

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Heiner Kramer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**VERGLEICH DER VENTRIKELFUNKTION UND VENTRIKULO-
ARTERIELLEN KOPPLUNG VON FONTAN-PATIENTEN MIT
RECHTEN UND LINKEN SYSTEMVENTRIKELN – MIT UND
OHNE AORTENREKONSTRUKTION**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

CAROLINE FRIEDERIKE RUPPEL

aus Saarbrücken

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Heiner Kramer

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Tim Attmann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.08.2018

gez.:

Inhaltsverzeichnis

	Widmung	
	Danksagung	
	Abkürzungsglossar	
1	Einleitung	S. 1
1.1	Das funktionell univentrikuläre Herz	S. 2
1.1.1	Nomenklatur und Klassifikation	S. 2
1.1.2	Epidemiologie, Subtypen und Pathophysiologie	S. 2
1.2	Die Fontan-Zirkulation	S. 4
1.2.1	Norwood-Operation und Damus-Kaye-Stansel Anastomose	S. 5
1.2.2	Obere- und totale cavopulmonale Konnektion	S. 6
1.2.3	Typische Komplikationen der Fontan-Zirkulation	S. 7
1.2.3.1	Kardiale Arrhythmien	S. 7
1.2.3.2	Funktioneller Status und körperliche Belastbarkeit	S. 8
1.2.3.3	Ventrikuläre Dysfunktion	S. 8
1.3	Ventrikelmorphologie als prognostischer Faktor	S. 9
1.3.1	Anforderungen an den rechten Ventrikel in Systemposition	S. 9
1.3.1.1	Diastolische Funktion des rechten Ventrikels	S. 10
1.3.1.2	Systolische Funktion des rechten Ventrikels	S. 10
1.4.	Ventrikelfunktionsanalyse mithilfe des Conductance-Katheters	S. 11
1.4.1	Grundlagen der Ventrikelfunktionsanalyse	S. 11
1.4.2	Aufzeichnung von Druck-Volumen Schleifen mittels Conductance-Katheter	S. 12
1.4.3	Lastunabhängige Ventrikelfunktionsparameter	S. 12
1.4.3.1	Systolische Funktionsparameter	S. 12
1.4.3.2	Diastolische Funktionsparameter	S. 13
1.4.4	Parameter der Nachlast und ventrikulo-arteriellen Kopplung	S. 13
1.5	Zielsetzung	S. 14

2	Patienten und Methoden	S. 15
2.1	Patienten	S. 15
2.1.1	Beschreibung der Kohorte anhand anamnestischer und klinischer Daten	S. 15
2.1.1.1	Kardiale Anatomie	S. 16
2.1.1.2	Vorausgegangene Herzoperationen bis zur Conductance-Untersuchung	S. 16
2.1.1.3	Funktioneller Status	S. 17
2.1.1.4	Sauerstoffsättigung in Ruhe und Status der Fenestrierung	S. 18
2.1.1.5	Dauermedikation zum Untersuchungs-Zeitpunkt	S. 18
2.1.1.6	Echokardiographische Einschätzung	S. 18
2.2	Analyse der Ventrikelfunktion mit der Conductance-Technik	S. 19
2.2.1	Grundlage: Das Druck-Volumen Diagramm	S. 19
2.2.2	Ventrikelfunktionsanalyse anhand von Druck-Volumen Diagrammen	S. 20
2.2.2.1	Beschreibung der systolischen Funktionsparameter	S. 20
2.2.2.2	Beschreibung des diastolischen Funktionsparameters	S. 22
2.2.2.3	Beschreibung der Parameter: Arterielle Elastanz und ventrikulo-arterielle Kopplung	S. 22
2.2.3	Aufbau und Prinzip eines Conductance-Katheters	S. 25
2.2.3.1	Parallele Conductance und Referenzvolumen	S. 27
2.2.4	Ablauf der Untersuchung mit dem Conductance-Katheter	S. 27
2.2.5	Auswertung der Druck-Volumen Daten	S. 30
2.2.5.1	Auswertung statischer Parameter	S. 30
2.2.5.2	Auswertung dynamischer Parameter	S. 32
2.2.6	Statistik	S. 33
2.2.6.1	Einteilung der Patienten nach Ventrikelmorphologie und Norwood-OP	S. 33
2.2.6.2	Statistische Methoden	S. 33
3	Ergebnisse	S. 35
3.1	Demographische und klinische Daten	S. 35

3.1.1	Demographische Patientendaten	S. 35
3.1.2	Klinische Patientendaten	S. 36
3.2	Ergebnisse der Conductance Untersuchung	S. 39
3.2.1	Statische Parameter der Ventrikelfunktion	S. 39
3.2.2	Dynamische Parameter der Ventrikelfunktion	S. 41
3.2.3	Korrelationen mit der Arteriellen Elastance	S. 44
3.2.4	Auswirkung von Dobutamin auf lastunabhängige Parameter	S. 45
4	Diskussion	S. 47
4.1	Evaluation der demographischen Patientendaten	S. 47
4.1.1	Alter, Geschlecht und Nachbeobachtungszeit seit TCPC	S. 47
4.1.2	Anzahl und Alter bei den Herzoperationen	S. 47
4.2	Evaluation von anamnestischen, klinischen und echokardiographischen Daten	S. 49
4.2.1	NYHA-Klasse	S. 50
4.2.2	Sauerstoff-Sättigung und Fenestration	S. 50
4.2.3	Echokardiographische Einschätzung der Ventrikel- und Klappenfunktion	S. 51
4.3	Vergleich der Ventrikelfunktion, der Nachlast und der ventrikulo-arteriellen Kopplung in der Fontan-Zirkulation	S. 53
4.3.1	Systolische Ventrikelfunktion	S. 53
4.3.2	Unterschiede der Nachlast	S. 56
4.3.2.1	Korrelationen der Nachlast mit systolischen Funktionsparametern	S. 58
4.3.3	Die ventrikulo-arterielle Kopplung in der Fontan-Zirkulation	S. 61
4.3.4	Diastolische Ventrikelfunktion	S. 64
4.4	Vergleich der kardialen Reservefunktion der Fontan-Subgruppen	S. 68
5	Zusammenfassung	S. 71
6	Literaturverzeichnis	S. 73

Für meine Mama und meine Großeltern Ottilia & Otto

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz besonders bei meiner Mitbetreuerin Dr. Jana Logoteta bedanken, die mir mit Rat und Tat überaus gewissenhaft zur Seite gestanden und mich während den Arbeiten an meiner Dissertation stets zuverlässig begleitet hat. Ich verdanke ihr nicht nur eine wissenschaftliche sondern auch berufliche Inspiration.

Mein großer Dank gilt ebenso Prof. Dr. Hans-Heiner Kramer, für seine sehr gute Betreuung und ausgezeichnete Unterstützung.

Ich möchte mich des Weiteren bei all denjenigen bedanken, die an der Durchführung der Untersuchungen sowie der Entstehung der aus dieser Arbeit hervorgegangenen Publikation beteiligt waren: Dr. J.H. Hansen, PD Dr. G. Fischer, Dr. K. Becker sowie Prof. Dr. A. Uebing.

Abkürzungsglossar

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
AHF	Angeborene Herzfehler
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Klappe	Atrioventrikularklappe
BT-Shunt	Blalock-Taussig-Shunt
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
DKS-Anastomose	Damus-Kaye-Stansel-Anastomose
dP/dt_{\max}	Maximale Druckanstiegsrate im Ventrikel während der frühen Systole
dP/dt_{\min}	Maximale Rate des intraventrikulären Druckabfalles während der isovolumetrischen Relaxationsphase
Ea	Effektive arterielle Elastanz
EDPVR	end diastolic pressure volume relationship
EDVi	Enddiastolisches Ventrikelvolumen, in Bezug zur Körperoberfläche
Eed	Enddiastolische Elastanz
Ees	Endsystolische Elastanz
EF	Ejektionsfraktion
EFF	Mechanische Effizienz
ESP	Endsystolischer Druck
ESPVR	end systolic pressure volume relationship
ESVi	Endsystolisches Volumen, in Bezug zur Körperoberfläche
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HMV	Herzminutenvolumen
KOF	Körperoberfläche
KOF	Körperoberfläche

LV	Linker Ventrikel
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
Ped	end diastolic pressure = Druck im Ventrikel am Ende der Diastole
Pes	end systolic pressure = Druck im Ventrikel am Ende der Systole
PRSW	preload recruitable stroke work = Vorlastabhängige Schlagarbeit
RV	Rechter Ventrikel
SVi	Schlagvolumen, in Bezug zur Körperoberfläche
SWi	stroke work = Schlagarbeit, in Bezug zur Körperoberfläche
TA	Trikuspidalklappenatresie
Tau (τ)	Zeitkonstante des aktiven Entspannungsprozesses in der frühen Phase der Ventrikelrelaxation
TCPC	total cavo-pulmonary connection = Totale cavopulmonale Anastomose
UKSH	Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
UVH	Univentrikuläres Herz
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

Seit mehr als 40 Jahren stellt die Fontan-Zirkulation die definitive Palliation bei Patienten mit funktionell univentrikulären Herzen (UVH) dar (3). Ursprünglich war diese Operation nur für Patienten mit Trikuspidalklappenatresie (TA) und somit einem morphologisch linken Ventrikel (LV) in systemischer Position vorgesehen. Seit Einführung der Norwood-Operation in den 80er Jahren (4), die komplexe Rekonstruktionen der Aorta beinhaltet, können auch Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS) und anderen kongenitalen Vitien mit singulärem rechten Ventrikel (RV) durch die Anlage einer Fontan-Zirkulation pallierend versorgt werden. Heutzutage wird diese Operation – unabhängig von der Morphologie des funktionell singulären Ventrikels - bei einer Vielzahl von Herzfehlern angewandt, bei denen keine biventrikuläre Korrektur möglich ist.

Aufgrund zahlreicher Modifikationen der Operationstechniken und des postoperativen Managements gingen sowohl die Morbidität als auch die Mortalität von Fontan-Patienten in den letzten Jahrzehnten deutlich zurück (5-8). Dennoch entwickelt ein nicht geringer Anteil von Patienten im Verlauf zum Teil schwerwiegende Komplikationen. Als Risikofaktor für eine schlechtere Kurz- und Langzeitprognose konnte unter anderem eine eingeschränkte Ventrikelfunktion identifiziert werden (9-11). Dabei gilt insbesondere ein morphologisch rechter Ventrikel in der univentrikulären Zirkulation als prädestiniert für die Entwicklung von Dysfunktionen und somit als prognostisch ungünstig hinsichtlich Morbidität und Mortalität (12, 13).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion sowie der ventrikulo-arteriellen Kopplung von Patienten in der Fontan-Zirkulation und vergleicht dabei morphologisch rechte mit morphologisch linken Systemventrikeln. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf das Vorhandensein einer Norwood- bzw. Norwood-ähnlichen Operation in der Vorgeschichte dieser Patienten gelegt.

Die zur Einschätzung der hämodynamischen Situation herangezogenen Parameter wurden mithilfe der Conductance-Katheter Technik ermittelt.

1.1 Das funktionell univentrikuläre Herz

1.1.1 Nomenklatur und Klassifikation

Unter funktionell univentrikulären Herzen fasst man eine heterogene Gruppe komplexer angeborener Herzfehler zusammen, die einer biventrikulären Korrektur aus anatomischen Gründen nicht zugänglich sind. Anders als der Begriff suggeriert, bestehen solche Herzen dabei jedoch in den seltensten Fällen tatsächlich nur aus einem singulären Ventrikel. Sehr viel häufiger lässt sich neben einem größeren, dominanten Ventrikel, eine rudimentär angelegte oder hypoplastische zweite Kammer innerhalb der Ventrikelmasse nachweisen (14, 15). Lange Zeit galt als definierendes Merkmal von univentrikulären Herzen die atrioventrikuläre Verbindung. So zählten nach Van Praagh et al. nur solche Herzfehler zu univentrikulären Herzen, bei denen beide Atrioventrikular (AV)- Klappen ausgebildet waren und getrennt oder gemeinsam in einen singulären Ventrikel mündeten (14). Diese Definition wurde durch Anderson et al. erweitert (16). Heutzutage weiß man, dass auch Herzfehler bei denen eine beidseitige Verbindung zwischen Vorhöfen und Kammern vorliegt, zu einer funktionell univentrikulären Situation führen können, so z.B. wenn eine der beiden Kammern „inkomplett“ oder hypoplastisch ausgebildet ist (17). Die allgemein anerkannte Verwendung des Begriffes „funktionell univentrikuläres Herz“ ermöglicht es, all solche Herzfehler zusammenzufassen, bei denen eine der beiden Kammern nicht dazu in der Lage ist, den pulmonalen oder systemischen Kreislauf selbstständig aufrechtzuerhalten (17).

1.1.2 Epidemiologie, Subtypen und Pathophysiologie

In einer bundesweiten Studie aus dem Jahre 2010 (18) wurde der Anteil von funktionell univentrikulären Herzen an allen angeborenen Herzfehlern (AHF) mit 2,8% angegeben. Unter diesem Oberbegriff werden Herzen mit zwei AV-Klappen, die in einen Ventrikel münden (Double inlet left/ right ventricle), Herzen mit Atresie einer der beiden AV-Klappen (Trikuspidal-/ Mitralklappenatresie), Herzen mit einem hypoplastischen linken Ventrikel (z.B. das HLHS), Herzen mit Pulmonalklappenatresie und intaktem Ventrikelseptum und seltene andere komplexe Herzfehler subsummiert (19). Die Differenzierung des funktionell UVH orientiert sich dabei an der Morphologie des dominanten Ventrikels. Dieser kann eine morphologisch rechte, linke oder intermediäre Ventrikelstruktur aufweisen (20).

Die Anatomie und Pathophysiologie der beiden häufigsten funktionell UVH, die in dieser Arbeit behandelt werden, soll im Folgenden beschrieben werden:

- **Hypoplastisches Linksherzsyndrom**

Das HLHS macht in Deutschland mit 1,4% nur einen kleinen Anteil an der Gesamtheit aller AHF aus (18). Es ist jedoch die häufigste Form des funktionell UVH und stellt hier bei der Hälfte der Fälle die zugrunde liegende Diagnose dar (18).

Bei dem HLHS handelt es sich um ein Herz- und Gefäßfehlbildungssyndrom, mit Hypoplasie des linken Ventrikels, Stenosen oder Atresien der Mitralklappe und Aortenklappe sowie einer hypoplastisch ausgebildeten Aorta ascendens. Der hypoplastische LV ist nicht in der Lage, ein ausreichendes systemisches Herzminutenvolumen zu gewährleisten.

Sowohl die Lungen- als auch die Systemperfusion müssen von dem dominanten, morphologisch rechten Ventrikel aufrechterhalten werden.



Abb.1: Hypoplastisches Linksherz-syndrom.

Die Mitralklappe, der linke Ventrikel sowie die Aorta ascendens sind unterentwickelt.

Sauerstoffarmes (blau) und sauerstoffreiches (rot) Blut mischen sich im rechten Vorhof. Über den rechten Ventrikel und die Lungenschlagader gelangt das Mischblut (lila) in beide Lungen und über den offenen Ductus arteriosus in die Aorta. Abb. übernommen von: (2).

- **Trikuspidalklappenatresie**

Die TA gilt als zweithäufigster Subtyp des funktionell UVH (21). Insgesamt betrachtet liegt sie jedoch bei weniger als einer von 10.000 Lebendgeburten vor (22). Bei diesem Herzfehler fehlt die rechte atrioventrikuläre Anbindung.

Das systemvenöse Blut gelangt aus dem rechten Vorhof über einen Defekt im Vorhofseptum (Atriumseptumdefekt) oder ein großes offenes Foramen ovale in den linken Vorhof und über die intakte Mitralklappe in den dominanten LV. Dieser wiederum kommuniziert über einen Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit dem kleineren, morphologischen RV, von dem aus – abhängig von der Größe des VSD und einer eventuell zusätzlich vorliegenden Pulmonalklappenstenose – Blut in die Lunge gepumpt wird.

