaene et. al. konnte in unserer Gruppe hingegen ein signifikanter Anstieg des EDV beschrieben werden. Dieses könnte durch die Selektion unserer Patientenkohorte in klinisch gutem Zustand mit einer guten Funktion der Anastomosen, gut entwickelter Pulmonalarterien und einem niedrigen

pulmonalarteriellen Widerstand oder aber auch durch die chronotrope Inkompetenz erklärt werden. (Diller u. a. 2010; Latus u. a. 2019)

### **4.3. Systemarterielle und ventrikuläre Elastance und V-A Coupling**

Unsere Studie zeigt, dass bereits in Ruhe bei Fontan-Patienten ein beeinträchtigtes V-A Coupling vorliegt, welches unter Belastung noch stärker beeinträchtigt wird. Dieses scheint vor allem durch eine limitierte Steigerung der Ees und weniger durch eine pathologische Erhöhung der Ea beeinflusst zu sein. (Biglino u. a. 2012) Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein verändertes Zusammenspiel zwischen ventrikulärer Kontraktilität und der Nachlast zu einer Verschlechterung der Ventrikelfunktion führen kann und damit möglicherweise einen entscheidenden Faktor für die körperliche Belastbarkeit von Fontan-Patienten darstellt.

#### **Ea**

In unserer Studie zeigten sich weder in Ruhe noch unter Belastung signifikante Unterschiede der Ea als Maß für die ventrikuläre Nachlast zwischen Fontan-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Nachlast unter körperlicher Belastung eine untergeordnete Rolle bei der Fontan-Zirkulation darstellt.

Diese Annahme wird durch zwei weitere Studien gestützt, welche eine normale oder sogar reduzierte Nachlast bei Fontan-Patienten zeigten. (Saiki u. a. 2016; Godfrey u. a. 2018) Im Gegensatz zu den genannten Arbeiten konnten andere Studien zeigen, dass Fontan-Patienten eine erhöhte Nachlast aufweisen. Sowohl ein gesteigerter peripherer vaskulärer Widerstand im Rahmen des low cardiac output (Nogaki u. a. 2000; Tanoue u. a. 2003) als auch vorausgegangene Operationen am Aortenbogen, welche die Gefäßelastizität reduzieren und daher eine zusätzliche Belastung des Ventrikels darstellen, führten zu einer Erhöhung der Ea und damit zu einem Ungleichgewicht zwischen ventrikulärer Kontraktilität und Nachlast und einer daraus resultierenden ineffizienteren Herzleistung. (Szabó u. a. 2003; Tanoue u. a. 2003; Schlangen u. a. 2013; Logoteta u. a. 2017)

#### **Ees**

Bei der Betrachtung der Ees als Maß für die myokardiale Kontraktilität zeigte sich unter Ruhebedingungen noch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Mit Zunahme der Belastung konnten zwar auch Fontan-Patienten eine signifikante Steigerung der Ees erreichen, allerdings war der Anstieg im Vergleich zur gesunden

Vergleichsgruppe reduziert, was auf eine reduzierte Kontraktilitätsreserve des singulären Ventrikels deutet. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch eine Studie von Godfrey et. al., welche sogar bereits in Ruhe eine reduzierte Ees bei Fontan-Patienten mittels MR-Untersuchung darstellen konnten. (Godfrey u. a. 2018) Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch das ungünstige intrinsische myokardiale Remodelling zum Beispiel durch einen fokalen oder auch diffusen fibrotischen Umbau des Gewebes erklären. (Rathod u. a. 2010; Kato u. a. 2017)

### **V-A Coupling**

Bereits unter Ruhebedingungen konnte man in der Gruppe der Fontan-Patienten ein deutlich beeinträchtigtes V-A Coupling im Vergleich zur Probandengruppe beobachten. Unter Belastung zeigte sich zwar eine Optimierung, allerdings nicht im gleichen Maß wie bei der gesunden Kohorte. In früheren Studien konnten bezüglich des V-A Couplings unterschiedliche Ergebnisse beobachtet werden. So konnten Godfrey et. al. ein eingeschränktes V-A Coupling bei Fontan-Patienten in Ruhe feststellen. Außerdem zeigten Patienten mit einem eingeschränkten V-A Coupling insgesamt ein schlechteres Outcome. (Godfrey u. a. 2018) Schmitt et. al. untersuchten in ihrer Studie zehn Fontan-Patienten mittels kombinierter invasiver Ventrikeldruckmessung im MRT in Ruhe und unter Dobutamin-Stress. In Ruhe zeigte sich im Vergleich zu unserer Studie ein unbeeinträchtigtes V-A Coupling, welches unter Dobutamin-Stress unverändert blieb und nicht wie bei gesunden Probanden üblich in einem verbesserten V-A Coupling unter Belastung resultierte. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von Schlangen et. al. bei Patienten mit HLHS. Allerdings begründete sich hierbei das ungestörte V-A Coupling in Ruhe auf einer pathologisch erhöhten Nachlast (Ea), die durch eine reflektorisch gesteigerte Kontraktilität (Ees) ausgeglichen wurde. Eine Belastung mit Dobutamin konnte allerdings eine Verbesserung des V-A Couplings erzielen, da sowohl die Ea anstieg als auch die Ees deutlich zunahm. (Schlangen u. a. 2013) Auch eine Studie von Wong et. al. konnte eine kontinuierliche Zunahme der Ea unter steigender Dobutamin-Belastung zeigen. Zu Beginn kam es ebenfalls zur Zunahme der Ees was in einem verbesserten V-A Coupling resultierte. Ab einer Dobutamin-Belastung von  $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kam es jedoch zu keiner weiteren Steigerung der Ees, weshalb sich folglich das V-A Coupling verschlechterte. (Wong u. a. 2017)

Als mögliche Erklärung für die konträren Ergebnisse zu anderen Studien muss man die unterschiedlichen Formen der angewandten Belastungen betrachten. Die in unserer Untersuchung angewandte physische Belastung steht dabei der pharmakologischen Belastung mittels Dobutamin anderer Studien gegenüber. Aufgrund der in unserer Studie angewandten körperlichen Belastung kommt es durch die mechanische Arbeit der unteren Extremität während der Belastung mittels Ergometer zur Aktivierung der Muskelpumpe. Hierdurch kommt es zur Steigerung des venösen Rückflusses. (Shafer u. a. 2012) Eine pharmakologische Stimulation mit Dobutamin stimmt hingegen nicht in allen Punkten mit denen einer körperlichen Belastung überein. So kann Dobutamin den system- und pulmonalvaskulären Kreislauf beeinflussen. (Wong u. a. 2017; Zareba und Raman 2019)