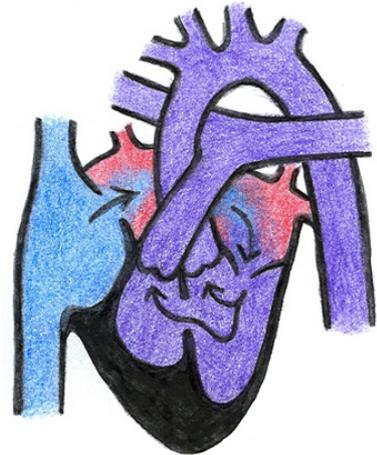


Abb.2: Trikuspidalatresie. Die Trikuspidalklappe ist nicht angelegt. Sauerstoffarmes (blau) und sauerstoffreiches (rot) Blut mischen sich im linken Vorhof. Das Mischblut (lila) gelangt über den linken Ventrikel in die Aorta und den Systemkreislauf sowie über einen Ventrikelseptumdefekt in den rechten Ventrikel und von dort weiter in die Lunge. Abb. übernommen von: (2).

1.2 Die Fontan-Zirkulation

Als Behandlungsmethode hat sich bei solchen Herzfehlern, bei denen eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich ist, die heutzutage in mehreren Stufen durchgeführte Anlage einer Fontan-Zirkulation durchgesetzt. Ziel dieser operativen Palliation ist die schrittweise Trennung und serielle Anordnung des Lungen- und Systemkreislaufes. Nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation wird der Systemkreislauf von dem dominanten Ventrikel aufrechterhalten, während die pulmonale Durchblutung passiv über eine totale cavopulmonale Anastomose (total cavo-pulmonary connection, TCPC) erfolgt. Im Folgenden wird genauer auf die an der Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel üblichen Operationsschritte eingegangen.

1.2.1 Norwood-Operation und Damus-Kaye-Stansel Anastomose

In den 80er Jahren wurde erstmals von Professor Norwood, die später nach ihm benannte Norwood-Operation durchgeführt (4). Am UKSH wird diese Technik seit den 90er Jahren angewandt. Ziel der Operation ist es, eine vom Duktus arteriosus unabhängige System- und Koronardurchblutung zu schaffen sowie den pulmonalen Blutfluss zu regulieren. Dieser Operationsschritt, der beim stabilen Neugeborenen gegen Ende der ersten Lebenswoche erfolgen sollte (23), wird vorrangig bei Patienten mit einem dominanten RV angewendet, bei denen aufgrund einer hypoplastisch ausgebildeten Aorta eine Rekonstruktion ebendieser notwendig ist (so z.B. bei HLHS-Patienten). Um bei diesen Patienten eine sogenannte „Neo-Aorta“ mit suffizientem Durchmesser zu konstruieren, wird die hypoplastische Aorta ascendens inklusive Aortenbogen abgesetzt und mittels Patch-Plastik erweitert. Anschließend können diese Strukturen spannungsfrei mit dem zuvor unterhalb der Pulmonalarterienbifurkation abgetrennten Truncus pulmonalis anastomosiert werden. Die Pulmonalklappe wird so zur neuen Aortenklappe.

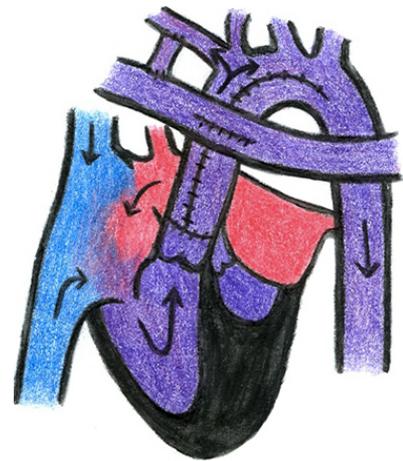


Abb. 3: Norwood-Operation. Die hypoplastische Aorta wurde mit einem Patch erweitert und mit zuvor durchtrennten Truncus pulmonalis proximal verbunden. Der rechte Ventrikel pumpt nun das Mischblut (lila) in die „Neo-Aorta“, von wo aus es in den Systemkreislauf zu den Organen und über einen Shunt zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie in die Lunge gelangt. Abb. übernommen von: (2).

Anders als z.B. bei Patienten mit einem HLHS muss bei Patienten mit dominantem LV (wie bei der TA) nicht zwangsläufig eine Neo-Aorta konstruiert werden, da diese meist normal entwickelt ist und außerdem nicht von ihrem Ursprungsort versetzt werden muss. Liegt jedoch eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes vor, so kann auch bei Patienten mit einem LV eine, der Norwood-Operation ähnliche Prozedur notwendig werden. Die Umgehung einer solchen Obstruktion ist dabei mittels einer Damus-Kaye-Stansel-Anastomose (DKS-Anastomose) möglich. Auch hier wird der Pulmonalarterienstamm nahe der Bifurkation abgetrennt. Anschließend wird der proximale Anteil der Pulmonalarterie End-zu-Seit an die Aorta ascendens anastomosiert, sodass über die Pulmonalklappe ein stenosefreier Fluss zur Aorta gewährleistet wird.

(24). Ähnlich der Norwood-Operation beinhaltet auch diese Operationstechnik Erweiterungen des häufig hypoplastischen Aortenbogens mittels Patchmaterial.

Bei beiden genannten Verfahren wird die Lungendurchblutung entweder durch einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt) zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie oder durch einen Shunt zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie (Sano-Shunt) gewährleistet. Am UKSH wird bei HLHS Patienten üblicherweise ein BT-Shunt eingesetzt.

1.2.2 Obere- und totale cavopulmonale Konnektion

Abhängig vom Lungengefäßwiderstand und Größenzunahme der Pulmonalarterien, wird als zweite Stufe der Palliation der systemico-pulmonale Shunt entfernt und eine obere cavopulmonale Konnektion geschaffen (meist zwischen dem 3. - 6. Lebensmonat) (24). Das Ziel dieses Operationsschrittes besteht vorrangig in der frühzeitigen Volumenentlastung des Systemventrikels. Eine übliche Form dieses Operationsverfahrens ist die sogenannte Hemifontan-Operation. Hierbei wird die obere Hohlvene (Vena cava superior) mit der rechten Pulmonalarterie über eine End-zu-Seit-Anastomose verbunden.

Während die endgültige Trennung von System- und Pulmonalkreislauf nach Fontan und Baudet (3) ursprünglich als Anastomose zwischen Pulmonalarterie und rechtem Vorhof erfolgte, wird diese heutzutage als letzte Stufe in Form einer TCPC zwischen dem 2. - 3. Lebensjahr angestrebt (24). Dazu wird die untere Hohlvene (Vena cava inferior) mittels extrakardialen Conduit oder intraatrialem lateralen Tunnel an die rechte Pulmonalarterie angeschlossen. Diese Modifikation des Fontan-Prinzips beruht auf den Arbeiten von de Leval et al., in denen gezeigt werden konnte, dass es durch die TCPC zu weniger turbulenten Strömungen und somit zu einem

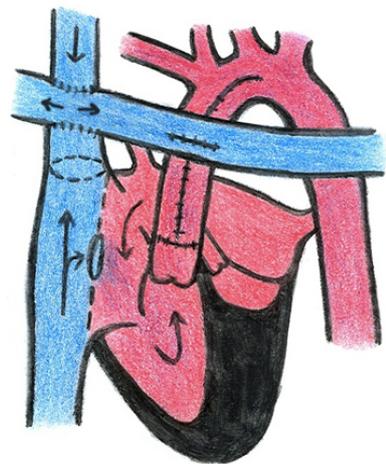


Abb. 4: Fontan-Zirkulation. Obere und untere Hohlvene sind mit der Lungenschlagader anastomosiert. Das gesamte venöse (blau) Blut fließt am Herzen vorbei in die Lunge. Körper- und Lungenkreislauf sind nun vollständig voneinander getrennt. Zwischen Tunnel und rechtem Vorhof wird vorerst ein Fenster als eine Art „Überlaufventil“ belassen. Abb. und Erklärungen aus: (2)

geringeren Energieverlust in der Fontan-Zirkulation kommt (25). Im Rahmen dieses letzten Operationsschrittes wird im Kinderherzzentrum Kiel routinemäßig außerdem ein Rechts-Links Shunt in Form einer Fenestration von dem Tunnel zum Vorhof geschaffen. Insbesondere in der frühen postoperativen Periode, in der ein noch erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand erwartet wird, dient dieser Shunt der Entlastung des venösen Rückstroms sowie der Verbesserung der Vorlast des systemischen Ventrikels und kann später, nach Anpassung der Lunge an die neue Kreislaufsituation, interventionell verschlossen werden.

1.2.3 Typische Komplikationen der Fontan-Zirkulation

Durch die veränderte Hämodynamik in der Fontan-Zirkulation, sind Fontan-Patienten anfällig für die Entwicklung von zum Teil schwerwiegenden Komplikationen. Zehn Jahre nach Fontan-Anlage weisen nur 64% der Patienten keine (der univentrikulären Zirkulation zuzuordnenden) Komplikationen auf (26). Diese Komplikationen sind mitverantwortlich für das anhaltende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Fontan-Patienten im zeitlichen Verlauf und es wird angenommen, dass nur 60% der aktuell über 18-jährigen Fontan-Patienten das 40. Lebensjahr erreichen (27).

Zu Fontan-typischen Komplikationen zählen dabei u.a. kardiale Arrhythmien, Verschlechterungen des funktionellen Status mit Belastungsintoleranz sowie eine ventrikuläre Dysfunktion (21, 26, 28, 29).

1.2.3.1 Kardiale Arrhythmien

Patienten in der Fontan-Zirkulation sind prädisponiert für die Entwicklung von Vorhof-Arhythmien (30), welche zu den häufigsten Komplikationen dieser Patienten gehören (9). Ursächlich sind, neben der Vorhofdilatation durch Volumenüberlastung, Verletzungen des Sinus-Knotens und des Reizleitungssystems während der Operationen (31). Die Inzidenz atrialer Herzrhythmusstörungen steigt im zeitlichen Verlauf an (32) und es wird geschätzt, dass mehr als 50% der Patienten 20 Jahre nach Fontan-Komplettierung unter dieser Komplikation leiden (30). Klinisch relevante kardiale Arrhythmien sind dabei mit einem deutlich erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden (32, 33).

1.2.3.2 Funktioneller Status und körperliche Belastbarkeit

Der Großteil der Fontan-Patienten weist in der mittel- und längerfristigen Nachsorgeperiode einen guten funktionellen Status (9, 34, 35) und eine annähernd normale tägliche Aktivität auf (36). Nichtsdestotrotz werden zunehmende Verschlechterungen des körperlichen Status mit der Zeit beobachtet (32). Die maximale aerobe Belastungsfähigkeit von Patienten in Fontan-Zirkulation ist reduziert (35, 36) und nimmt ebenfalls mit dem Alter ab (29, 36, 37). Diese Verschlechterungen lassen sich dabei bereits ab der frühen Adoleszenz beobachten und nehmen, verglichen mit der physiologischen Abnahme der maximalen Belastungsfähigkeit bei Gesunden, überproportional zu (36). Es konnte gezeigt werden, dass Fontan-Patienten während körperlicher Belastungssituationen ihre kardiale Auswurfleistung, im Vergleich zu Kontrollpersonen in biventrikulärer Zirkulation, nicht adäquat steigern können (38). Diese Ergebnisse weisen auf die Limitationen der kardialen Reserve hin, welche möglicherweise mitverantwortlich für das Auftreten von Komplikationen in der Fontan-Zirkulation sind. Passend dazu konnte bei Fontan-Patienten eine Assoziation zwischen Belastungsintoleranz und Morbidität mit einem erhöhten Hospitalisations-Risiko hergestellt werden (33).

1.2.3.3 Ventrikuläre Dysfunktion

Die Phasen der Volumenüberlastung vor Komplettierung der Fontan-Zirkulation, wiederholte ischämische Zustände während und nach den Operationen, residuale myokardiale Verletzungen und viele weitere Faktoren tragen zu der Entwicklung ventrikulärer Dysfunktionen von Fontan-Patienten bei (27). Die ventrikuläre Dysfunktion gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität dieser Patienten. Ein ventrikuläres Versagen konnte für mehr als 50% der Todesfälle und für alle Herztransplantationen im Spätverlauf nach Fontan-Anlage verantwortlich gemacht werden (10).

Die systolische Ventrikelfunktion scheint dabei vorerst lange Zeit gut erhalten zu bleiben. So weisen die meisten Fontan-Patienten auch mehr als 15 Jahre nach Anlage der Fontan-Zirkulation eine, anhand der Ejektionsfraktion (EF) bewertete, gute bis minimal eingeschränkte systolische Funktion des Systemventrikels auf (9, 39). Im Gegensatz dazu zeichnet sich eine diastolische Funktionsstörung des Ventrikels bei der Mehrheit der Patienten bereits in einem kurz- und mittelfristigen Zeitintervall nach Fontan-

Anlage ab (40). Weiterhin lässt sich eine Progression der diastolischen Dysfunktion mit zunehmender Zeit nach Fontan-Komplettierung beobachten (39).

1.3 Ventrikelmorphologie als prognostischer Faktor

Neben anderen Faktoren, die sich ungünstig auf die Entwicklung von Komplikationen bei Fontan-Patienten auswirken können (26, 41), wurde insbesondere die Morphologie des Systemventrikels als Prognosefaktor für den Verlauf, das so genannte „Outcome“, nach Fontan-Komplettierung in diversen Studien untersucht. Bislang schnitt dabei ein morphologisch rechter Ventrikel in Systemposition in Bezug auf körperliche Belastungsfähigkeit (42), Entwicklung diverser Komplikationen (12, 13, 43) und das Vorhandensein einer diastolischen sowie systolischen Ventrikeldysfunktion (40, 44) schlechter ab als ein morphologisch linker Ventrikel.

1.3.1 Anforderungen an den rechten Ventrikel in Systemposition

Insbesondere die für den RV unphysiologisch erhöhte Nachlast des Systemkreislaufs zählt zu den speziellen Belastungen, denen der RV in der Fontan-Zirkulation ausgesetzt ist. Da der RV von seiner Natur her nicht für die hohen Druckbelastungen der systemischen Nachlast ausgelegt ist, wird ihm nachgesagt sich in der Fontan-Zirkulation schlechter an diese adaptieren zu können als ein morphologischer LV (45, 46). Außerdem trägt die Rekonstruktion der Aorta, wie es im Rahmen der Norwood-Prozedur in der Regel nötig ist, zu einer erhöhten aortalen Steifigkeit und damit zu einer zusätzlich gesteigerten Nachlast bei (1, 47-50).

Die Unzulänglichkeit des RV, die systemische Zirkulation dauerhaft aufrecht zu halten, wurde bereits vor mehr als 25 Jahren in Studien, anhand des gehäuften Vorkommens von rechtsventrikulärem Versagen bei kongenital bzw. chirurgisch korrigierten Herzfehlern mit Transposition der großen Arterien aufgezeigt (51, 52). Auch heutzutage gilt ein systemischer RV in der Fontan-Zirkulation als Risikofaktor für Herzversagen, vergesellschaftet mit einer hohen Mortalitäts-Rate (13, 53). In einer aktuellen Populationsstudie aus Australien und Neuseeland traten bei Patienten mit HLHS 10 Jahre nach Fontan-Anlage signifikant häufiger schwerwiegende Komplikationen wie Tod, Herztransplantation, massive Verschlechterungen des funktionellen Status u. ä. auf, als bei Fontan-Patienten mit einem systemischem LV (54). Zusätzlich zu den im längerfristigen Verlauf auftretenden Komplikationen, wurde die Ventrikelmorphologie

auch als Risikofaktor für das frühe Überleben (< 6 Monate) nach Fontan-Anlage identifiziert (43). Patienten mit morphologisch rechtem Ventrikel wiesen dabei eine signifikant höhere frühe Sterblichkeit auf.