Zu beachten ist, dass das V-A Coupling in unserer Fontan-Kohorte durchschnittlich innerhalb der physiologischen Spannweite ( $<1$ ) befand, welches für gesunde Erwachsene in der Literatur beschrieben wird. (Logoteta u. a. 2017; Godfrey u. a. 2018) Ein V-A Coupling  $> 1$  wurde lediglich bei zwei Fontan-Patienten in Ruhe beobachtet. Dieses lässt sich am ehesten darauf zurückführen, dass die Patienten größtenteils in NYHA Klasse I und II waren. In der Studie von Godfrey et. al. konnte bei 195 Probanden ein V-A Coupling von 0,34 bis 4,18 (Median 0,88) beschrieben werden. Ob die Erfassung solch abnormer Veränderungen des V-A Couplings unter Belastung tatsächlich die Vorhersage des späteren Outcomes verbessern, bedarf weiterer Untersuchungen. Interessanterweise zeigte die Studie von Van den Bosch et. al., welche Ventrikelvolumina unter Belastung mit Dobutamin untersuchten, dass eine erhaltende EF als nützlicher frühzeitiger Marker für das spätere Outcome dienen kann. (van den Bosch u. a. 2019)

#### **4.4. Aortopulmonaler Kollateralfluss**

Vorangegangene Studien zeigten, dass der singuläre Ventrikel von Fontan-Patienten in unterschiedlichem Ausmaß einer Volumenbelastung über aortopulmonale Kollateralen ausgesetzt ist. (Triedman u. a. 1993; Prakash u. a. 2012) Diese Kollateralgefäße entspringen im Bereich der Aorta und der großen herznahen arteriellen Gefäße und münden in die Lungenstrombahn, wodurch ein funktioneller Links-Rechts-Shunt entsteht. Der dadurch entstehende Einfluss der zusätzlichen Volumenlast auf den singulären Ventrikel ist jedoch bislang nicht eindeutig geklärt und die Indikation zur interventionellen Okklusion der Kollateralen wird kontrovers diskutiert. (Powell 2009; Prakash u. a. 2012) Prakash et. al. konnten in ihrer Studie ein erhöhtes EDV bei Patienten mit hohem ACPF

feststellen. Eine Assoziation zu Herzversagen, Rhythmusstörungen, AV-Klappen-Regurgitationen oder einer gestörten EF konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. (Triedman u. a. 1993; Prakash u. a. 2012) Andere Studien hingegen sahen eine höhere Komplikationsrate (Ichikawa u. a. 1995; Odenwald u. a. 2012) und ein häufigeres Versagen der Fontan-Zirkulation. (Kanter u. a. 1999) Weitere Studien wiesen auf, dass ein erhöhter APCF vor Fontan-Operation eine verlängerte Genese und den verlängerten Einsatz von Pleuradrainagen notwendig machen. (Odenwald u. a. 2012) Fogel et. al. konnten sogar eine inverse Korrelation zwischen dem APCF und dem zerebralem Blutfluss feststellen, sodass sie einen negativen Einfluss des APCF auf die neurologische und zerebrale Entwicklung annahmen. (Fogel u. a. 2015)

Der in unserer Studie gemessene APCF in Ruhe von  $0,7 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. (Grosse-Wortmann u. a. 2009; Mkrtchyan u. a. 2018) Eine Steigerung des APCF konnte auch unter zunehmender Belastung nicht beobachtet werden. Unsere Messungen zeigten bei Fontan-Patienten einen signifikanten Anstieg des Blutflusses im Fontan-Tunnel, der SVC und der AAO. Der absolute APCF blieb folglich unverändert. Der prozentuale Anteil des APCF relativ zum HZV zeigte allerdings eine signifikante Reduktion. Ähnliche Ergebnisse wies eine Studie von Mkrtchyan et. al. auf, die unter submaximaler Belastung keine Veränderung des APCF feststellten. In Ruhe konnte jedoch ein Kollateralfluss von 14% bei Patienten mit TCPC aufgezeigt werden. (Mkrtchyan u. a. 2018)

Eine Studie von Schmitt et. al. konnte eine signifikante Zunahme des APCF unter Belastung mit Dobutamin und damit eine Erhöhung der Vorlast und der Volumenbelastung für den singulären Ventrikel feststellen. Schmitt et. al. kontrollierten allerdings nicht die Sauerstoffsättigung, sodass eine Zunahme des APCF auch durch einen veno-venösen Kollateralfluss begründet sein kann. (Schmitt u. a. 2010) Außerdem kann die Steigerung des APCF und der Vorlast in dieser Studie möglicherweise wie bereits erwähnt durch den Einfluss von Dobutamin auf den PVR erklärt werden. Eine Studie von Pushparajah et. al. konnte eine signifikante Zunahme des Kollateralfusses nicht bestätigen und deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie und der Studie von Mkrtchyan et. al.. (Pushparajah u. a. 2015; Mkrtchyan u. a. 2018) Diese Studien deuten darauf hin, dass trotz des höheren systemarteriellen Blutdrucks und dem veränderten pulmonalvaskulären Widerstand unter Belastung, der APCF nicht weiter zunimmt. In der Studie von Mkrtchyan et. al. wurde ein in Ruhe gemessener Kollateralfluss von 14% beschrieben bei jedoch einem nur sehr

kleinen Patientenkollektiv. Andere Studien beschreiben bei einem größeren und gemischten Kollektiv höhere Werte, wobei dabei jeweils ein großer Anteil an Patienten mit Glenn-Anastomose/Hemi-Fontan-Zirkulation eingeschlossen wurden. So detektierten Grosse-Worthmann et. al. einen durchschnittlichen APCF von  $35 \pm 12\%$  und Glatz et. al. einen Wert von  $31 \pm 11\%$ . (Grosse-Worthmann u. a. 2009; Glatz u. a. 2012) Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass auch bei klinischen stabilen Patienten ein unterschiedlich ausgeprägter APCF besteht. Da der APCF in unserer Studie trotz körperlicher Belastung nicht weiter ansteigt, scheint der Kollateralfluss hier keine weitere zusätzliche Belastung darzustellen.

Ein Kollateralfluss der gesunden Probanden in unserer Studie wurde nicht berechnet, da dieser physiologisch nicht anzunehmen ist. In der Studie von Mkrtchyan et. al. konnte in Ruhe ein geringer Kollateralfluss bei gesunden Probanden beschrieben werden. Dieser war jedoch unter Belastung nicht mehr nachzuweisen. Ursächlich hierfür wurden zwei verschiedene Hypothesen diskutiert. Einerseits wurde die Kumulation kleinerer Messfehler der Flussmessungen in der AAO und Aorta descendens sowie der SVC diskutiert, welche in die Berechnung des Kollateralflusses eingingen. Eine andere Erklärung ist ein Fehler in der Annahme, dass die Flussmessung der Aorta descendens als Ersatz der Flussmessung der IVC angenommen wurde. Da jedoch sowohl arterielle als auch venöse Gefäße in unterschiedlichem Ausmaß das Zwerchfell durchdringen, sind der Fluss in der Aorta descendens und der venöse Rückfluss in der IVC jedoch möglicherweise nicht als identisch anzunehmen. (Mkrtchyan u. a. 2018)

#### **4.5. Vergleich zwischen dem morphologisch rechten und linken Systemventrikel**

Inwiefern das Vorliegen eines morphologisch RV bei Patienten im Langzeitverlauf mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist, kann anhand der aktuellen Datenlage nicht eindeutig geklärt werden. Einige Studien deuten darauf hin, dass ein morphologisch RV sich nicht optimal an die veränderte Hämodynamik anpassen kann und aufgrund dessen in einem beeinträchtigten klinischen Outcome resultiert. (Ghelani u. a. 2018; Moon u. a. 2020)

In unserer Studie konnten wir keine unterschiedliche Ea zwischen den beiden Gruppen feststellen. Ebenfalls zeigte sich in keiner der Gruppen eine Zunahme der Ea unter Belastung. Dies ist insofern interessant, da in der Gruppe der Patienten mit morphologisch RV

auch Patienten mit HLHS eingeschlossen waren. Bei diesen Patienten konnte in vorangegangenen Studien aufgrund der Aortenbogenrekonstruktion eine reduzierte Compliance der Aorta beschrieben werden. (Voges u. a. 2010; Biko u. a. 2019; Schäfer u. a. 2019) Hingegen dazu war die Ees bei den Patienten mit morphologisch LV bereits in Ruhe besser und konnte unter Belastung noch weiter gesteigert werden, während es in der RV-Gruppe zu keinem signifikanten Anstieg der Ees kam und folglich auch kein verbessertes VA-Coupling beobachtet werden konnte. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die intrinsische myokardiale Kontraktilität eine entscheidende Rolle für das beeinträchtigte VA-Coupling bei Patienten mit morphologisch RV spielt. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine Studie von Ghelani et. al., welche einen reduzierten Ventrikelumfang und eine erhöhte Faserbelastung in morphologisch RV darstellen konnten. (Ghelani u. a. 2018)

Weitere Studien zu diesem Thema zeigen zum Teil jedoch andere Ergebnisse. Logoteta et. al. beschrieben in ihrer Studie eine höhere Ees der Patienten mit morphologisch RV. Diese begründeten sie als Folge der Anpassung auf die reduzierte Gefäßelastizität und damit höherer Ea als Maß für die ventrikuläre Nachlast. (Logoteta u. a. 2017; Redington 2018). Eine Studie von Kaneko et. al. zeigte eine Beeinträchtigung der systolischen Ventrikelfunktion bei Patienten mit morphologisch RV. (Kaneko u. a. 2012)

In einer nicht-invasiven MRT-Studie von Godfrey et. al. zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des V-A Couplings bei morphologisch unterschiedlichen Ventrikeln. (Godfrey u. a. 2018) Das verbesserte VA-Coupling bei Patienten mit LV in unserer Studie lässt eine besser erhaltene myokardiale Kontraktilität des morphologischen LV vermuten. Dieses kann ebenfalls ein Grund für die Ergebnisse von Giardini et. al. und Müller et. al. darstellen, welche zeigten, dass Fontan-Patienten mit funktionellem LV einen langsameren Progress in der Einschränkung ihrer physischen Belastbarkeit aufweisen. (Giardini u. a. 2008; Müller u. a. 2009)

Hinsichtlich des APCF konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der unterschiedlichen Ventrikelmorphologie beschrieben werden, sodass dieser als limitierender Faktor der Ventrikelfunktion bei Patienten mit morphologisch RV eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Dies ist insofern von Bedeutung, als Parakash et. al. einen erhöhten APCF in Ruhe bei Patienten mit HLHS beschreiben konnten. (Prakash u. a. 2012)

#### 4.6. Limitationen der Studie

Folgende Limitationen unserer Studie sollten diskutiert werden.

Die verwendeten Echtzeit-CMR-Sequenzen weisen eine begrenzte räumliche und zeitliche Auflösung auf; neu entwickelte und kommerziell erhältliche Sequenzen zeigen hier Vorteile. Des Weiteren war die Auswertung der Echtzeit MRT-Datensätze zeitlich aufwendig. Aufgrund der ungeordneten Aufnahme der Cine-Bilder wegen der fehlenden EKG-Triggerung der Echtzeit-Sequenzen und unter Belastung zunehmender Bewegungsartefakte waren zahlreiche manuelle Korrekturen notwendig.

Zur Bestimmung der Ea, der Ees und des V-A Couplings mittels nicht-invasiver Messmethodik (Kombination der volumetrischen Messwerte) wurde eine vereinfachte Methode verwendet. Studien haben die Möglichkeit der vereinfachten Bestimmung dieser Parameter mittels nicht-invasiver kardialer MRT zwar bestätigt und eine gute Annäherung nachgewiesen, jedoch kann es dabei zu einer systematischen Überschätzung der Werte kommen. (Sanz u. a. 2012) Die diastolische Ventrikelfunktion wurde hingegen in unserer Studie aufgrund von bislang fehlender valider und etablierter nicht-invasiver Verfahren nicht untersucht. In anderen Studien mit invasiven Messmethoden wird bei Patienten mit morphologisch RV allerdings eine reduzierte diastolische Ventrikelfunktion beschrieben. (Kaneko u. a. 2012; Logoteta u. a. 2017; Redington 2018) Die beobachtete chronotrope Inkompetenz in der Fontan-Gruppe hat weiterhin signifikante Effekte auf die Hämodynamik und beeinflusst deshalb möglicherweise auch die untersuchten Parameter der Ventrikelfunktion. So ist zum Beispiel die Ea abhängig von der Hf. (Ikonomidis u. a. 2019)

Außerdem erwies sich die Patientenrekrutierung als erschwert; insbesondere bedingt durch begleitende Komorbiditäten und fehlender Kooperationsfähigkeit zur Durchführung eines komplexen Bewegungsmusters (die liegende Position im MRT-Scanner entspricht nicht der alltäglichen physiologischen Belastung in aufrechter Körperhaltung). Ferner erwies sich die optimale Anpassung der Liegeposition innerhalb der Scanner-Bohrung als schwierig: aufgrund der engen räumlichen Gegebenheiten eines Magnetresonanztomographen und des daran angeschlossenen Belastungsergometers musste die Liegeposition der Probanden bereits zu Beginn der Untersuchung optimal angepasst werden, damit die Durchführung der Tretbewegungen ohne Einschränkungen und Unterbrechungen möglich war und eine gute Stabilisierung des Patienten auf der Liege erreicht werden

konnte. Die Belastungsstufen waren außerdem nicht auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche der teilnehmenden Probanden indiziert und es erfolgte keine spiroergometrische Untersuchung, welche mit den MR-Ergometer-Belastungsdaten verglichen werden könnten. Unserer Erfahrung nach treten bei höheren Belastungsstufen ab 75 Watt stärkere Bewegungsartefakte auf, welche keine valide Auswertung ermöglichen. Die Planungen der Ebenen zur Flussmessung mussten teilweise angepasst werden, falls sich die Position der Probanden während der Untersuchung änderte. Hiervon war insbesondere die Flussmessung der SVC betroffen.