Demgegenüber stehen neuere Publikationen, die bei Fontan-Patienten mit einem RV zwar ein vermehrtes Risiko für frühe postoperative Morbidität nach TCPC - einhergehend mit verlängerten Krankenhausaufenthalten - zeigten, jedoch keinen Zusammenhang mit einem erhöhten frühen oder mittelfristigen Mortalitätsrisiko, einem schlechteren funktionellen Status oder dem Auftreten schwererer Komplikationen im Vergleich zu Patienten mit LV herstellen konnten (10, 12, 26, 34). Zudem wurde erst kürzlich über eine relativ gut erhaltene und sogar vergleichbare maximale körperliche Belastungsfähigkeit von Patienten mit einem RV und LV, in einer Fontan-Subgruppe ohne kardiale Arrhythmien, mehr als 10 Jahre nach Fontan-Anlage berichtet (35).

1.3.1.1 Diastolische Funktion des rechten Ventrikels

Unkoordinierte Relaxationsvorgänge des Systemventrikels während der Diastole sind ein geläufiges Phänomen bei Fontan-Patienten und lassen sich bereits früh nach Schaffung der Fontan-Zirkulation nachweisen (55, 56). Aber auch lange nach TCPC lassen sich diastolische Dysfunktionen beobachten (39, 56). Eine beeinträchtigte Ventrikelrelaxation konnte bereits als Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives Outcome von Fontan-Patienten nach TCPC identifiziert werden (57) und es wird angenommen, dass sich eine fortbestehende bzw. zunehmende Verschlechterung der diastolischen Ventrikelfunktion auch negativ auf den Langzeitverlauf von Patienten in der Fontan-Zirkulation auswirkt (56, 58). Bei Patienten mit einem dominanten RV wurde dabei häufiger eine diastolische Funktionsstörung beobachtet (44, 59).

1.3.1.2 Systolische Funktion des rechten Ventrikels

Es ist bekannt, dass sich eine eingeschränkte systolische Ventrikelfunktion ungünstig auf die Morbidität und Mortalität von Fontan-Patienten im Kurz- und Langzeitverlauf nach TCPC auswirkt (10). Zur Einschätzung der systolischen Funktion des Systemventrikels dient als geläufiger Parameter die Ejektionsfraktion (EF), die sich nicht-invasiv mittels Echokardiographie oder invasiv mittels Herzkatheteruntersuchung bestimmen lässt. Da Patienten mit einem dominanten RV in zahlreichen Studien eine geringere EF als Patienten mit einem LV aufwiesen, wurde bislang häufig auf eine

schlechtere systolische Funktion eines morphologisch rechten Systemventrikels in der Fontan-Zirkulation geschlossen (39, 40, 60). Demgegenüber stehen die Ergebnisse aktueller echokardiographischer Studien, die früh nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation eine vergleichbare globale systolische Ventrikelfunktion von Patienten mit RV und LV zeigten (59, 61).

Da die klassischerweise mittels Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung bestimmten Parameter zur Einschätzung der diastolischen und systolischen Ventrikelfunktion abhängig von den aktuellen kardialen Lastbedingungen sind, lassen sie, insbesondere in Bezug auf die systolische Funktion des Ventrikels, keine validen Aussagen zu.

Im Gegensatz dazu, ermöglicht die Untersuchung mit einem Conductance-Katheter die Bestimmung und Analyse lastunabhängiger Ventrikelfunktionsparameter, wodurch die hämodynamische Situation von Fontan-Patienten besser eingeschätzt werden kann.

1.4. Ventrikelfunktionsanalyse mithilfe des Conductance-Katheters

1.4.1 Grundlagen der Ventrikelfunktionsanalyse

Die Ventrikelfunktion lässt sich anhand der ventrikulären Druck-Volumen Beziehungen während einer Herzaktion beschreiben. Graphisch lässt sich eine solche Herzaktion darstellen, indem das intraventrikuläre Volumen sowie der Druck über einen kompletten Herzzyklus hinweg simultan gemessen und in ein Druck-Volumen Diagramm eingetragen werden.

Die Erstbeschreibung der Analyse der Ventrikelfunktion mit Hilfe von sogenannten Druck-Volumen Schleifen findet sich in den Arbeiten von Frank und Starling von vor mehr als 100 Jahren (62, 63). Die Autoren beschrieben erstmals die heute als „Frank-Starling-Mechanismus“ bezeichnete Fähigkeit des Herzens, seine Leistung an sich kurzfristig ändernde Lastbedingungen zu adaptieren. Aus diesen Erkenntnissen wurde offensichtlich, dass eine direkte Beziehung zwischen der vom Ventrikel erzeugten mechanischen Energie und der Vordehnung des Herzmuskels besteht.

1.4.2 Aufzeichnung von Druck-Volumen Schleifen mittels Conductance-Katheter

Der Conductance-Katheter ist ein kombinierter Druck-Volumen Katheter, der in Echtzeit den intraventrikulären Druck und zeitgleich das Ventrikelvolumen aufzeichnen kann. Dabei wird die Tatsache genutzt, dass Blut eine elektrische Leitfähigkeit (Conductance) besitzt. Die Bestimmung des Ventrikelvolumens gelingt indirekt via Messungen der elektrischen Impedanz des intraventrikulär vorhandenen Blutes (64). Zusammen mit der kontinuierlichen Messung des intraventrikulären Druckes können so Druck-Volumen Schleifen aufgezeichnet werden. Im Rahmen der Conductance-Untersuchung kann, durch progressive Okklusion der Vena cava inferior, eine graduelle Reduktion des enddiastolischen Füllungsvolumens erzielt werden (65). Ausgehend von den so erzeugten variierenden Vorlast-Bedingungen lassen sich mit dem Conductance-Katheter eine Serie von Druck-Volumen Schleifen aufzeichnen, auf deren Basis sich systolische sowie diastolische Ventrikelfunktionsparameter ableiten lassen. Die so ermittelten Parameter liefern Informationen über die intrinsische Ventrikelfunktion, unabhängig von der Vorlast. Daher werden diese Parameter als lastunabhängige Parameter der Ventrikelfunktion bezeichnet. Die Zuverlässigkeit der Conductance-Methode zur Quantifizierung der Funktion der linken und rechten Herzkammer wurde in mehreren Studien bestätigt (66, 67).

1.4.3 Lastunabhängige Ventrikelfunktionsparameter

1.4.3.1 Systolische Funktionsparameter

Zur Umschreibung der intrinsischen Stärke eines Ventrikels und Herzmuskels dient der Begriff der Kontraktilität (68). Die intrinsische Stärke entspricht dabei den Eigenschaften des kardialen Kontraktionsprozesses, die charakteristisch für einen Ventrikel bzw. Herzmuskel sind, unabhängig von externen Bedingungen wie der Vorlast und der Nachlast (69). Als Maß für die Kontraktilität bzw. intrinsischen Stärke dienen in der vorliegenden Arbeit die endsystolische Elastanz (Ees) und die vorlastabhängige Schlagarbeit (preload recruitable stroke work, PRSW). Die Ees beschreibt das Verhältnis, von intraventrikulärem Druck zu dem simultan gemessenen Ventrikelvolumen, an dem Punkt des Herzzyklus, an dem die kontraktilen Kräfte des Ventrikels am größten sind - nämlich kurz vor Ende der Austreibungsphase (70, 71). Die PRSW entspricht der äußeren mechanischen Arbeit, die ein Ventrikel, ausgehend von einer bestimmten Vorlast generieren kann (72). Es konnte gezeigt werden, dass beide Parameter

Veränderungen der kontraktile Funktion im Sinne ventrikulärer Dysfunktion zuverlässig aufzeigen (73).

1.4.3.2 Diastolische Funktionsparameter

Auch zur Bestimmung der diastolischen Ventrikelfunktion wird die Beziehung zwischen intraventrikulärem Druck und dazugehörigem Volumen benutzt (68). Die Ventrikelsteifigkeit (enddiastolische Elastanz, Eed) lässt sich aus dem Druck-Volumen Verhältnis am Ende der Diastole (end diastolic pressure volume relationship, EDPVR) ableiten. Bestimmt wird das EDPVR von den passiven, elastischen Eigenschaften des Ventrikels bzw. Ventrikelmyokards. Veränderung des EDPVR können auf diverse pathologische Prozesse hinweisen, wie z.B. eine Ventrikelhypertrophie, Myokardischämie, Umbau (Remodeling)- Prozesse und viele weitere (68, 74).

1.4.4 Parameter der Nachlast und ventrikulo-arteriellen Kopplung

Vergleichbar zu der ventrikulären Elastanz kann außerdem das arterielle System durch Druck-Volumen Beziehungen beschrieben werden. Das Verhältnis von endsystolisch aufgebautem Ventrikeldruck zu ausgeworfenem Schlagvolumen, bekannt als effektive arterielle Elastanz (Ea), gilt als valider Parameter zur Einschätzung der Nachlast, die auf den Ventrikel einwirkt (75). Das Vermögen des Körpers, das kardiale Auswurfvolumen zu steigern, den systemischen Blutdruck zu regulieren und sich adäquat an erhöhte Herzfrequenzen oder venöse Füllungszustände anzupassen, ist nicht nur abhängig von der kardialen Leistungsfähigkeit, sondern gleichermaßen von den Eigenschaften des Gefäßsystems, in welches das Blut ausgeworfen wird (76). Die Interaktion von Herz und systemischem Gefäßbett ist dabei eine wichtige Determinante der kardiovaskulären Leistung und wird durch den Begriff der „ventrikulo-arteriellen Kopplung“ beschrieben.

1.5 Zielsetzung

Die Überlebensrate von Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herzen in der Fontan-Zirkulation ist mittlerweile sehr gut. Auch wenn die Mortalität in den letzten Jahren stetig gesunken ist, so besteht weiterhin ein hohes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen. Progressive Verschlechterungen des funktionellen Status und der körperlichen Belastungsfähigkeit sind u.a. geläufige Probleme von Fontan-Patienten und tragen mitunter wesentlich zu Einschränkungen der Lebensqualität bei.

Der Erhalt der Funktion eines systemischen rechten oder linken Ventrikels nimmt eine übergeordnete Stellung hinsichtlich der Reduktion von Morbidität und Mortalität der Patienten in der univentrikulären Zirkulation ein. Ein systemischer RV soll dabei in der Fontan-Zirkulation früher versagen, da er ursprünglich nicht für den hohen Druck einer systemischen Nachlast angelegt ist (77). Zusätzlich scheinen die komplexen Rekonstruktionen der Aorta im Rahmen der Norwood-Operation eine gesteigerte aortale Steifigkeit - als wichtige Determinante der systemischen Nachlast - zu verursachen (1, 49, 50). Es ist somit wahrscheinlich, dass der RV, aber auch morphologisch linke Ventrikel mit DKS-Anastomose in der Fontan-Zirkulation einer höheren Nachlast ausgesetzt sind, als Patienten mit LV ohne Rekonstruktion der Aorta. Die gesteigerte Nachlast hat dabei potentiell negative Effekte auf die systolische und diastolische Ventrikelfunktion sowie die Interaktion von Ventrikel und Gefäßsystem.

Die vorliegende, prospektive Arbeit untersucht daher die Ventrikelfunktion und ventrikulo-arterielle Kopplung von HLHS-Patienten und Fontan-Patienten mit einem systemischen LV, mit und ohne Rekonstruktionen der Aorta, mittels Conductance-Katheter.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen Februar 2010 und August 2015 wurden 80 Patienten mit einem funktionell UVH nach kompletierter TCPC in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des UKSH Kiel prospektiv mittels Conductance-Katheter untersucht.

Die Conductance-Untersuchung erfolgte im Rahmen einer Routine-Herzkatheteruntersuchung, die im Kinderherzzentrum Kiel standardmäßig alle 5 Jahre nach Fontan-Komplettierung durchgeführt wird.

Innerhalb der Patientengruppe wiesen 55 Patienten einen systemischen RV und 25 Patienten einen systemischen LV auf.

Die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten wurden sowohl über die klinische Indikation der Herzkatheteruntersuchung aufgeklärt, als auch über die für Studienzwecke durchgeführte zusätzliche Untersuchung mit dem Conductance-Katheter unter Einsatz von Dobutamin und die entsprechende Einwilligung wurde eingeholt.

Die Zustimmung der Ethikkommission zur Durchführung der Studie lag bereits vor Beginn der Patientenrekrutierung vor (Ethikantrag A103/04).

2.1.1 Beschreibung der Kohorte anhand anamnestischer und klinischer Daten

Klinische Patientendaten wurden anhand von archivierten Arztbriefen sowie der klinikinternen Forschungsdatenbank von HLHS-Patienten zusammengetragen. Dabei wurden Daten zu kardialer Anatomie, Alter, Geschlecht, aktuellen Körpermaßen, Körperoberfläche (KOF), Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Operationsschritte bis hin zur TCPC, Art der TCPC, Existenz einer offenen Fenestration, Anzahl an Herzoperationen insgesamt, Einteilung in eine der New York Heart Association (NYHA)-Klassen, Sauerstoffsättigung in Ruhe, allgemeinen Komplikationen, aktueller Medikation und Nachbeobachtungszeit seit Fontan-Komplettierung erhoben. Außerdem wurden die aktuellen Echokardiographiebefunde der Patienten hinsichtlich Ventrikelfunktion und Klappeninsuffizienzen analysiert.

2.1.1.1 Kardiale Anatomie

Im Kinderherzzentrum Kiel ist das HLHS die häufigste Diagnose unter den funktionell UVH. Daher findet sich in der vorliegenden Patientengruppe ein größerer Anteil von Patienten mit morphologisch rechtem Ventrikel als Systemventrikel.

Bei den 55 Patienten mit einem RV lag ein Hypoplastisches Linksherzsyndrom zugrunde. Unter den 25 Patienten mit systemischem LV wiesen 13 Patienten eine Trikuspidalklappenatresie, 7 Patienten einen Double inlet left ventricle und die restlichen 5 Patienten komplexere angeborene Herzfehler, wie z.B. eine kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien auf.

2.1.1.2 Vorausgegangene Herzoperationen bis zur Conductance-Untersuchung

Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war das Vorliegen einer komplettierten Fontan-Zirkulation. Zwangsläufig hatten daher alle Patienten mindestens zwei Herzoperationen bis zum Zeitpunkt der Conductance-Untersuchung erhalten.

Bei allen Patienten mit einem dominanten RV wurde als erster Schritt auf dem Weg zur TCPC eine modifizierte Norwood-Operation durchgeführt, bestehend aus der Anlage eines modifizierten BT-Shunts sowie der Schaffung einer Neo-Aorta.

Aus der Gruppe mit systemischem LV erhielten 8 Patienten als ersten Operationsschritt eine DKS-Anastomose. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit als „Norwood-ähnliche Operation“ gewertet, da bei dieser Prozedur ebenfalls körperfremdes Patch-Material in den Aortenbogen und ggf. in die distale Aorta zwecks Erweiterung ebendieser Strukturen eingebracht und somit – vergleichbar zu dem ersten Operationsschritt bei Patienten mit singulärem RV - eine Art „Neo-Aorta“ geschaffen wird. Die Begriffe Norwood- bzw. Norwood-ähnliche Operation werden in der vorliegenden Arbeit für diese Patientengruppe synonym gebraucht.

Die Anlage der oberen cavopulmonalen Anastomose, erfolgte regelhaft als zweite Operationsstufe, respektive erste Operationsstufe bei solchen Patienten mit dominantem LV ohne vorausgegangene Norwood-Operation.

Die TCPC, als letzter Schritt der definitiven Palliation wurde in der modifizierten Form eines intraatrialen lateralen Tunnels mit Fenestrierung zum systemischen Vorhof hin durchgeführt. Unter allen Patienten erhielten 4 Patienten mit systemischem LV eine abweichende Form der TCPC, so z.B. mit extrakardialen Tunnel.