Zuletzt liegt eine Limitation in der relativ kleinen Gruppe von Patienten. Insbesondere ist die Analyse der Untergruppen der Fontan-Patienten mit morphologisch linken beziehungsweise rechten Ventrikel aufgrund der jeweils kleinen Subgruppen limitiert und bedarf einer Validierung in größeren Patientenpopulationen.

#### **4.7. Schlussfolgerungen**

Mittels eines MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometers und Nutzung von MRT-Echtzeit-Sequenzen konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass eine körperliche Belastungsuntersuchung an Fontan-Patienten mittels MR-kompatiblen Fahrrad-Ergometers möglich ist. Hierbei konnte eine Quantifizierung der Ventrikelfunktion und der Blutflüsse unter kontinuierlicher Belastung, ohne Atemstopp und in einer adäquaten Untersuchungsdauer erfolgen. Diese Belastungsuntersuchung ermöglicht neue Einblicke in die komplexe Hämodynamik von Fontan-Patienten und verdeutlicht Unterschiede zu Kreislaufverhältnissen von gesunden Probanden.

Die untersuchten Fontan-Patienten konnten trotz des bereits in Ruhe eingeschränkten V-A Couplings (im Vergleich zur gesunden Probandengruppe) eine Verbesserung des V-A Couplings und damit der mechanischen Effizienz unter Belastung erzielen. Dieses war primär durch die Steigerung der Ees bedingt, welche jedoch im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe geringer ausgeprägt war. Die Ea als Parameter der ventrikulären Nachlast blieb wie bei den gesunden Vergleichsprobanden unter Belastung unverändert und scheint dementsprechend einen untergeordneten Einfluss auf das V-A Coupling zu haben.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es unter Belastung zu keiner Zunahme des APCF kommt. Somit entsteht über diese Gefäße auch unter höherer Belastung keine zusätzliche Volumenlast für den singulären Ventrikel.

---

Anders als bei Patienten mit morphologisch linken Systemventrikel konnten Patienten mit systemisch rechtem Ventrikel die Ees unter Belastung nicht signifikant steigern, wodurch es unter Belastung auch zu keinem verbesserten V-A Coupling kam.

Die beschriebenen Veränderungen der Ventrikelfunktion sowie Ea und Ees unter körperlicher Belastung helfen dabei, die pathophysiologischen Adaptionsvorgänge der Fontan-Zirkulation besser zu verstehen. Dadurch kann möglicherweise frühzeitig eine beginnende ventrikuläre Dysfunktion erkannt werden und ein potentiell prognostisch ungünstiger Verlauf positiv beeinflusst werden.

## 5. Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Bei Fontan-Patienten wurde ein ineffizientes ventrikulo-arterielles (V-A) Coupling beschrieben, welches zu einer Verschlechterung der Hämodynamik führen kann. Weiterhin ist häufig ein unterschiedlich stark ausgeprägter Aortopulmonaler Kollateralfluss (APCF) vorhanden, der zu einer erhöhten Volumenbelastung des singulären Ventrikels führt. Das Ziel dieser Studie war schließlich, Veränderungen des V-A Couplings und des APCF während einer Belastungsuntersuchung im MRT darzustellen und zu beschreiben.

**Material und Methodik:** In dieser prospektiven, nicht randomisierten klinischen Studie wurden 18 Fontan-Patienten (mittleres Alter  $24 \pm 3$  Jahre, vier weiblich) und 14 gesunde Probanden (mittleres Alter  $23 \pm 4$  Jahre, fünf weiblich,  $p = 0,17$ ) im kardiovaskulären MRT mittels MR-kompatiblen Liegend-Fahrrad-Ergometer untersucht. Kurz-Achsen Volumetrie des singulären Ventrikels und 2D Flussmessungen in der Aorta ascendens (AAo), der Vena cava inferior (IVC) und der Vena cava superior (SVC) wurden unter der Verwendung von Echtzeit-Cine- und Phasenkontrastsequenzen unter Ruhebedingungen (Baseline) und Belastungen von 15, 30, 45, und 60 Watt durchgeführt. Weiterhin wurden die arterielle Elastance  $E_a$  (endsystolischer Druck/Schlagvolumen), ventrikuläre Elastance  $E_{es}$  (endsystolischer Druck/endsystolisches Volumen) und V-A Coupling ( $E_a/E_{es}$ ) berechnet. APCF wurde durch  $AAo - (SVC + IVC)$  ermittelt.

**Ergebnisse:** Die  $E_a$  war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen und blieb während der Belastung unverändert. Die  $E_{es}$  hingegen war während der Belastung in der Gruppe der Fontan-Patienten signifikant niedriger (Fontan-Patienten:  $1,1 \pm 0,5$  vs.  $1,5 \pm 0,8$  und Probanden:  $1,2 \pm 0,4$  vs.  $2,2 \pm 1,0$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,04$ ). Trotz signifikanter Verbesserung des V-A Couplings bei Fontan-Patienten während zunehmender Belastung, war es im Vergleich zu gesunden Probanden beeinträchtigt ( $0,5 \pm 0,2$  vs.  $0,3 \pm 0,1$ ,  $p = 0,001$ ). Außerdem wurde ein verminderter Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens in der Gruppe der Fontan-Patienten beobachtet. Der absolute APCF änderte sich in der Gruppe der Fontan-Patienten nicht während der Belastungsuntersuchung ( $0,7 \pm 0,5$  vs.  $0,8 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,82$ ).

**Schlussfolgerung:** Bereits unter Ruhebedingungen zeigten die Fontan-Patienten ein ineffizientes V-A Coupling, was sich während zunehmender Belastung wegen einer eingeschränkten Steigerung der ventrikulären Kontraktilität weiter verschlechterte.

Dahingegen blieb der APCF unverändert. Diese Ergebnisse demonstrieren den Einfluss einer eingeschränkten kardialen Funktionsreserve des singulären Ventrikels ohne eine weitere Volumenbelastung während der Untersuchung.

## 6. Abstract

**Objectives:** Inefficient ventricular-arterial (V-A) coupling has been described in the Fontan patients that may result in adverse hemodynamics. A varying amount of aortopulmonary collateral (APC) flow is also frequently present that increases volume load of the single ventricle (SV). The aim of the study was to assess changes in V-A coupling and APC flow during exercise CMR.

**Methods:** The 18 Fontan patients (mean age,  $24 \pm 3$  years, four females) and 14 healthy controls (mean age,  $23 \pm 4$  years, five females,  $p = 0.17$ ) underwent exercise CMR using a recumbent bicycle ergometer. Short-axis SV volumetry and 2D flow measurements in the ascending aorta (AAO), inferior vena cava (IVC), and superior vena cava (SVC) were assessed using real-time cine and phase-contrast sequences at baseline, 15, 30, 45, and 60 W work load. Measures of arterial elastance  $E_a$  (endsystolic pressure/stroke volume), ventricular elastance  $E_{es}$  (endsystolic pressure/endsystolic volume) and V-A coupling ( $E_a/E_{es}$ ) were assessed. APC flow was quantified as  $AAO - (SVC + IVC)$ .

**Result:**  $E_a$  did not differ between the two groups and remained unchanged during exercise in both groups, while the increase in  $E_{es}$  during exercise was significantly lower in the Fontan patients ( $1.1 \pm 0.5$  to  $1.5 \pm 0.8$  vs.  $1.2 \pm 0.4$  to  $2.2 \pm 1.0$  mm Hg/mL/m<sup>2</sup>,  $p = 0.04$ ). V-A coupling was significantly impaired in the Fontan patients at baseline ( $0.7 \pm 0.2$  vs.  $0.5 \pm 0.1$ ,  $p = 0.04$ ). Despite significant improvement during exercise, V-A coupling was still impaired compared with controls ( $0.5 \pm 0.2$  vs.  $0.3 \pm 0.1$ ,  $p = 0.001$ ). An attenuated increase in heart rate and cardiac output was observed in the Fontan group. Absolute APC flow in the Fontan patients did not change during exercise even at maximum work load ( $0.7 \pm 0.5$  to  $0.8 \pm 0.7$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0.82$ ).

**Conclusion:** Already at rest, the Fontan patients showed inefficient V-A coupling that was aggravated during exercise due to a restricted increase in ventricular contractility while APC flow remained unchanged. These results demonstrate the importance of a limited functional reserve of the SV but no further increase in volume load during exercise.

---

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AAo	Aorta ascendens
APCF	Aortopulmonaler Kollateralfluss
ASD	Atriumseptumdefekt
AV-Klappe	Atrioventrikular-Klappe
BCPC	Bidirektionale cavopulmonale Anastomose
BL	Baseline
BSA	Body surface area
Ea	Systemarterielle Elastance
EDV	Enddiastolisches Ventrikelvolumen
Ees	Ventrikuläre Elastance
EF	Ejektionsfraktion
ESP	Endsystolischer Ventrikeldruck
ESV	Endsystolisches Ventrikelvolumen
Hf	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HZV	Herzeitvolumen
IVC	Vena cava inferior
KOF	Körperoberfläche
LA	Linkes Atrium
LPA	Linke Pulmonalarterie
LV	Linker Ventrikel
MPA	Truncus Pulmonalis
MV	Mitralklappe

---

PA	Pulmonalarterie
PAT	Parallel Acquisition Technique
PCPC	Partielle cavopulmonale Anastomose
PV	Pulmonalvene
RA	Rechtes Atrium
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RR	nicht-invasiv gemessener Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel
SSFP	Steady State Free Precession
SV	Schlagvolumen
SVC	Vena cava superior
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose
tcSO <sub>2</sub>	Transkutane Sauerstoffsättigung
TE	echo time
TR	Repetition time
TV	Trikuspidalklappe
UVH	Univentrikuläre Herzen
V-A Coupling	Ventrikulo-arterielles Coupling
WIP	work-in-progress

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Anatomische Varianten des UVH. ....	2
<b>Abbildung 2:</b> Schematische Darstellung einer bidirektionalen Glennanastomose zwischen der SVC und der RPA. ....	5
<b>Abbildung 3:</b> a) Schematische Darstellung des lateralen Tunnels. b) Schematische Darstellung des extrakardialen Conduits. ....	6
<b>Abbildung 4:</b> Aufbau des Fahrradergometers am MRT. ....	14
<b>Abbildung 5:</b> Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Studienprotokolls. ....	15
<b>Abbildung 6:</b> Echtzeit Cine MRT. ....	17
<b>Abbildung 7:</b> Echtzeit 2D Phasenkontrast Flussmessungen der Aorta ascendens, der TCPC (Totale cavopulmonale Anastomose) und der SVC (Vena cava superior) unter Ruhebedingungen und unter Belastung von 60 Watt. ....	19
<b>Abbildung 8:</b> Druck-Volumen-Schleife. ....	20
<b>Abbildung 9:</b> Veränderungen der Hf bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden..	25
<b>Abbildung 10:</b> Veränderungen des EDVi bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.. ....	25
<b>Abbildung 11:</b> Veränderungen des ESVi bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.. ....	26
<b>Abbildung 12:</b> Veränderungen der EF bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. .....	27
<b>Abbildung 13:</b> Veränderungen des SVi bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.. .....	28
<b>Abbildung 14:</b> Veränderungen des CI bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.. .....	29
<b>Abbildung 15:</b> Veränderungen der Ea bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.. .....	30
<b>Abbildung 16:</b> Veränderungen der Ees bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.. .....	31

---

<b>Abbildung 17:</b> Veränderungen des ventriculo-arteriellen Couplings bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden.. .....	32
<b>Abbildung 18:</b> Veränderungen des Flusses in der AAo bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. ....	33
<b>Abbildung 19:</b> Veränderungen des Flusses in der IVC (Vena cava inferior) bei Fontan-Patienten.....	34
<b>Abbildung 20:</b> Veränderungen des Flusses in der SVC (Vena cava superior) bei Fontan-Patienten. ....	35
<b>Abbildung 21:</b> Veränderungen des APCF (Aortopulmonaler Kollateralfluss) bei Fontan-Patienten. ....	36
<b>Abbildung 22:</b> Veränderungen des APCF (Aortopulmonaler Kollateralfluss) in Relation zum Fluss der AAo (Aorta ascendens) bei Fontan-Patienten.....	37
<b>Abbildung 23:</b> Veränderungen der Ea in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie. ....	40
<b>Abbildung 24:</b> Veränderungen der Ees in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie....	41
<b>Abbildung 25:</b> Veränderungen des ventriculo-arteriellen Couplings in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie.....	42
<b>Abbildung 26:</b> Veränderungen des APCF (Aortopulmonaler Kollateralfluss) in Abhängigkeit der Ventrikelmorphologie. ....	43