Zusätzlich zu den regulären kardialen Operationen mit dem Ziel der Fontan-Komplettierung, hatten einige Patienten weitere Eingriffe am Herzen oder an den großen Arterien. Dazu gehörten unter anderem: Trikuspidalklappenrekonstruktionen, Shuntrevisionen, Resektionen bzw. Erweiterungsplastiken von Aortenisthmusstenosen und ein- oder beidseitige Patcherweiterungen der Pulmonalarterien.

Diese zusätzlichen Prozeduren erfolgten entweder während einem der Schritte auf dem Weg zur TCPC oder als separater Eingriff.

2.1.1.3 Funktioneller Status

Bei Aufnahme in die Klinik zur Herzkatheter- und Conductance-Untersuchung wurde eine Eigen- bzw. Fremdanamnese mit den Patienten bzw. deren Eltern oder Erziehungsberechtigten durchgeführt.

Dabei wurden subjektive Einschätzungen hinsichtlich aktueller Limitationen der körperlichen Belastbarkeit im Alltag sowie der Belastbarkeit im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen erfragt. Anhand dieser Anamnese, die aus den jeweiligen Arztbriefen des entsprechenden stationären Aufenthaltes entnommen wurde, konnte so der funktionelle Status der Patienten zum Zeitpunkt der Conductance-Untersuchung bewertet und in die NYHA-Stadien I - IV eingeteilt werden. Dabei erhielten Patienten, bei denen anamnestisch im Alltag keinerlei körperliche Einschränkungen vorlagen und deren körperliche Belastbarkeit als äquivalent zu derjenigen gesunder Gleichaltriger eingeschätzt wurde, die NYHA-Klasse I. Patienten wurden der NYHA-Klasse II zugeordnet, wenn sich Hinweise auf Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit bei vermehrter Anstrengung fanden, so z.B.: Tachypnoe, Auftreten bzw. Zunahme einer Zyanose und/oder vermehrte Schwitzneigung bei starker Belastung oder Schreien sowie im Vergleich zu Gleichaltrigen schnellere Erschöpfbarkeit beim Rennen oder im Sportunterricht und/oder geringere Ausdauer beim Spielen. Eine Zuordnung zu der NYHA-Klasse III oder IV beinhaltete deutlich stärkere Limitationen der körperlichen Belastbarkeit im Alltag (Auftreten von den oben genannten Symptomen bei leichter Belastung bzw. unter Ruhebedingungen).

2.1.1.4 Sauerstoffsättigung in Ruhe und Status der Fenestrierung

Die arterielle Sauerstoff (O₂)- Sättigung wurde jeweils unter Ruhebedingungen pulsoxymetrisch am Finger oder Ohrläppchen vor Beginn der Conductance-Untersuchung bestimmt. Der Status der Fenestrierung (offen versus verschlossen) wurde im Rahmen der Herzkatheter-Untersuchung überprüft.

2.1.1.5 Dauermedikation zum Untersuchungszeitpunkt

Patienten in der Fontan-Zirkulation weisen ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen auf (78). Im Kinderherzzentrum Kiel erhalten daher alle Patienten in Fontan-Zirkulation prophylaktisch eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit einem Acetylsalicylsäure-Präparat (ASS). Phenprocoumon (Marcumar) wird bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder stattgehabten Thromboembolien zur oralen Antikoagulation (OAK) eingesetzt. Eine antikongestive Medikation (Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Blocker) kommt bei Fontan-Patienten nicht routinemäßig zum Einsatz. In der vorliegenden Patientengruppe erhielten nur Patienten mit Herzinsuffizienz-Zeichen bzw. einer reduzierten Ventrikelfunktion eine solche medikamentöse Therapie.

2.1.1.6 Echokardiographische Einschätzung

Einen Tag vor der Conductance-Untersuchung wurde bei allen Patienten eine transthorakale und zusätzlich im Rahmen der Herzkatheter-Untersuchung eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt (Gerät GE Vivid 7). Die Ventrikelfunktion wurde subjektiv eingeschätzt und in vier verschiedene Grade eingeteilt (1= gute Funktion, 2= leicht eingeschränkte Funktion, 3= moderat eingeschränkte Funktion, 4= stark eingeschränkte Funktion). Außerdem wurde die Aorten- bzw. „Neo-Aorten“-Klappe und die AV-Klappe auf eventuelle Insuffizienzen hin untersucht und ebenfalls subjektiv vier Schweregraden zugeordnet (0= keine Insuffizienz, 1= milde Insuffizienz, 2= moderate Insuffizienz, 3= schwere Insuffizienz).

2.2 Analyse der Ventrikelfunktion mit der Conductance-Technik

2.2.1 Grundlage: Das Druck-Volumen Diagramm

Durch Integration aller im Ventrikel gleichzeitig gemessenen Druck- und Volumenänderungen über den zeitlichen Verlauf einer Herzaktion in ein Diagramm, erhält man eine Druck-Volumen Schleife, welche die hämodynamischen Ereignisse eines Herzzyklus graphisch darstellt (s. Abb. 5). Unter stabilen (sogenannten „steady-state“) Bedingungen und konstanter Herzfrequenz kann diese Schleife für ein Individuum bei jeder erneuten Kontraktion reproduziert werden (68).

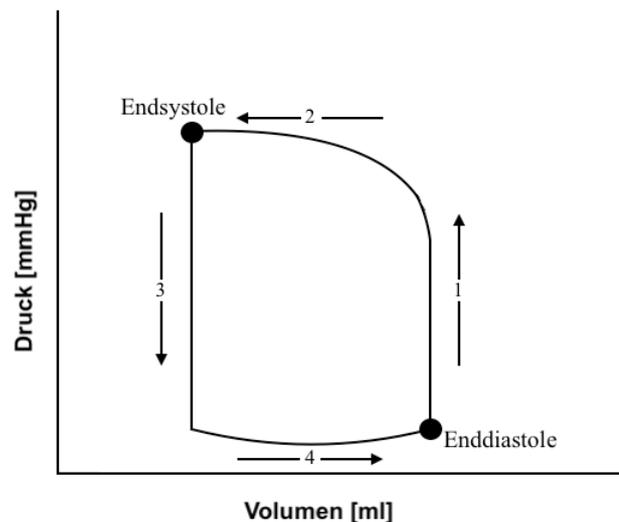


Abb. 5: Schematische Darstellung der vier Phasen des Herzzyklus in einem Arbeitsdiagramm.

1= isovolumetrische Anspannungsphase, 2= Austreibungsphase, 3= isovolumetrische Entspannungsphase, 4= Füllungsphase. Zum Zeitpunkt der Endsystole hat der Ventrikel seine maximalen kontraktile Kräfte entfaltet. Das Füllungsvolumen zum Zeitpunkt der Enddiastole entspricht der Vorlast des Ventrikels.

Ausgehend von dem Beginn einer Kontraktion, durchläuft der Ventrikel während einer Herzaktion unterschiedliche Phasen: (1) Die isovolumetrische Anspannungsphase, an deren Endpunkt der intraventrikulär erzeugte Druck den Aortendruck überschreitet und die Aortenklappe sich öffnet. Die Faserspannung des Ventrikels im Moment der Klappenöffnung entspricht dabei der Nachlast. (2) In der sich anschließenden Austreibungsphase wirft der Ventrikel ein bestimmtes Blutvolumen – das Schlagvolumen – in das arterielle System aus. Bis zum Ende dieser Phase steigt der

intraventrikuläre Druck weiterhin an, bis der Ventrikel seine maximalen kontraktilen Kräfte entfaltet hat. Ist dieser „endsystolische Punkt“ erreicht, sinkt der intraventrikuläre Druck ab bis er den aortalen Druck unterschreitet. Nach Schluss der Aortenklappe beginnt die Diastole, die aus der isovolumetrischen Entspannungsphase (3) und der Füllungsphase (4) besteht. Die letzte Phase lässt sich wiederum unterteilen in eine frühe Füllung, die den Großteil ausmacht und sehr schnell erfolgt sowie die endgültige Ventrikelfüllung, die durch die Vorhofkontraktion entsteht. Das enddiastolische Füllungsvolumen bewirkt einen bestimmten enddiastolischen Füllungsdruck, welcher der Vorlast des Ventrikels entspricht. Von dieser ausgehend beginnt eine erneute Kontraktion.

2.2.2 Ventrikelfunktionsanalyse anhand von Druck-Volumen Diagrammen

Um aus einem Druck-Volumen Diagramm lastunabhängige Parameter der Ventrikelfunktion ableiten zu können, werden in der Conductance-Untersuchung, unter Ausnutzung des Frank-Starling Prinzips, interventionell die Vorlastbedingungen des Herzens variiert. Durch eine graduelle Senkung des enddiastolischen Füllungsvolumens erhält man eine Serie unterschiedlicher Druck-Volumen Schleifen, deren korrekte Interpretation die Charakterisierung ventrikulärer und myokardialer Eigenschaften unter Ruhe-, wie auch unter induzierten Stressbedingungen erlaubt.

2.2.2.1 Beschreibung der systolischen Funktionsparameter

Zur Einschätzung der kontraktilen Eigenschaften des Ventrikels wurden zwei systolische Funktionsparameter analysiert: die endsystolische Elastanz (Ees) und die vorlastabhängige Schlagarbeit (PRSW).

- **Ees:** Bei gleichbleibenden Bedingungen bezüglich Nachlast und kontraktilen Status eines Ventrikels führt die graduelle Reduktion der enddiastolischen Ventrikelfüllung zu einer Verschiebung der Druck-Volumen Schleifen nach links im Druck-Volumen Diagramm (s. Abb. 6). Durch Verbindung der endsystolischen Druck-Volumen Punkte aller Druck-Volumen Schleifen, entsteht eine lineare Druck-Volumen Beziehung (end systolic pressure volume relationship, ESPVR). Diese Beziehung bildet die kontraktilen Eigenschaften des Ventrikels in einem Zustand der maximalen Muskelaktivierung bei einem gegebenen kontraktilen Status ab (68). Die ESPVR wird durch eine Steigung charakterisiert, welche der

Elastanz des Ventrikels zum Zeitpunkt der Endsystole (E_{es}) entspricht. Die E_{es} reflektiert, wie viel Druck der Ventrikel maximal pro Milliliter Blutvolumen erzeugen kann. Die E_{es} eines Ventrikels gilt dabei als lastunabhängig, d.h. sie bleibt bei unterschiedlichen Vorlast- sowie Nachlastbedingungen konstant (70). Weiterhin spiegeln sich in der E_{es} Veränderungen des kontraktiven Status wider. So kann nach Kontraktilitätssteigernden Interventionen, wie z.B. nach der Gabe positiv inotroper Substanzen, eine Steigerung der E_{es} beobachtet werden (70). Auch in der vorliegenden Arbeit hat man sich die Eigenschaft der Ansprechbarkeit auf Inotropieänderungen zur Überprüfung der kontraktiven Reserve des Ventrikels zu Nutze gemacht (s. Abb. 6).

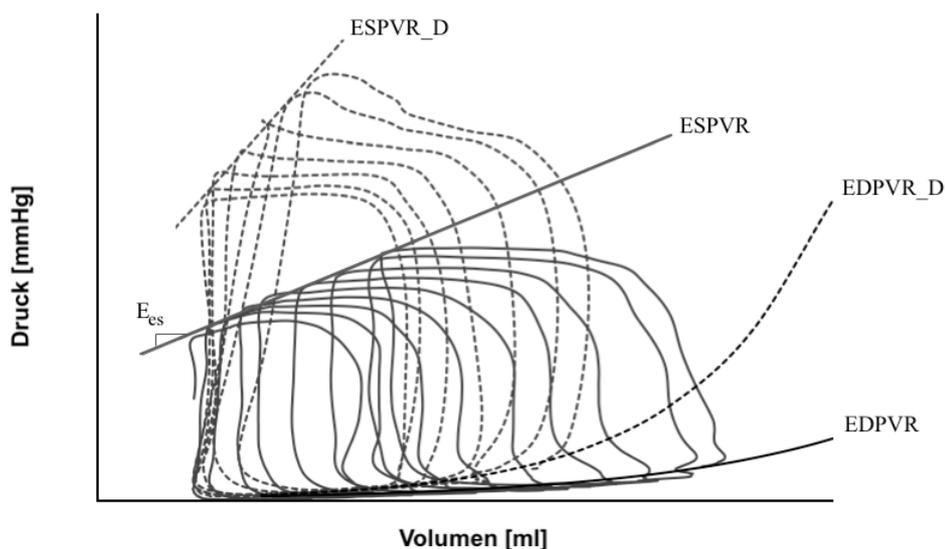


Abb. 6: Druck-Volumen Schleifen eines HLHS-Patienten in der Fontan-Zirkulation, aufgezeichnet während gradueller Reduktion der Vorlast - unter Ruhebedingungen (durchgezogene Schleifen) und 10 Minuten nach Dobutamin-Infusion (gestrichelte Schleifen). EDPVR= enddiastolische Druck-Volumen Beziehung, ESPVR= endsystolische Druck-Volumen Beziehung, _D= jeweils nach Dobutamin-Infusion. E_{es} = Schematische Darstellung der Steigung der ESPVR, entsprechend der endsystolischen Elastanz als Parameter der intrinsischen systolischen Ventrikelfunktion.

- **PRSW:** Die Beziehung von erzeugter Schlagarbeit zu dem enddiastolischen Volumen, von dem aus der Ventrikel diese mechanische Arbeit generiert, wird durch die PRSW beschrieben (72). Im Gegensatz zur Ees, integriert die PRSW Druck-Volumen Daten eines gesamten Herzzyklus. Auch sie zeigt eine lineare Beziehung, lässt sich durch ihre Steigung quantifizieren und ist – in physiologischen Bereichen arterieller Druckschwankungen – unabhängig von Veränderungen der Nachlast (72). Die PRSW ist zudem unabhängig von der Herzgröße und daher für Vergleiche zwischen Herzen verschiedener Größen gut geeignet (68).

2.2.2.2 Beschreibung des diastolischen Funktionsparameters

Um die elastischen Eigenschaften des Ventrikels zu beschreiben, wurde die Ventrikelsteifigkeit bzw. enddiastolische Elastanz (E_{ed}) bestimmt.

- **Eed:** Durch Verbindung der enddiastolischen Druck-Volumen Punkte aller Schleifen, die während der Vorlastreduktion aufgezeichnet werden, erhält man die enddiastolische Druck-Volumen Beziehung (end diastolic pressure volume relationship, EDPVR) eines Ventrikels (s. Abb. 6). Anders als bei den zuvor genannten systolischen Funktionsparametern, zeigt das Verhältnis von enddiastolischem Druck zu enddiastolischem Volumen keine lineare, sondern eine annähernd exponentielle Beziehung (79). Um enddiastolische Druck-Volumen Verhältnisse interindividuell zu vergleichen, kann im physiologischen Arbeitsbereich des Ventrikels die EDPVR mit einer linearen Gleichung beschrieben werden, deren Steigung der E_{ed} entspricht (68).

2.2.2.3 Beschreibung der Parameter: Arterielle Elastanz und ventrikulo-arterielle Kopplung

Die elastischen Eigenschaften der Aorta wurden mit Hilfe der arteriellen Elastanz (E_a), die Wechselbeziehung zwischen arteriellem Gefäßsystem und Ventrikel durch die ventrikulo-arterielle Kopplung (E_a/E_{es}) beschrieben.

- **Ea:** Das arterielle System kann, wie der Ventrikel selbst auch, durch eine Druck-Volumen Beziehung und somit durch eine bestimmte Elastanz charakterisiert werden (80, 81). Durch die E_a wird angegeben, wie viel Druck der Ventrikel aufbringen muss, um ein bestimmtes Blutvolumen in das arterielle System

auszuwerfen. Die E_a ist somit ein Parameter der Nachlast (75, 81). Berechnen lässt sich die E_a aus dem Quotienten von endsystolischem Druck (ESP) und Schlagvolumen (SV): $E_a = \text{ESP}/\text{SV}$. Im Druck-Volumen Diagramm wird die E_a durch eine Gerade zwischen dem endsystolischen Druck- und enddiastolischen Volumenpunkt dargestellt (s. Abb. 7). Die Steigung der Geraden ist abhängig von der Höhe des ESP und von der Menge des ausgeworfenen Blutes – dem SV. Eine höhere Steigung spiegelt, bei gleichbleibenden Vorlastbedingungen und unverändertem kontraktilen Status, eine gesteigerte Nachlast wider, gegen die der Ventrikel - auf Kosten des Auswurfvolumens – einen höheren Druck aufbauen muss.

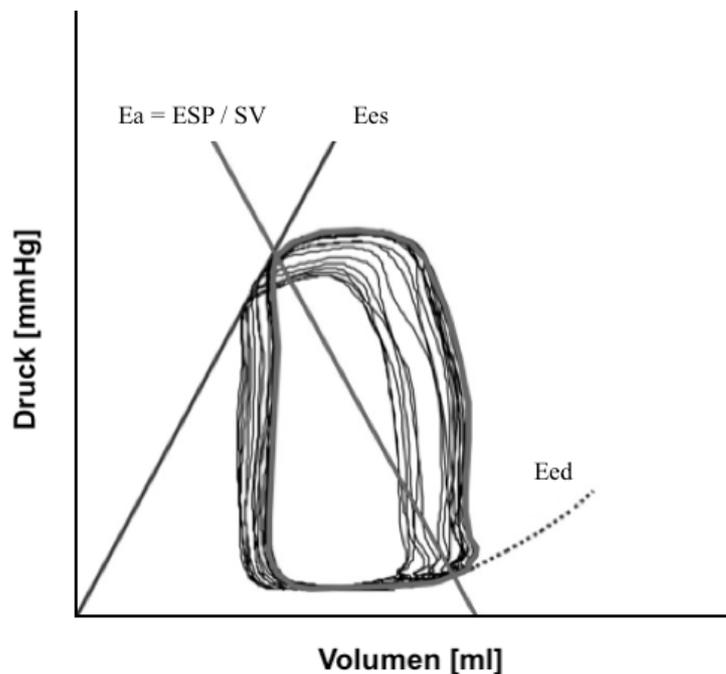


Abb. 7: Druck-Volumen Schleifen eines Patienten in der Fontan-Zirkulation, aufgezeichnet während gradueller Reduktion der Vorlast. Neben der endsystolischen (E_{es}) und enddiastolischen Elastanz (E_{ed}) des Ventrikels, ist die Elastanz des arteriellen Systems (E_a) als Parameter der Nachlast graphisch dargestellt. Die E_a ist definiert als Beziehung von endsystolischem Druck (ESP) zu ausgeworfenem Schlagvolumen (SV). Abb. übernommen und adaptiert aus: (1).

- **E_a/E_{es} :** Die ventrikuloarterielle Kopplung dient als zuverlässiger Parameter der mechanischen Effizienz des kardiovaskulären Systems und bildet die Interaktion zwischen Herzleistung und vaskulären Eigenschaften ab (80, 82, 83).

Sie wird definiert durch das Verhältnis von E_a und E_{es} : **ventrikuloarterielle Kopplung = E_a / E_{es}** . Effizienz und Energieausschöpfung sind optimal, wenn der Ventrikel ein, in Rate und Menge, den Gegebenheiten des vaskulären Systems entsprechendes, Blutvolumen auswirft (84, 85). Dabei scheint bei Werten zwischen 0,6-1,2 eine optimale ventrikuläre Effizienz (=Schlagarbeit/myokardialer Sauerstoffverbrauch) erreicht zu werden (86). Durch einen inadäquaten Anstieg oder Abfall der Kontraktilität bzw. des arteriellen Tonus kann es zur Entkopplung dieses dynamisch abgestimmten Systems und somit zu einer Ineffizienz der kardialen Leistung kommen.

2.2.3 Aufbau und Prinzip eines Conductance-Katheters

Der Conductance-Katheter ist ein Katheter mit Pigtail, zur kombinierten intraventrikulären Druck- und Volumenmessung (s. Abb. 8 und 9). Er enthält einen Drucksensor zur kontinuierlichen Druckmessung. Zusätzlich ist er mit 12 Elektroden ausgestattet, die in gleichen Abständen zueinander an der Spitze des Katheters verteilt sind. Mithilfe dieser Elektroden kann die elektrische Impedanz gemessen werden, aus der das intraventrikuläre Volumen abgeleitet werden kann (64).

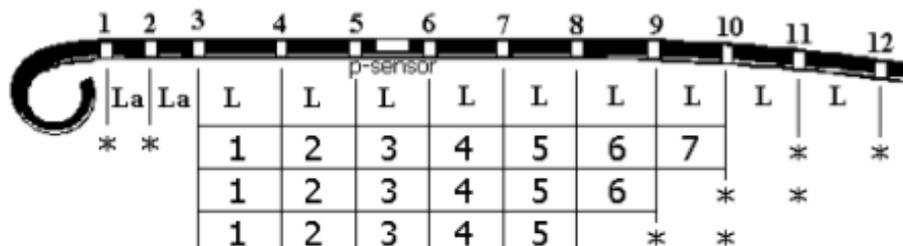


Abb. 8: Schematische Darstellung eines Conductance-Katheters. Weiße Kästchen 1-12= Elektroden; *1,2= distale Strom generierende Elektroden; *9-12= proximale Strom generierende Elektroden; La= Abstand zwischen den Strom generierenden Elektroden (=3mm); P-Sensor= Drucksensor; L= Zwischenelektrodenabstand (6-12 mm); 1-7= Segmente 1-7 (Dieses Schema wurde freundlicherweise von der Firma CD Leycom zur Verfügung gestellt).



Abb. 9: Foto eines Conductance-Katheters.

Abhängig von der Herzgröße können Katheter mit einem Außendurchmesser von 4 oder 7 French (F) eingesetzt werden. Weiterhin sollte der Zwischenelektrodenabstand so gewählt werden, dass der mit Elektroden besetzte, messende Anteil des Katheters in seiner Länge der Längsachse des Ventrikels entspricht (diese kann zuvor z.B. mittels Echokardiographie gemessen werden).

Der Conductance-Katheter wird vertikal innerhalb des Ventrikels platziert, so dass das distale Elektrodenpaar in der Herzspitze liegt. Für effektive Messungen, müssen mindestens 3 Segmente innerhalb des Ventrikels liegen, da sich im Segment 3 der Drucksensor befindet. Die maximal mögliche Anzahl an Segmenten innerhalb eines Ventrikels beträgt 7 Segmente. Die proximalen, Strom generierenden Elektroden werden knapp oberhalb der Aortenklappe positioniert. Mittels der Dualfeld-Technik wird zwischen den beiden äußeren Elektrodenpaaren ein konstantes elektrisches Wechselfeld mit bekannter Stromstärke angelegt (Frequenz von 20 kHz (67)), welches sich innerhalb des leitenden Blutvolumens ausbreitet (s. Abb. 10). Jeweils zwei benachbarte Elektroden der innenliegenden Elektroden messen dabei die in den einzelnen Segmenten auftretende Spannung (64). Aus der angelegten Stromstärke und gemessenen Spannung ergibt sich der innerhalb eines Segmentes herrschende Widerstand (s. Ohm'sches Gesetz: $R = \frac{U}{I}$, R = elektrischer Widerstand in Ω , U = elektrische Spannung in V, I = Stromstärke in A).

Der Widerstand verhält sich dabei umgekehrt proportional zu der Leitfähigkeit des Blutes.

Durch Summation der einzelnen segmentalen Leitfähigkeiten erhält man die zeitabhängige Gesamtleitfähigkeit des Ventrikels, $G(t)$. Mit Hilfe der Gesamtleitfähigkeit lässt sich dann das zeitabhängige totale Ventrikelvolumen, $V(t)$, über folgende Formel berechnen:

$$V(t) = \frac{1}{\alpha} \cdot \frac{L^2}{\sigma_b} \cdot G(t) - V_c \quad (67)$$

Dabei entspricht L^2 dem Elektrodenabstand, der Steigungsfaktor α stellt eine dimensionslose Kalibrierungskonstante dar, σ_b entspricht der spezifischen Leitfähigkeit des patienteneigenen

Blutes und V_c ist das Korrekturvolumen, bedingt durch die sogenannte „parallele Conductance“.

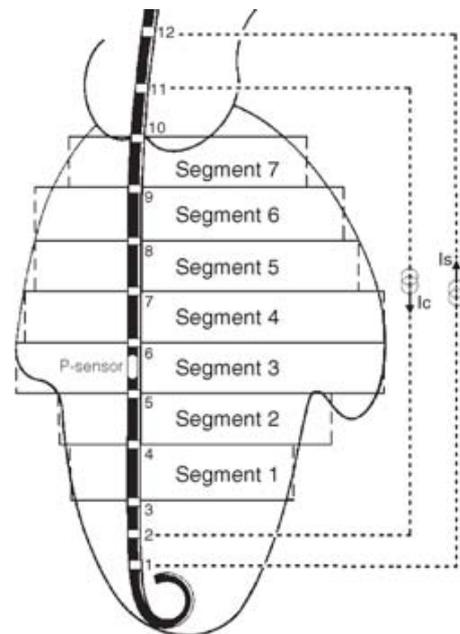


Abb. 10: Prinzip der Conductance-Messung. Schematisch dargestellt ist das elektrische Feld zwischen den beiden distalen und proximalen Elektrodenpaaren. Die dazwischen liegenden Elektroden (3-10) messen kontinuierlich die segmentalen Leitfähigkeiten - der Drucksensor (P-sensor) gleichzeitig den intraventrikulären Druck. (Dieses Schema wurde freundlicherweise von der Firma CD Leycom zur Verfügung gestellt).

2.2.3.1 Parallele Conductance und Referenzvolumen

Da der Conductance-Katheter parallel zu der Messung der Leitfähigkeit des intraventrikulären Blutes auch Leitfähigkeiten der die Ventrikelhöhle umgebenden Strukturen misst („parallele Conductance“), wird durch die Conductance-Technik ein höheres als das tatsächlich reale Blutvolumen ermittelt. Zur Kalibration der mittels der Conductance-Methode berechneten Volumina werden diese mit Volumendaten einer unabhängigen Referenzmethode verglichen (67). In der vorliegenden Arbeit wurde als Referenzmethode die biplane Angiographie verwendet, deren Genauigkeit zur Bestimmung des Ventrikelvolumens zuvor bestätigt wurde (87). Durch Korrelation der gemittelten endsystolischen und enddiastolischen Volumenwerten aus der Conductance-Untersuchung mit den korrespondierenden Referenz-Volumina aus der Angiographie lassen sich die Korrekturfaktoren α und V_c schätzen. V_c entspricht dem Volumen, welches aus der parallelen Conductance entsteht, α stellt die Steigung der linearen Beziehung dar, über die das unkorrigierte Volumen aus der Conductance-Untersuchung mit dem tatsächlichen Ventrikelvolumen verbunden ist (88).

Durch die oben beschriebenen kontinuierlichen Messungen der elektrischen segmentalen Leitfähigkeiten und somit der segmentalen Volumina, können alle Veränderungen des gesamten intraventrikulären Blutvolumens unmittelbar und fortlaufend über den gesamten Herzzyklus hinweg abgebildet werden.

2.2.4 Ablauf der Untersuchung mit dem Conductance-Katheter

Die Herzkatheter- und Conductance-Untersuchungen erfolgten in Intubationsnarkose. Zu Beginn der Untersuchung wurden alle, mit dem Herzkatheter routinemäßig durchgeführten Messungen zur Erfassung der aktuellen hämodynamischen Situation des Patienten durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine biplane (posterior-anteriore und laterale) Angiographie des linken bzw. rechten Systemventrikels zur späteren Bestimmung des Ventrikelvolumens. Anschließend wurde ein Conductance-Katheter mit 12 Elektroden (CD Leycom, Zoetermeer, Niederlande) über die Femoralarterie in die Aorta eingeführt und im Systemventrikel platziert. In den meisten Fällen wurde ein 4F-Katheter eingesetzt, seltener der größere 7F-Katheter. Die korrekte Lage des Katheters im Ventrikel wurde anschließend mittels Röntgen-Durchleuchtung kontrolliert. Um das Volumensignal zu kalibrieren, wurde der spezifische Widerstand ($\rho = 1 / \text{Leitfähigkeit}$) des patienteneigenen Blutes bestimmt. Zu diesem Zweck wurden dem Patienten über

die Katheterschleuse 5 ml arterielles Blut entnommen. Nach Überführen des Blutes in eine sogenannte „rho-Küvette“ wurde der spezifische Widerstand durch die Messstation (Sigma-5DF, CD Leycom, Niederlande) bestimmt und der Wert für die anschließenden Messungen übernommen.

Weiterhin erfolgte die Kalibrierung des Drucksignals mit einem Standard-Kalibrierungsimpuls, erzeugt durch einen Verstärker (Sentron, Roden, Niederlande). Nach Abschluss der Kalibrierungen, erfolgte die Online-Aktivierung des Conductance-Katheters. Die gemessenen intraventrikulären Druck-Volumen Signale wurden mithilfe einer speziellen Hardware (Cardiac Function Lab 512, CD Leycom, Niederlande) und Software (Conduct NT, CD Leycom, Niederlande) mit einer Rate von 250 Hz digitalisiert und online angezeigt (s. Abb. 11).

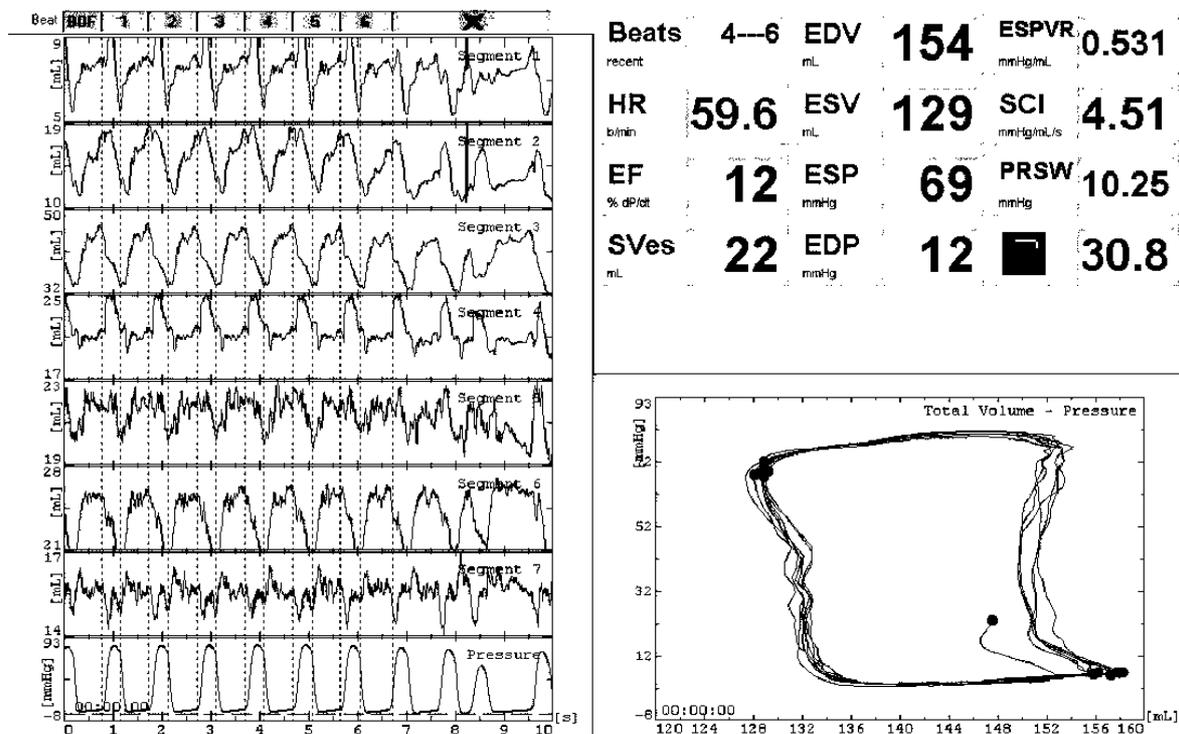


Abb. 11: Online-Anzeige mehrerer Herzzyklen unter steady-state Bedingungen. Links: Anzeige der Volumenschwankungen in den einzelnen Segmenten 1-7 und der simultan gemessenen intraventrikulären Druckveränderungen (letzte Zeile, „Pressure“). Rechts oben: Anzeige aktuell gemessener, unkorrigierter hämodynamischer Daten, rechts unten: Anzeige der simultan gemessenen Druck-Volumen Verhältnisse als Druck-Volumen Schleifen.