---

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Übersicht über die unterschiedliche Morphologie des singulären Ventrikels.	3
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht über die Komplikationen einer Fontan-Zirkulation.....	8
<b>Tabelle 3:</b> Demographische und klinische Daten der Studienpopulation. ....	23
<b>Tabelle 4:</b> Anatomische Diagnosen der Fontan-Patienten. ....	23
<b>Tabelle 5:</b> Tabellarische Darstellung der Vitalwerte und MRT-Parameter unter den verschiedenen Belastungsstufen bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. ....	38
<b>Tabelle 6:</b> Statistische Signifikanz der Veränderungen von Vitalwerten, Ventrikelfunktion inkl. V-A Coupling sowie Blutflüssen zwischen Baseline und 60-Watt Belastungsstufe bei Fontan-Patienten und gesunden Probanden. ....	39

## 10. Literaturverzeichnis

- Amodeo A, Galletti L, Marianeschi S, Picardo S, Giannico S, Di Renzi P, u. a. Extracardiac Fontan operation for complex cardiac anomalies: Seven years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dezember 1997;114(6):1020–31.
- Azzolina G, Eufrate S, Pensa P. Tricuspid atresia: Experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis. *Thorax.* 1. Januar 1972;27(1):111–5.
- Biglino G, Schievano S, Steeden JA, Ntsinjana H, Baker C, Khambadkone S, u. a. Reduced ascending aorta distensibility relates to adverse ventricular mechanics in patients with hypoplastic left heart syndrome: Noninvasive study using wave intensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dezember 2012;144(6):1307–14.
- Biko DM, Gaynor JW, Partington SL, Harris MA, Whitehead KK, Trusty P, u. a. Relationship of Aortic Stiffness to Exercise and Ventricular Volumes in Single Ventricles. *Ann Thorac Surg.* August 2019;108(2):574–80.
- van den Bosch E, Bossers SSM, Robbers-Visser D, Boersma E, Roos-Hesselink JW, Breur HMPJ, u. a. Ventricular Response to Dobutamine Stress CMR Is a Predictor for Outcome in Fontan Patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* Februar 2019;12(2):368–70.
- Bridges ND, Castaneda AR. The fenestrated Fontan procedure. *Herz.* August 1992;17(4):242–5.
- Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* August 2005;289(2):H501–12.
- Cardis BM, Fyfe DA, Mahle WT. Elastic Properties of the Reconstructed Aorta in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann Thorac Surg.* März 2006;81(3):988–91.
- Chen C-H, Fetis B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou K-R, Ding P-A, u. a. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol.* Dezember 2001;38(7):2028–34.
- Claessen G, La Gerche A, Van De Bruaene A, Claeys M, Willems R, Dymarkowski S, u. a. Heart Rate Reserve in Fontan Patients: Chronotropic Incompetence or Hemodynamic Limitation? *J Am Heart Assoc [Internet].* 7. Mai 2019 [zitiert 1. Mai 2020];8(9). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.012008>
- Clift P, Celermajer D. Managing adult Fontan patients: where do we stand? *Eur Respir Rev.* Dezember 2016;25(142):438–50.
- Cowgill LD. The fontan procedure: A historical review. *Ann Thorac Surg.* Juni 1991;51(6):1026–30.
- Deal BJ, Jacobs ML. Management of the failing Fontan circulation. *Heart.* 15. Juli 2012;98(14):1098–104.

- Diller G-P, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, u. a. Heart Rate Response During Exercise Predicts Survival in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. September 2006;48(6):1250–6.
- Diller G-P, Giardini A, Dimopoulos K, Gargiulo G, Muller J, Derrick G, u. a. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2. Dezember 2010;31(24):3073–83.
- Eicken A, Fratz S, Gutfried C, Balling G, Schwaiger M, Lange R, u. a. Hearts late after fontan operation have normal mass, normal volume, and reduced systolic function. *J Am Coll Cardiol*. September 2003;42(6):1061–5.
- Fogel MA, Li C, Wilson F, Pawlowski T, Nicolson SC, Montenegro LM, u. a. Relationship of cerebral blood flow to aortic-to-pulmonary collateral/shunt flow in single ventricles. *Heart Br Card Soc*. August 2015;101(16):1325–31.
- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1. Mai 1971;26(3):240–8.
- Fredenburg TB, Johnson TR, Cohen MD. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. *RadioGraphics*. März 2011;31(2):453–63.
- Gerche AL, Claessen G, Van de Bruaene A, Pattyn N, Van Cleemput J, Gewillig M, u. a. Cardiac MRI: A New Gold Standard for Ventricular Volume Quantification During High-Intensity Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging*. März 2013;6(2):329–38.
- Gewillig M. THE FONTAN CIRCULATION. *Heart*. 1. Juni 2005;91(6):839–46.
- Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, u. a. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1. März 2010;10(3):428–33.
- Ghelani SJ, Colan SD, Azcue N, Keenan EM, Harrild DM, Powell AJ, u. a. Impact of Ventricular Morphology on Fiber Stress and Strain in Fontan Patients. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. Juli 2018 [zitiert 10. Mai 2021];11(7). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.117.006738>
- Giardini A, Hager A, Napoleone CP, Picchio FM. Natural History of Exercise Capacity After the Fontan Operation: A Longitudinal Study. *Ann Thorac Surg*. März 2008;85(3):818–21.
- Glatz AC, Rome JJ, Small AJ, Gillespie MJ, Dori Y, Harris MA, u. a. Systemic-to-Pulmonary Collateral Flow, as Measured by Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Is Associated With Acute Post-Fontan Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging*. März 2012;5(2):218–25.
- Glenn WWL, Ordway NK, Talner NS, Call EP. Circulatory Bypass of the Right Side of the Heart: VI. Shunt between Superior Vena Cava and Distal Right Pulmonary Artery; Report of Clinical Application in Thirty-eight Cases. *Circulation*. Februar 1965;31(2):172–89.