Anhand der auf dem Bildschirm dargestellten Volumensignale wurde überprüft, wie viele der messenden Elektroden bzw. zu messenden Segmente tatsächlich innerhalb des Ventrikels lagen. Bei einem phasenverschobenen Volumensignal, als Hinweis auf eine Lage außerhalb des Ventrikels, wurden die entsprechenden Segmente manuell von der Gesamtmessung ausgeschlossen und ggf. die zur Stromerzeugung benutzten proximalen Elektroden geändert, um das elektrische Feld an die verminderte Segmentanzahl anzupassen. Die Druck-Volumen Daten wurden anschließend zur späteren Auswertung auf einem Personal-Computer gespeichert.

Um den Einfluss der Atmung auf die Ventrikelfüllung auszuschließen, erfolgten die Aufnahmen der Druck-Volumen Signale am Ende der Expiration in Apnoephasen von jeweils ca. 10 - 15 Sekunden Dauer.

Zuerst wurden Druck-Volumen Messungen über einige Herzzyklen hinweg kontinuierlich unter sogenannten "steady-state"-Bedingungen durchgeführt, also ohne äußere Interventionen hinsichtlich Modifikationen der Lastbedingungen. Die aus diesem Untersuchungsabschnitt ermittelten Funktionsparameter wurden unter dem Begriff „statische Parameter“ der Ventrikelfunktion zusammengefasst.

Zur Ermittlung der lastunabhängigen Parameter der Ventrikelfunktion („dynamische Parameter“), wurde ein 25 mm Latex-Ballonkatheter (NuMED, Hopkinton, New York) über die Femoralvene in die untere Hohlvene eingeschwemmt und im unteren Abschnitt des extrakardialen bzw. lateralen Tunnels zum Liegen gebracht.

Um die Vorlast graduell zu reduzieren erfolgte eine wenige Sekunden andauernde, sukzessive Inflation des Ballons und somit eine progrediente Okklusion der unteren Hohlvene. Auf diese Weise wurden Druck-Volumen Daten ausgehend von verschiedenen enddiastolischen Füllungsvolumina erzeugt. Der Nachweis über die Reduktion der enddiastolischen Volumina anhand der sich, in entsprechender Weise, verändernden Druck-Volumen Schleifen, diente gleichzeitig der Kontrolle der Effektivität der Ballonokklusion.

Um die kontraktile Reserve des Ventrikels einzuschätzen, wurde eine körperliche Belastungssituation mithilfe intravenöser Verabreichung von niedrig dosiertem Dobutamin (10µg Dobutamin pro kg Körpergewicht pro Minute über einen Zeitraum von 10 Minuten) simuliert. Diese Dosierung von Dobutamin hat bekanntermaßen einen positiv inotropen kardialen Effekt und eignet sich gut für die Anwendung bei Kindern und jungen Erwachsenen (89). Im Anschluss wurden, während der so induzierten

positiv inotropen Stimulation des Herzens, die Druck-Volumen Messungen unter progressiver Vorlastreduktion wiederholt.

Alle genannten Messungen wurden jeweils in dreifacher Ausführung durchgeführt, dabei wurden Messungen mit Extrasystolen von der Auswertung ausgeschlossen.

2.2.5 Auswertung der Druck-Volumen Daten

Die Druck-Volumen Daten aus der Conductance-Untersuchung wurden mithilfe einer speziell angefertigten Software ausgewertet (Circlab 2013, LUMC, Leiden, Niederlande). Vor Beginn der Auswertung wurden die Korrekturfaktoren α und V_c anhand der Volumendaten aus der biplanen Angiographie ermittelt. Die entsprechenden Angiogramme wurden über ein DICOM-Archiv digital in die Auswertstation (SGI Indigo) transferiert und dort offline gesichtet. Es erfolgte die Festlegung von Bildern zum Zeitpunkt der Enddiastole (ED) und Endsystole (ES) jeweils vor („Leerbilder“) und nach („Füllungsbilder“) Kontrastmittelgabe. Mithilfe des spezialangefertigten Volumetrieprogramms (Quantitative Biplane Angiometrie, QBA) wurden durch optimale Bildpaarung der ausgewählten ED- bzw. ES- Bilder, sowie halbautomatischer Konturzeichnung, das enddiastolische und endsystolische Ventrikelvolumen berechnet (87). Anschließend wurden α und V_c in das Auswertprogramm Circlab manuell eingetragen und die Ventrikelvolumina so für alle weiteren Analysen kalibriert.

2.2.5.1 Auswertung statischer Parameter

Um die statischen Ventrikelfunktionsparameter zu ermitteln, wurden die unter „steady-state“ Bedingungen gemessenen Daten aller Herzschläge eines 10 Sekunden langen Intervalls ausgewählt und anhand von Mittelwerten die zu analysierenden Parameter berechnet. Zu den statischen Ventrikelfunktionsparametern zählten: die Herzfrequenz (HF), das ventrikuläre Füllungsvolumen am Ende der Diastole (EDV), das endsystolische Volumen (ESV) sowie das Schlagvolumen (SV), welches sich aus der Differenz aus EDV und ESV berechnet. Alle genannten Volumina wurden in Bezug zur jeweiligen Körperoberfläche (KOF, Einheit: m^2), als Index (i) angegeben. Weiterhin wurden die Ejektionsfraktion (EF) und der Herzindex (HI) analysiert. Die EF gibt in Prozent an, wie viel Blutvolumen in Bezug auf das gesamte EDV während einer Systole vom Ventrikel ausgeworfen werden kann und dient als üblicher Parameter zur Einschätzung der systolischen Funktion des Systemventrikels.

Die EF lässt sich folgendermaßen berechnen:

$$EF = \frac{(EDV - ESV)}{EDV \times 100}$$

Auch der HI wird zur Beurteilung der Herzleistung genutzt. Er gibt das Verhältnis von Herzminutenvolumen (HMV) zur KOF an und berechnet sich nach folgender Formel:

$$HI = \frac{HMV}{KOF} \text{ l / min / m}^2$$

Als weitere der systolischen Funktion zuzuordnende Parameter wurden der intraventrikulär aufgebaute Druck am Ende der Systole (end systolic pressure, Pes), sowie die maximale Druckanstiegsrate im Ventrikel während der frühen Systole (dP/dt_{max}) ermittelt, die als globaler Kontraktilitätsparameter gilt. Die Schlagarbeit (stroke work, SW) wurde berechnet als die Fläche innerhalb der Druck-Volumen Kurve. Die Druck-Volumen Fläche (pressure volume area, PVA) wurde berechnet als Fläche, begrenzt von der endsystolischen Druck-Volumen Linie, der enddiastolischen Druck-Volumen Linie und systolischen Druck-Volumen Kurve. Das Verhältnis von SW : PVA wurde als mechanische Effizienz (EFF) definiert (90).

Zu den diastolischen statischen Funktionsparametern zählten der Druck im Ventrikel am Ende der Diastole (end diastolic pressure, Ped)

und die maximale Rate des intraventrikulären Druckabfalles während der isovolumetrischen Relaxationsphase (dP/dt_{min}). Eine schnellere Relaxation wird dabei durch einen stärkeren Druckabfall pro Zeit und somit höheren Werten der dP/dt_{min} widerspiegelt. Die Zeitkonstante Tau (τ), die den aktiven Entspannungsprozess in der frühen Phase der Ventrikelrelaxation angibt, wurde als Zeitkonstante des mono-exponentiellen Druckabfalles während der isovolumetrischen Entspannungsphase berechnet. Die isovolumetrische Phase wurde definiert als der Abschnitt des Herzzyklus

Statische Parameter

HF, 1/min
 EDVi, ml/m²
 ESVi, ml/m²
 SVi, ml/m²
 EF, %
 HI, ml/min/m²
 Pes, mmHg
 Ped, mmHg
 SWi, mmHg
 dP/dt_{max} , mmHg/s
 dP/dt_{min} , mmHg/s
 EFF
 Tau, ms

Dynamische Parameter

Ees, mmHg/ml
 PRSW, mmHg x ml
 Eed, mmHg/ml
 Ea, mmHg/ml
 Ea / Ees

Tabelle 1: Auflistung der statischen und dynamischen Ventrikelfunktionsparameter. Erklärung der Abkürzungen s. Text.

begrenzt durch den Zeitpunkt von dP/dt_{\min} und dem Zeitpunkt an dem die Rate der Druckveränderung im Ventrikel 10% des dP/dt_{\min} – Wertes erreicht hatte.

Eine Auflistung aller analysierten statischen Parameter findet sich in Tabelle 1.

2.2.5.2 Auswertung dynamischer Parameter

Die Parameter der intrinsischen systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion sowie der arteriellen Elastanz und ventrikulo-arteriellen Kopplung wurden anhand der Druck-Volumen Daten berechnet, die während des Vorlastreduktions-Manövers entstanden waren. Zu diesem Zweck wurden in Circlab alle Schläge ausgewählt, die unter Vorlastreduktion einen intraventrikulären Druck- und Volumenabfall zeigten. Die ermittelten Parameter wurden bereits ausführlich erläutert und sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgelistet.

2.2.6 Statistik

2.2.6.1 Einteilung der Patienten nach Ventrikelmorphologie und Norwood-OP

Für die statistische Auswertung der klinischen Daten, sowie aller Conductance-ermittelten Parameter der Ventrikelfunktion (statische und dynamische) wurden die Patienten anhand der Morphologie ihres Systemventrikels und einer stattgehabten Norwood- bzw. Norwood-ähnlichen Operation unterteilt.

- In „Gruppe 1“ (n = 55) wurden alle Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel eingeteilt. Alle Patienten in dieser Gruppe erhielten als ersten Operationsschritt eine Norwood-OP.
- In „Gruppe 2“ (n = 8) wurden alle Patienten mit einem systemischen linken Ventrikel eingeteilt, die als zusätzliches Kriterium in der Vorgeschichte eine Norwood-ähnliche OP mit Anlage einer DKS-Anastomose und Patcherweiterung der nativen Aorta aufwiesen.
- In „Gruppe 3“ (n = 17) wurden alle Patienten mit systemischem linken Ventrikel, ohne vorausgegangene Norwood-ähnliche OP eingeteilt. Bei diesen Patienten lag in der Fontanzirkulation somit eine native Aorta - ohne körperfremdes Patchmaterial - vor.

2.2.6.2 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit MedCalc (Version 12.5., MedCalc Software, Belgien) und SPSS (Version 22.0., IBM, Chicago, USA) durchgeführt. Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (\pm SD) angegeben, wenn diese eine Normalverteilung aufwiesen und als Median mit Minimum und Maximum, wenn sie nicht normalverteilt waren. Um die Normalverteilung zu überprüfen, wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test angewendet. Dabei wurde eine Variable als normalverteilt angenommen, wenn $P > 0.05$ war. Nur wenn eine Variable in allen Gruppen normalverteilt war, wurde die Normalverteilung für die anschließende statistische Testung angenommen.

Um Unterschiede bezüglich der klinischen Daten zwischen den Patientengruppen darzustellen, wurden ordinal und dichotom skalierte Daten mit dem Chi-Quadrat Test

(χ^2) analysiert. Bei den kontinuierlich skalierten klinischen Daten wurde, sofern eine Normalverteilung der Daten vorlag, der Anova-Test verwendet. Waren diese Daten nicht normalverteilt, wurde der Kruskal-Wallis-Test benutzt. Beide statistischen Tests analysieren in einem ersten Schritt die gesamte Gruppe. Kann hier ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, so wird automatisch eine post-hoc Analyse angeschlossen, mit der die einzelnen Subgruppen dann paarweise überprüft werden (Scheffés Methode beim Anova-Test und Conover beim Kruskal-Wallis-Test). Als einziger klinischer Parameter wurde das Alter zum Zeitpunkt der Norwood-/ Norwood-ähnlichen OP mit dem Mann-Whitney U-Test analysiert, da hier nur 2 unabhängige Gruppen gegeneinander getestet wurden.

Auch die statischen und lastunabhängigen Parameter aus der Conductance-Untersuchung wurden – je nach Verteilung der Daten – mit dem Anova-Test oder dem Kruskal-Wallis-Test analysiert.

Um Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern darzustellen, wurde bei Normalverteilung der Daten der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet und der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, wenn diese nicht normalverteilt waren.

Für die Auswertung der Dobutamin-Wirkung auf die lastunabhängigen Parameter wurde das allgemeine lineare Modell verwendet. Hier wurden Zwischensubjekt-Effekte (Unterschiede bzgl. der Reaktion auf Dobutamin zwischen Gruppe 1, 2 und 3), Innersubjekteffekt (Effekt von Dobutamin auf einen Parameter innerhalb einer Gruppe) und die Interaktion (Unterschiede hinsichtlich der Interaktion mit Dobutamin in den Gruppen 1, 2 und 3) berechnet.

Für alle statistischen Tests wurde ein P-Wert < 0.05 als statistisch signifikant eingestuft.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Daten

3.1.1 Demographische Patientendaten

Zum Zeitpunkt der Conductance-Untersuchung lag bei allen Patienten der letzte Schritt der Fontan-Anlage - die TCPC - im Median 4.8 Jahre zurück. Die Dauer der Nachbeobachtungszeit seit TCPC unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant. Dabei wiesen Patienten aus Gruppe 3 (LV ohne Norwood) die längste, Patienten aus Gruppe 1 (RV) die kürzeste Nachbeobachtungszeit auf (s. Tab. 2). Das mediane Alter betrug im gesamten Patientenkollektiv 7.7 Jahre. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Passend zu der längsten Nachbeobachtungszeit nach TCPC waren die Patienten aus Gruppe 3, mit im Median 11.8 Jahren am ältesten. Weiterhin zeigten sich ein signifikant höheres Gewicht, Körpergröße und Körperoberfläche in der Gruppe 3 im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 (LV mit Norwood). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung unterschieden sich die Gruppen untereinander nicht signifikant. Im gesamten Patientenkollektiv war mit 62.5% das männliche Geschlecht häufiger vertreten.

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p
	n = 80	n = 55	n = 8	n = 17	
Alter (J)	7.7 (2.9-29.7)	5.0 (2.9-17.1) ^c	6.9 (2.9-9.2) ^c	11.8 (3.1-29.7) ^{a,b}	0.01
Zeit nach TCPC (J)	4.8 (0.9-22.9)	2.2 (0.9-15.7) ^c	4.4 (1-7.6)	9.2 (1-22.9) ^a	0.02
Geschl. m, n (%)	50 (62.5)	34 (61.8)	4 (50)	12 (70.6)	0.60
Größe (cm)	125 (90-189)	109 (90-189) ^c	124 (98-135) ^c	143 (98-188) ^{a,b}	<0.001
Gewicht (kg)	24.5 (12-89)	18.0 (12-89) ^c	24.7 (14-40) ^c	35.0 (16-72) ^{a,b}	<0.001
KOF (m²)	0.93 (0.5-2.2)	0.75 (0.5-2.2) ^c	0.93 (0.6-1.2) ^c	1.16 (0.6-1.9) ^{a,b}	0.001

Tabelle 2 – Demographische Patientendaten.

Die Daten sind als Median (Minimum-Maximum), absolute Zahlen (n) und Prozent (%) angegeben. J=Jahre, TCPC= Totale cavopulmonale Anastomose, Geschl. m : männliches Geschlecht, KOF= Körperoberfläche. a: Gruppe 1 (RV), b: Gruppe 2 (LV mit Norwood), c: Gruppe 3 (LV ohne Norwood). $P < 0.05$ = statistisch signifikanter Unterschied.

^{a, b, c}: statistisch signifikanter Unterschied in der post-hoc Analyse zwischen markierter Gruppe und in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.

3.1.2 Klinische Patientendaten

▪ Körperliche Belastbarkeit im Alltag

Insgesamt 71 Patienten (89%) konnten der NYHA-Klasse I zugeordnet werden. Somit zeigte der Großteil der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt keine Einschränkungen der körperlichen Belastungsfähigkeit im Alltag. 9 Patienten (11%) erhielten die NYHA-Klasse II. Eine NYHA-Klasse III oder schlechter konnte keinem der untersuchten Patienten zugeordnet werden. Hinsichtlich der Verteilung der einzelnen NYHA-Klassen unterschieden sich die Gruppen untereinander nicht (s. Tab. 3).

▪ Sauerstoffsättigung und Fenestration

Die mittlere O₂-Sättigung lag im Patientenkollektiv bei 91% (s. Tab. 3). Zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei insgesamt 53.2% der Patienten das Fenster zum rechten Vorhof hin offen (s. Tab. 3). Bei den übrigen Patienten war die Fenestration zuvor bereits katheterinterventionell verschlossen worden. Hier lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Während bei der Mehrzahl der Patienten aus Gruppe 1 und 2 (62% bzw. 75%) zum Untersuchungszeitpunkt eine offene Fenestration vorlag, konnte eine solche nur bei 12.5 % der Patienten aus Gruppe 3 nachgewiesen werden.

▪ Medikation

Eine medikamentöse Dauerprophylaxe zur Vorbeugung thrombembolischer Komplikationen wurde zum Untersuchungszeitpunkt von 77 Patienten (96%) eingenommen. Diese wurde bei der Mehrheit dieser Patienten (90%) mit ASS durchgeführt. 10% der Patienten erhielten eine OAK mit Marcumar (s. Tab. 3).

52 Patienten (67%) erhielten neben der prophylaktischen Thrombozyten-Aggregationshemmung bzw. OAK keine weitere medikamentöse Therapie.

Ungefähr ein Drittel der Patienten (25 Patienten, 31%) erhielt zusätzlich eine antikongestive Therapie. Patienten aus Gruppe 1 nahmen dabei signifikant häufiger ACE-Hemmer ein als Patienten aus den beiden anderen Gruppen. Auch die Einnahme von Diuretika und Beta-Blockern ließ sich fast ausschließlich bei Patienten der Gruppe 1 nachweisen (s. Tab. 3). 3 Patienten nahmen keine Dauermedikation ein.

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p
	n = 80	n = 55	n = 8	n = 17	
NYHA Klasse, n (I/II/III)	71 / 9 / 0	51 / 4 / 0	6 / 2 / 0	14 / 3 / 0	0.21
SaO ₂ , %	91 ± 4,8	89 ± 4,9	91 ± 2,9	94 ± 4,9	0.1
Fenestration offen, n (%)	42 (53.2)	34 (62)	6 (75)	2 (12.5)	0.001
Diuretika, n	6	6	0	0	0.23
ACE-Hemmer, n	23	22	0	1	0.004
Beta-Blocker, n	5	4	0	1	0.72
ASS / Marcumar	69 / 8	48 / 6	7 / 1	14 / 1	0.38

Tabelle 3 - Klinische Daten der Patienten.

Die Werte sind als Mittelwert ± SD, absolute Zahlen (n) und Prozent (%) angegeben. NYHA= New York Heart Association, SaO₂= Sauerstoffsättigung, ACE-Hemmer=Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer, ASS= Acetylsalicylsäure. Statistisch signifikanter Unterschied bei $P < 0.05$.

▪ Operative Vorgeschichte

Zum Zeitpunkt des ersten Operationsschrittes - der Norwood- bzw. Norwood-ähnlichen OP – waren die Patienten aus Gruppe 1 und 2 im Median 3 Tage alt (s. Tab. 4). Die Anlage der oberen cavopulmonalen Anastomose erfolgte bei insgesamt 77 Patienten mit einem medianen Alter von 4.2 Monaten. 3 Patienten mit systemischem LV erhielten keine obere cavopulmonale Anastomose. Patienten aus Gruppe 3 waren bei diesem Operationsschritt signifikant älter als Patienten aus Gruppe 1 (s. Tab. 4). Die Anlage der TCPC und somit die Komplettierung der Fontan-Zirkulation wurde im gesamten Patientenkollektiv im Median mit 2.5 Jahren durchgeführt.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Anzahl durchgeführter Herzoperationen bis zum Zeitpunkt der Conductance-Untersuchung. Insgesamt betrug die minimale Anzahl an Herzoperationen in dem kompletten Patientenkollektiv zwei und die maximale Anzahl sechs Operationen. Patienten aus Gruppe 3 wiesen eine geringere Anzahl kardialer Operationen auf. Bei diesen Patienten bestand der erste Operationsschritt in der Anlage der oberen cavopulmonalen Anastomose. Waren neben der darauffolgenden TCPC keine weiteren kardialen Eingriffe erforderlich, so haben diese Patienten insgesamt nur 2 Herzoperationen erhalten. Da bei allen Patienten der Gruppen 1 und 2 obligatorisch eine Norwood- bzw. Norwood-ähnliche OP als erster Operationsschritt durchgeführt wurde, lag die Mindestanzahl der kardialen Operationen in diesen beiden Gruppen bei 3 Operationen (s. Tab. 4).

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p
	n = 80	n = 55	n = 8	n = 17	
Alter N (T)	3 (6-24)	5 (3-24)	6.5 (4-16)		0.33
Alter HF (M)	4.2 (1.2-17.6)	3.9 (1.2-8.3) ^c	4.1 (2.9-5.6)	5.9 (2.3-17.6) ^a	0.02
Alter TCPC (J)	2.5 (0.9-6.8)	2.4 (1.4-4.9)	2.5 (1.6-3.3)	2.6 (0.9-6.8)	0.86
Anzahl OPs, n (2/3/4/5/6)	4/57/13/3/3	0/43/8/2/2	0/6/2/2/0	4/8/3/1/1	0.02

Tabelle 4 – Operative Daten der Patienten.

Die Daten sind als Median (Minimum-Maximum) und absolute Zahlen (n) angegeben. N= Norwood-OP, HF= Hemi-Fontan (~ obere cavopulmonale Anastomose), TCPC= Totale cavopulmonale Anastomose; Alter in: T=Tagen, M= Monaten, J=Jahren. $P < 0.05$ = statistisch signifikanter Unterschied.

^{a,b,c}: statistisch signifikanter Unterschied in der post-hoc Analyse zwischen markierter Gruppe und in der Markierung ausgewiesenen Gruppen. a: Gruppe 1 (RV), b: Gruppe 2 (LV mit Norwood), c: Gruppe 3 (LV ohne Norwood).

▪ Echokardiographische Daten

Die in der transthorakalen/transösophagealen Echokardiographie ermittelte Ventrikelfunktion wurde bei insgesamt 77 Patienten (96.2%) für gut befunden (s. Tab. 5). Dabei erhielten diese Einschätzung alle Patienten mit einem LV (Gruppe 2 und Gruppe 3) und 94.5% der Patienten mit einem RV (Gruppe 1). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der optisch eingeschätzten Ventrikelfunktion zwischen den einzelnen Gruppen. In der Beurteilung der AV-Klappen zeigten mit 62.5% mehr als die Hälfte aller Patienten eine milde Klappeninsuffizienz. Eine solche konnte signifikant häufiger bei Patienten aus Gruppe 1 nachgewiesen werden. Auch die Aortenklappe wurde bei 45% aller Patienten als mild insuffizient eingestuft. Eine Aorteninsuffizienz war bei knapp über der Hälfte (54%) der Patienten aus Gruppe 1 und damit insgesamt häufiger als bei Patienten der Gruppen 2 und 3 nachweisbar. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p
	n = 80	n = 55	n = 8	n = 17	
Ventrikelfunktion (1/ 2), n	77/ 3	52/ 3	8/ 0	17/ 0	0.49
AVVR (0/ 1/ 2), n	27/ 50/ 3	10/ 42/ 3	6/ 2/ 0	11/ 6/ 0	<0.001
Ao-KI (0/ 1/ 2), n	43/ 36/ 1	24/ 30/ 1	5/ 3/ 0	14/ 3/ 0	0.08

Tabelle 5 - Echokardiographische Daten der Patienten.

Die Daten sind als absolute Zahlen (n) angegeben. Ventrikelfunktion: 1 – gut, 2 – leicht reduziert; AVVR= Atrioventrikularklappenregurgitation, Ao-KI= Aortenklappeninsuffizienz; Insuffizienz- bzw. Regurgitationsgrade: 0 – keine Insuffizienz, 1 – milde Insuffizienz, 2 – moderate Insuffizienz. Statistisch signifikanter Unterschied bei $P < 0.05$.

3.2 Ergebnisse der Conductance Untersuchung

3.2.1 Statische Parameter der Ventrikelfunktion

Die statischen Parameter der Ventrikelfunktion sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die HF unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant und war bei Patienten aus Gruppe 3 am niedrigsten. Auch das ESVi wies in der Gruppe 3 die geringsten Werte auf und unterschied sich signifikant von der Gruppe 1. Das EDVi zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Ein weiterer signifikanter Unterschied konnte bezüglich des Herzindex festgestellt werden. Den höchsten HI zeigten dabei Patienten aus Gruppe 2.

Hinsichtlich der Parameter, die im klinischen Kontext zur Einschätzung der systolischen Ventrikelfunktion verwendet werden, zeigte als einziger Parameter die Ejektionsfraktion einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dabei war die EF bei Patienten mit RV am niedrigsten.

Schlagvolumen, Schlagarbeit, endsystolischer Druck und dp/dt_{max} unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, wenngleich das SVi und die SWi in den Gruppen 2 und 3 jeweils höher waren als in Gruppe 1.

Der enddiastolische Druck, dp/dt_{min} sowie Tau als diastolische Ventrikelfunktionsparameter unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p
	n = 80	n = 55	n = 8	n = 17	
HF, 1/min	66.5 ± 13.9	67.7 ± 13.3 ^c	75.8 ± 12.5 ^c	58.3 ± 13.2 ^{a,b}	0.006
EDVi, ml/m²	54.2 ± 17.2	53.6 ± 12.9	57.6 ± 9.6	54.6 ± 29.2	0.21
ESVi, ml/m²	19.7 ± 8.7	21.3 ± 8.9 ^c	18.2 ± 8.3	15.6 ± 7.4 ^a	0.01
SVi, ml/m²	34.5 ± 12.9	32.4 ± 8.6	39.4 ± 6.1	39.0 ± 22.5	0.07
EF, %	63.6 ± 11.0	60.9 ± 11.0 ^{b,c}	68.4 ± 10.5 ^a	69.7 ± 8.0	0.003
Herzindex, l/min/m²	2.3 ± 0.9	2.2 ± 0.7 ^b	3.0 ± 0.7 ^{a,c}	2.3 ± 1.2 ^b	0.03
Pes, mmHg	77.6 ± 11.7	78.9 ± 13.0	74.6 ± 5.9	75.7 ± 12.0	0.38
Ped, mmHg	10.1 ± 4.4	9.9 ± 4.4	12.5 ± 6.0	9.7 ± 3.4	0.24
SWi, mmHg x ml/m²	2228 ± 940	2086 ± 624	2305 ± 422	2653 ± 1643	0.35
dp/dt_{max}, mmHg/s	783 ± 108	781 ± 108	817 ± 113	773 ± 112	0.63
dp/dt_{min}, mmHg/s	1118 ± 168	1118 ± 173	1184 ± 187	1086 ± 142	0.40
EFF	0.84 ± 0.04	0.84 ± 0.04	0.83 ± 0.06	0.85 ± 0.04	0.64
Tau, ms	48.7 ± 9.4	50.1 ± 10.2	43.1 ± 5.1	46.9 ± 6.7	0.09

Table 6 - Conductance-ermittelte statische Parameter der Ventrikelfunktion.

Die Werte sind als Mittelwert ± SD angegeben. HF=Herzfrequenz; EDVi, ESVi, SVi= Enddiastolisches Volumen, endsystolisches Volumen

3.2.2 Dynamische Parameter der Ventrikelfunktion

Die in der Conductance-Untersuchung ermittelten lastunabhängigen (dynamischen) Parameter der Ventrikelfunktion sind in Tabelle 7 aufgeführt.

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p
	n = 80	n = 55	n = 8	n = 17	
Ees, mmHg/ml	2.93 ± 2.05	3.38 ± 2.20 ^c	2.3 ± 1.38	1.92 ± ± 1.37 ^a	<0.001
PRSW, mmHg x ml	58.7 ± 23.1	61.6 ± 21.8	54.9 ± 39.2	51.7 ± ± 17.0	0.12
Eed, mmHg/ml	0.51 ± 0.33	0.59 ± 0.36 ^c	0.48 ± 0.29	0.32 ± ± 0.17 ^a	0.02
Ea, mmHg/ml	2.74 ± 1.03	3.07 ± 0.96 ^c	2.25 ± 0.52	2.02 ± ± 0.96 ^a	<0.001
Ea / Ees	1.27 ± 0.67	1.18 ± 0.53	1.29 ± 0.84	1.49 ± ± 0.89	0.76

Tabelle 7 - Conductance-ermittelte dynamische Parameter der Ventrikelfunktion.

Die Werte sind als Mittelwert ± SD angegeben. Ees= Endsystolische Elastanz; PRSW= vorlastabhängige Schlagarbeit („preload recruitable stroke work“); Eed= Enddiastolische Elastanz (= Ventrikelsteifigkeit); Ea= arterielle Elastanz; Ea/Ees= ventrikulo-arterielle Kopplung.

^{a, c}: statistisch signifikanter Unterschied in der post-hoc Analyse zwischen markierter Gruppe und in den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen. ^a: Gruppe 1 (RV), ^b: Gruppe 2 (LV mit Norwood), ^c: Gruppe 3 (LV ohne Norwood).

Signifikant unterschiedliche Werte für die Ees fanden sich zwischen den Gruppen 1 und 3. Gruppe 1 wies dabei die höchste Ees, Gruppe 3 hingegen die niedrigste Ees auf. Die ebenfalls zur Einschätzung der systolischen Ventrikelfunktion bestimmte PRSW zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abb. 12).

Weiterhin konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der enddiastolischen Elastanz zwischen den Gruppen 1 und 3 festgestellt werden. Gruppe 1 zeigte dabei höhere Werte der Eed als Gruppe 3 (s. Abb. 13).