- Godfrey ME, Rathod RH, Keenan E, Gauvreau K, Powell AJ, Geva T, u. a. Inefficient Ventriculoarterial Coupling in Fontan Patients: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *Pediatr Cardiol.* April 2018;39(4):763–73.
- Grosse-Wortmann L, Al-Otay A, Yoo S-J. Aortopulmonary Collaterals After Bidirectional Cavopulmonary Connection or Fontan Completion: Quantification With MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* Mai 2009;2(3):219–25.
- Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter. In: S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie. 2013. (023-039).
- Hopkins RA, Armstrong BE, Serwer GA, Peterson RJ, Oldham HN. Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt. A versatile complement to the Fontan principle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* September 1985;90(3):391–8.
- Ichikawa H, Yagihara T, Kishimoto H, Isobe F, Yamamoto F, Nishigaki K, u. a. Extent of aortopulmonary collateral blood flow as a risk factor for Fontan operations. *Ann Thorac Surg.* Februar 1995;59(2):433–7.
- Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, u. a. The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* April 2019;21(4):402–24.
- Jones MB. The Fontan Procedure for Single-Ventricle Physiology. *Crit Care Nurse.* 1. Februar 2018;38(1):e1–10.
- Kaneko S, Khoo NS, Smallhorn JF, Tham EB. Single Right Ventricles Have Impaired Systolic and Diastolic Function Compared to Those of Left Ventricular Morphology. *J Am Soc Echocardiogr.* November 2012;25(11):1222–30.
- Kanter KR, Vincent RN, Raviele AA. Importance of acquired systemic-to-pulmonary collaterals in the Fontan operation. *Ann Thorac Surg.* September 1999;68(3):969–74.
- Kato A, Riesenkampff E, Yim D, Yoo S-J, Seed M, Grosse-Wortmann L. Pediatric Fontan patients are at risk for myocardial fibrotic remodeling and dysfunction. *Int J Cardiol.* August 2017;240:172–7.
- Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, u. a. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation.* August 1992;86(2):513–21.
- Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, u. a. Long-Term Survival, Modes of Death, and Predictors of Mortality in Patients With Fontan Surgery. *Circulation.* Januar 2008;117(1):85–92.
- Khairy P, Poirier N, Mercier L-A. Univentricular Heart. *Circulation.* 13. Februar 2007;115(6):800–12.

- Kotani Y, Chetan D, Saedi A, Zhu J, Grosse-Wortmann L, Coles JG, u. a. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dezember 2014;148(6):2532–8.
- Kotani Y, Chetan D, Zhu J, Saedi A, Zhao L, Mertens L, u. a. Fontan Failure and Death in Contemporary Fontan Circulation: Analysis From the Last Two Decades. *Ann Thorac Surg.* April 2018;105(4):1240–7.
- Kuroczynski W. Entwicklung der Fontan-Prozedur als Behandlungskonzept für Kinder mit angeborenen komplexen Herzfehlern. *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.* März 2007;32(3):241–7.
- Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, u. a. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* September 2013;62(13):1165–72.
- Latus H, Binder W, Kerst G, Hofbeck M, Sieverding L, Apitz C. Right ventricular–pulmonary arterial coupling in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dezember 2013;146(6):1366–72.
- Latus H, Lederle A, Khalil M, Kerst G, Schranz D, Apitz C. Evaluation of pulmonary endothelial function in Fontan patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* August 2019;158(2):523-531.e1.
- Legendre A, Guillot A, Ladouceur M, Bonnet D. Usefulness of stroke volume monitoring during upright ramp incremental cycle exercise in young patients with Fontan circulation. *Int J Cardiol.* Januar 2017;227:625–30.
- de Leval MR, Deanfield JE. Four decades of Fontan palliation. *Nat Rev Cardiol.* September 2010;7(9):520–7.
- de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* November 1988;96(5):682–95.
- Lewis G, Thorne S, Clift P, Holloway B. Cross-sectional imaging of the Fontan circuit in adult congenital heart disease. *Clin Radiol.* Juni 2015;70(6):667–75.
- van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, u. a. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol.* November 2011;58(21):2241–7.
- Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Pädiatr.* September 2010;222(05):321–6.
- Logoteta J, Ruppel C, Hansen JH, Fischer G, Becker K, Kramer H-H, u. a. Ventricular function and ventriculo-arterial coupling after palliation of hypoplastic left heart syndrome: A comparative study with Fontan patients with LV morphology. *Int J Cardiol.* Januar 2017;227:691–7.

- Mandelbaum I. Pulsatile and Nonpulsatile Blood Flow. *JAMA J Am Med Assoc.* 22. Februar 1965;191(8):657.
- Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* August 1990;100(2):228–32.
- Mkrtchyan N, Frank Y, Steinlechner E, Calavrezos L, Meierhofer C, Hager A, u. a. Aortopulmonary collateral flow quantification by MR at rest and during continuous submaximal exercise in patients with total cavopulmonary connection: TCPC Collaterals Under Exercise. *J Magn Reson Imaging.* Juni 2018;47(6):1509–16.
- Müller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur Heart J.* Dezember 2009;30(23):2915–20.
- Nogaki M, Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Sasaki N, u. a. Ventricular energetics in Fontan circulation: Evaluation with a theoretical model. *Pediatr Int.* 10. Dezember 2000;42(6):651–7.
- Nürnberg JH, Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Ewert P, Hetzer R, Lange PeterE. New Onset Arrhythmias After the Extracardiac Conduit Fontan Operation Compared With the Intraatrial Lateral Tunnel Procedure: Early and Midterm Results. *Ann Thorac Surg.* Dezember 2004;78(6):1979–88.
- Odenwald T, Quail MA, Giardini A, Khambadkone S, Hughes M, Tann O, u. a. Systemic to pulmonary collateral blood flow influences early outcomes following the total cavopulmonary connection. *Heart.* 15. Juni 2012;98(12):934–40.
- Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart Failure and Ventricular Dysfunction in Patients With Single or Systemic Right Ventricles. *Circulation.* 12. März 2002;105(10):1189–94.
- Powell AJ. Aortopulmonary Collaterals in Single-Ventricle Congenital Heart Disease: How Much Do They Count? *Circ Cardiovasc Imaging.* Mai 2009;2(3):171–3.
- Prakash A, Rathod RH, Powell AJ, McElhinney DB, Banka P, Geva T. Relation of Systemic-to-Pulmonary Artery Collateral Flow in Single Ventricle Physiology to Palliative Stage and Clinical Status. *Am J Cardiol.* April 2012;109(7):1038–45.
- Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA, u. a. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol.* Oktober 2015;66(15):1700–10.
- Pushparajah K, Tzifa A, Bell A, Wong JK, Hussain T, Valverde I, u. a. Cardiovascular Magnetic Resonance catheterization derived pulmonary vascular resistance and medium-term outcomes in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* Dezember 2015;17(1):28.

- Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, Geva T. Myocardial Fibrosis Identified by Cardiac Magnetic Resonance Late Gadolinium Enhancement Is Associated With Adverse Ventricular Mechanics and Ventricular Tachycardia Late After Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol*. April 2010;55(16):1721–8.
- Redington A. The physiology of the Fontan circulation. *Prog Pediatr Cardiol*. September 2006;22(2):179–86.
- Redington AN. Single Right Ventricular Function and Failure in the Fontan Circulation. In: Friedberg MK, Redington AN, Herausgeber. *Right Ventricular Physiology, Adaptation and Failure in Congenital and Acquired Heart Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [zitiert 30. Juni 2020]. S. 185–92. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67096-6\\_14](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67096-6_14)
- Rehak T, Gamillscheg A. Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen. *J Für Kardiologie*. Juni 2012;19(11–12):324–31.
- Robicsek F, Watts LT. A Prelude to Fontan. *Pediatr Cardiol*. 16. November 2007;28(6):422–5.
- Saiki H, Eidem BW, Ohtani T, Grogan MA, Redfield MM. Ventricular-Arterial Function and Coupling in the Adult Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 29. August 2016 [zitiert 1. Juli 2020];5(9). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.003887>
- Saiki H, Kuwata S, Iwamoto Y, Ishido H, Taketazu M, Masutani S, u. a. Fenestration in the Fontan circulation as a strategy for chronic cardioprotection. *Heart*. August 2019;105(16):1266–72.
- Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, u. a. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart*. 1. Februar 2012;98(3):238–43.
- Schäfer M, Younoszai A, Truong U, Browne LP, Mitchell MB, Jaggars J, u. a. Influence of aortic stiffness on ventricular function in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Februar 2019;157(2):699–707.
- Schlangen J, Fischer G, Petko C, Hansen JH, Voges I, Rickers C, u. a. Arterial elastance and its impact on intrinsic right ventricular function in palliated hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*. Oktober 2013;168(6):5385–9.
- Schmitt B, Steendijk P, Ovroutski S, Lunze K, Rahmanzadeh P, Maarouf N, u. a. Pulmonary Vascular Resistance, Collateral Flow, and Ventricular Function in Patients With a Fontan Circulation at Rest and During Dobutamine Stress. *Circ Cardiovasc Imaging*. September 2010;3(5):623–31.
- Schranz D, Bauer A, Reich B, Steinbrenner B, Recla S, Schmidt D, u. a. Fifteen-year Single Center Experience with the “Giessen Hybrid” Approach for Hypoplastic Left Heart and Variants: Current Strategies and Outcomes. *Pediatr Cardiol*. Februar 2015;36(2):365–73.

- Schwartz I, McCracken CE, Petit CJ, Sachdeva R. Late outcomes after the Fontan procedure in patients with single ventricle: a meta-analysis. *Heart*. September 2018;104(18):1508–14.
- Shafer KM, Garcia JA, Babb TG, Fixler DE, Ayers CR, Levine BD. The Importance of the Muscle and Ventilatory Blood Pumps During Exercise in Patients Without a Subpulmonary Ventricle (Fontan Operation). *J Am Coll Cardiol*. November 2012;60(20):2115–21.
- Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1. November 1983;245(5):H773–80.
- Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res*. April 1985;56(4):586–95.
- Szabó G, Buhmann V, Graf A, Melnitschuk S, Bährle S, Vahl CF, u. a. Ventricular energetics after the Fontan operation: Contractility-afterload mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Mai 2003;125(5):1061–9.
- Talwar S, Nair V, Choudhary S, Airan B. The Hemi-Fontan operation: A critical overview. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014;7(2):120.
- Tanoue Y, Sese A, Imoto Y, Joh K. Ventricular mechanics in the bidirectional glenn procedure and total cavopulmonary connection. *Ann Thorac Surg*. August 2003;76(2):562–6.
- Triedman JK, Bridges ND, Mayer JE, Lock JE. Prevalence and risk factors for aortopulmonary collateral vessels after Fontan and bidirectional Glenn procedures. *J Am Coll Cardiol*. Juli 1993;22(1):207–15.
- Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, Nugent M, Simpson P, Mitchell ME, u. a. Fontan Palliation in the Modern Era: Factors Impacting Mortality and Morbidity. *Ann Thorac Surg*. Oktober 2009;88(4):1291–9.
- d’Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, u. a. The Fontan Procedure: Contemporary Techniques Have Improved Long-Term Outcomes. *Circulation*. 11. September 2007;116(11\_suppl):I-157-I-164.
- Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G, De Meester P, Devroe S, Gillijns H, u. a. Sildenafil Improves Exercise Hemodynamics in Fontan Patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. März 2014;7(2):265–73.
- van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. State of the art of the Fontan strategy for treatment of univentricular heart disease. *F1000Research*. 27. Juni 2018;7:935.
- Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Westphal C, Hart C, Helle M, u. a. Maladaptive Aortic Properties in Children After Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 14. September 2010;122(11):1068–76.

- 
- Wong J, Pushparajah K, de Vecchi A, Ruijsink B, Greil GF, Hussain T, u. a. Pressure–volume loop-derived cardiac indices during dobutamine stress: a step towards understanding limitations in cardiac output in children with hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol.* März 2017;230:439–46.
- Zareba KM, Raman SV. Exercise and Dobutamine Stress CMR. In: Kwong RY, Jerosch-Herold M, Heydari B, Herausgeber. *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2019 [zitiert 29. Juni 2020]. S. 175–84. (Contemporary Cardiology). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8841-9\\_11](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8841-9_11)
- Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie: die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen.* 3., völlig neu bearb. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2010.

---

## 11. Publikationsverzeichnis

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen eines Vortrages präsentiert auf der Veranstaltung:

„Herzmedizin 2020: 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler“ vom 29.02.-03.03.2020 in Wiesbaden.

Außerdem wurden Teile dieser Arbeit publiziert in:

Latus H, Hofmann L, Gummel K, Khalil M, Yerebakan C, Waschulzik B, Schranz D, Voges I, Jux C, Reich B.

“Exercise-dependent changes in ventricular-arterial coupling and aortopulmonary collateral flow in Fontan patients: a real-time CMR study.”

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Jan 19;jeac001. doi: 10.1093/ehjci/jeac001. Epub ahead of print. PMID: 35045176.

---

## 12. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Vor allem bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Markus Khalil, für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, Überlassung meines Themas und die gute Betreuung meiner Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Christian Jux, dem Leiter des Kinderherzzentrums der Universitätsklinik Gießen und Marburg (Standort Gießen), und Herrn Prof. Dr. Dietmar Schranz, dem ehemaligen Leiter des Kinderherzzentrums, für die Ermöglichung der Durchführung meiner Studie.

Großer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Heiner Latus. Er war mein erster Ansprechpartner, hat mich während der gesamten Zeit unterstützt und meine Stärken im wissenschaftlichen Arbeiten weiter ausgebaut.

Außerdem danke ich Frau PD Dr. Inga Voges, die entscheidend zur Entstehung dieses Themas beigetragen hat. Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des Kinderherzzentrums, vor allem der MRT Arbeitsgruppe um Frau Dr. med. Kerstin Gummel, Frau Prof. Dr. Bettina Reich und Herrn Ali Rad, die mir die Fortführung der Studie auch zu schwierigen Zeiten ermöglichten.

Nicht zuletzt danke ich allen Teilnehmern der Studie und „kinderherzen“ der Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V. für die Unterstützung.

Meinen Eltern, Christiane und Armin Hofmann, und meiner Schwester, Rabea Berg, möchte ich diese Arbeit widmen. Für die Unterstützung, das entgegengebrachte Vertrauen und die stetige Motivation bin ich sehr dankbar.

## **14. Curriculum vitae**