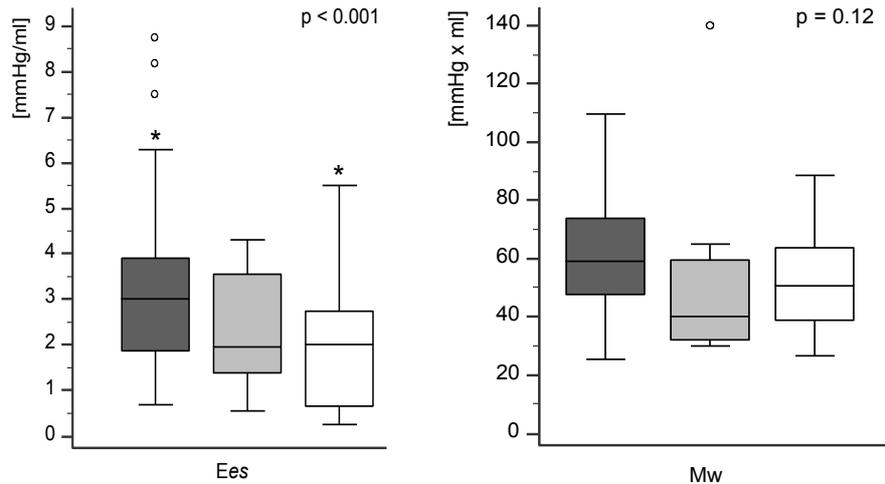


Abb. 12 - Endsystolische Elastanz (Ees) und vorlastabhängige Schlagarbeit (hier Mw) als Parameter der intrinsischen systolischen Ventrikelfunktion von Fontan-Patienten mit RV (dunkelgrau, $n=55$), mit LV und Norwood-ähnlicher OP (hellgrau, $n=8$) und mit LV ohne Norwood-ähnliche OP (weiß, $n=17$). p -Werte beziehen sich auf den Gruppenvergleich, * = signifikante Unterschied zwischen RV und LV ohne Norwood-OP in der post hoc Analyse.

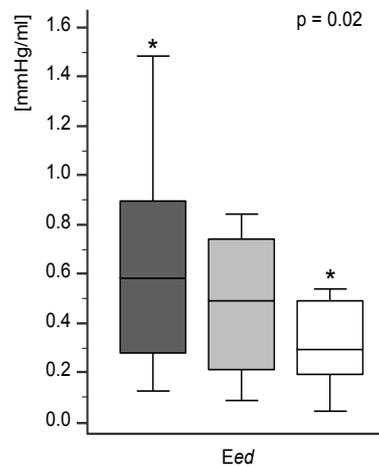


Abb. 13 - Enddiastolische Elastanz (Eed) als Parameter der diastolischen Ventrikelfunktion der Fontan-Subgruppen. Legende siehe Abb. 12. * = signifikante Unterschied zwischen RV und LV ohne Norwood-OP in der post hoc Analyse.

Auch der Nachlastparameter E_a unterschied sich signifikant zwischen den Patienten der Gruppen 1 und 3. Erneut wiesen Patienten der Gruppe 1 höhere Werte auf als Patienten der Gruppe 3. Hinsichtlich der ventrikulo-arteriellen Kopplung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abb. 14).

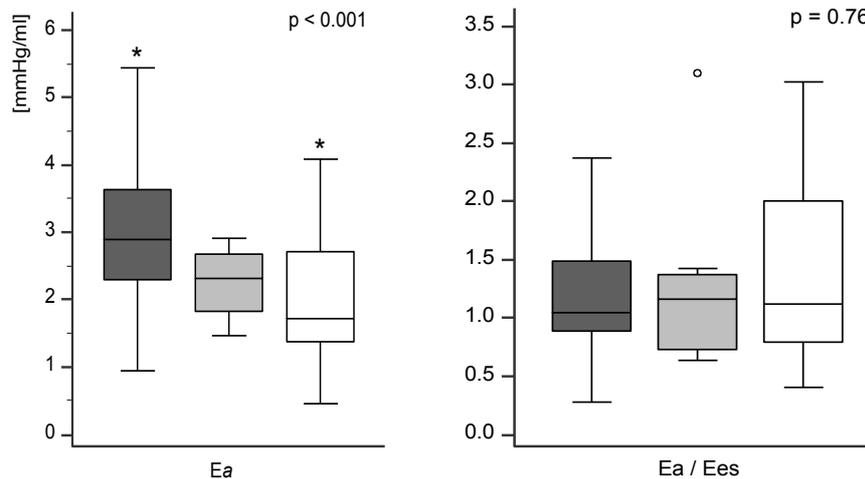


Abb.14 – Arterielle Elastanz (E_a) als Parameter der Nachlast sowie ventrikulo-arterielle Kopplung (E_a/E_{es}) von Fontan-Patienten mit RV (dunkelgrau, $n=55$), mit LV und Norwood-ähnlicher OP (hellgrau, $n=8$) und mit LV ohne Norwood-ähnliche OP (weiß, $n=17$). p -Werte beziehen sich auf den Gruppenvergleich, * = signifikante Unterschied zwischen RV und LV ohne Norwood-OP in der post hoc Analyse.

3.2.3 Korrelationen mit der Arteriellen Elastance

Den physiologischen Wechselbeziehungen entsprechend, zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Ea und den lastabhängigen, statischen Parametern der systolischen Ventrikelfunktion EF ($r = -0,50$; $p < 0,0001$) und SWi ($r = -0,53$; $p < 0,0001$).

Im Gegensatz dazu konnte für das gesamte Patientenkollektiv eine positive Korrelation zwischen der Ea und dem lastunabhängigen systolischen Funktionsparameter Ees nachgewiesen werden ($r = 0,54$; $p < 0,0001$). Dieser Sachverhalt ist in Abb. 15a graphisch dargestellt. Wie aus Abb. 15b ersichtlich, zeigte sich außerdem eine positive Korrelation der Ea mit dem lastunabhängigen diastolischen Funktionsparameter Eed ($r = 0,55$; $p < 0,0001$).

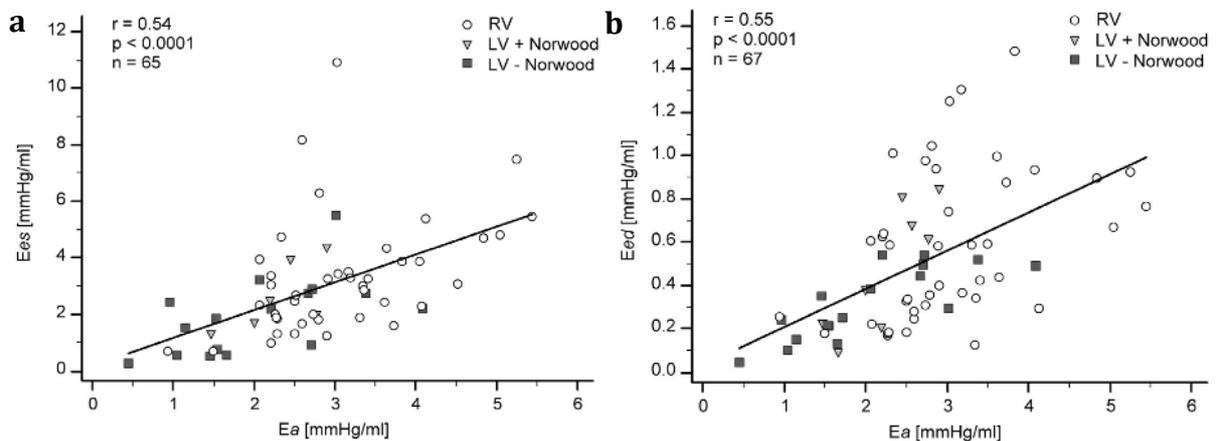


Abb. 15 a und b - Korrelation der endsystolischen Elastanz (Ees) und enddiastolischen Elastanz (Eed) mit der arteriellen Elastanz (Ea) bei Fontan-Patienten mit systemisch rechtem (RV) oder linken Ventrikel (LV), mit (+) oder ohne (-) Norwood-OP. $r =$ Korrelationskoeffizient, $n =$ Patientenzahl. $P < 0.05 =$ statistisch signifikant.

3.2.4 Auswirkung von Dobutamin auf lastunabhängige Parameter

Tabelle 8 zeigt die Auswirkungen von Dobutamin auf die lastunabhängigen Parameter im Vergleich zwischen den drei Gruppen.

Zwischen den drei Gruppen zeigten sich in Bezug auf die generelle Interaktion der jeweiligen dynamischen Parameter mit Dobutamin keine signifikanten Unterschiede. So konnte im gesamten Patientenkollektiv nach der Gabe von Dobutamin eine signifikante Steigerung sowohl der Ees als auch der PRSW beobachtet werden.

Hinsichtlich der Reaktionsstärke der einzelnen Gruppen auf Dobutamin ließen sich jedoch signifikante Unterschiede beobachten und die post-hoc Analyse zeigte bei Patienten aus Gruppe 1 eine signifikant stärker ausgeprägte Steigerung der Ees im Vergleich zu Patienten aus Gruppe 3.

Nach Dobutamin-Gabe veränderte sich die Eed in der gesamten Kohorte zwar nicht signifikant, stieg aber tendenziell in Gruppe 1 und Gruppe 3 im Vergleich zu den Messungen ohne Stimulation durch Dobutamin an. Dabei wiesen in der post-hoc Analyse Patienten aus Gruppe 1 - wie bereits unter Ruhebedingungen beobachtet - nach Dobutamin-Gabe signifikant höhere Werte der Eed auf als Patienten aus Gruppe 3. Dobutamin führte zu einer signifikanten Steigerung der Nachlast im kompletten Patientenkollektiv ohne Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der ventrikuloarteriellen Kopplung kam es zu signifikanten Veränderungen nach Dobutamin-Gabe. Die post-hoc Analyse ergab hier signifikant höhere Werte bei Patienten aus Gruppe 3 als bei Patienten aus Gruppe 1.

	Gesamt		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		P		
	n = 80		n = 55		n = 8		n = 17		Effekt	Interaktion	Gruppe
	Baseline	Dobutamin	Baseline	Dobutamin	Baseline	Dobutamin	Baseline	Dobutamin			
Ees, mmHg/ml	2.93 ± 2.05	6.6 ± 3.9	3.38 ± 2.20	7.6 ± 3.36 ^c	2.3 ± 1.38	5 ± 1.3	1.92 ± 1.37	4.5 ± 4.4 ^a	<0.001	0.11	0.01
PRSW, mmHg x ml	58.7 ± 23.1	103.6 ± 43.8	61.6 ± 21.8	106 ± 33.8	54.9 ± 39.2	96.1 ± 30.2	51.7 ± 17.0	100 ± 40.7	<0,001	0.79	0.40
Eed, mmHg/ml	0.51 ± 0.33	0.5 ± 0.4	0.59 ± 0.36	0.6 ± 0.4 ^c	0.48 ± 0.29	0.4 ± 0.3	0.32 ± 0.17	0.3 ± 0.2 ^a	0.98	0.61	0.19
Ea, mmHg/ml	2.74 ± 1.03	5.5 ± 2.8	3.07 ± 0.96	5.8 ± 2.3	2.25 ± 0.52	5.2 ± 2.6	2.02 ± 0.96	4.8 ± 4.1	<0.001	0.98	0.11
Ea / Ees	1.27 ± 0.67	1 ± 0.6	1.18 ± 0.53	0.9 ± 0.4 ^c	1.29 ± 0.84	1.1 ± 0.7	1.49 ± 0.89	1.4 ± 0.9 ^a	0.20	0.50	0.03

Tabelle 8 - Conductance-ermittelte lastunabhängige (dynamische) Parameter der Ventrikelfunktion nach Dobutamin-Gabe.

Die Werte sind als Mittelwert ± SD angegeben. Ees= Endsystolische Elastanz; PRSW= vorlastabhängige Schlagarbeit („preload recruitable stroke work“); Eed= Enddiastolische Elastanz (= Ventrikelsteifigkeit); Ea= arterielle Elastanz; Ea/Ees= ventrikulo-arterielle Kopplung; _D= nach Dobutamin-Gabe. Effekt= Dobutamin-Effekt innerhalb einer Gruppe; Interaktion: Reaktion der Gruppen auf Dobutamin, Gruppe= Unterschiede hinsichtlich der Reaktionsstärke zwischen den Gruppen. ^a: Gruppe 1 (RV), ^c: Gruppe 3 (LV ohne Norwood). ^{a,c}: statistisch signifikanter Unterschied in der post-hoc Analyse zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3.

4 Diskussion

4.1. Evaluation der demographischen Patientendaten

4.1.1 Alter, Geschlecht und Nachbeobachtungszeit seit TCPC

Die Patientenkohorte war hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Conductance-Untersuchung inhomogen; das mediane Alter lag bei ungefähr 8 Jahren.

Mit im Median knapp 5 Jahren Nachbeobachtungszeit seit Komplettierung der Fontan-Zirkulation, lässt die vorliegende Arbeit Aussagen über das kurz- bis mittelfristige Outcome von Fontan-Patienten zu. Die gesamte Patientenkohorte betrachtet, variierte jedoch auch die Nachbeobachtungszeit seit TCPC mit minimal 9 Monaten bis maximal 23 Jahren stark. Die Patienten mit linkem Systemventrikel ohne vorausgegangene Norwood-ähnliche OP (Gruppe 3) waren dabei signifikant am ältesten und die TCPC lag bei diesen Patienten am längsten zurück. Die jüngsten Patienten mit der kürzesten Nachbeobachtungszeit waren die Patienten mit systemischem RV. Da man weiß, dass mit der Fontan-Zirkulation assoziierte Komplikationen im zeitlichen Verlauf zunehmen (32, 91), ist der direkte Vergleich des Outcomes der Patientengruppen untereinander in der vorliegenden Arbeit als relativ zu betrachten, jedoch auch nicht das primäre Ziel dieser Studie.

Mehr als die Hälfte der Patienten waren männlich. De Vadder et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2014 unter den demographischen Daten von Fontan-Patienten u.a. das männliche Geschlecht mit der gehäuften Entwicklung von schwerwiegenden Komplikationen im zeitlichen Verlauf assoziieren (9). Da sich die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit zwischen den Subgruppen nicht signifikant unterschied, kann dieser Punkt als Störfaktor bei dem Vergleich der Gruppen untereinander vernachlässigt werden.

4.1.2 Anzahl und Alter bei den Herzoperationen

Die Anlage der oberen cavopulmonalen Anastomose erfolgte in der vorliegenden Patientenkohorte im Median mit 4,2 Monaten und lag damit im optimalen Zeitfenster von 3-6 Monaten, in dem heutzutage routinemäßig die Hemifontan-Operation durchgeführt wird (7, 92, 93). Die Anlage der oberen cavopulmonalen Anastomose in diesem Alter dient der frühzeitigen Volumenentlastung des systemischen Ventrikels, da sich die Volumenüberladung negativ auf die Ventrikelfunktion im langfristigen Verlauf auswirken kann (94).

Die Komplettierung der Fontan-Zirkulation erfolgte im gesamten Patientenkollektiv im Median mit 2,5 Jahren. Es gab diesbezüglich keine Unterscheide zwischen den Subgruppen. Diese Prozedur dient vorrangig der Linderung der noch bestehenden Zyanose, bedingt durch den Rechts-Links-Shunt und wird heutzutage ebenfalls zu einem frühen Zeitpunkt zwischen dem 18.-24. Lebensmonat angestrebt (24). Diese „frühe Strategie“ stellt prinzipiell Herausforderungen dar, wie z.B. die Auswahl einer adäquaten Conduit-Größe bei Anlage eines extrakardialen Tunnels, da die Kinder in diesem Alter noch ein enormes Wachstumspotential aufweisen und daher im Langzeitverlauf potentiell anfällig für die Entwicklung eines Ungleichgewichtes zwischen Transplantat und eigenem kardiovaskulären Systems sind. Da im UKSH die Anlage eines lateralen Tunnels zur Komplettierung der Fontan-Zirkulation bevorzugt wird, ist dieser Faktor bei der vorliegenden Patientengruppe vernachlässigbar. Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Fontan-Komplettierung gilt wiederum als Risikofaktor für ein schlechteres Langzeitergebnis (9, 93). In einer großen Studie zeigten Rogers et al. einen Trend ihrer Klinik über die letzten 10 Jahren auf, die Fontan-Zirkulation zu einem späteren Zeitpunkt zu komplettieren (93). Dabei wurde festgestellt, dass diejenigen Patienten, die bei dieser Prozedur älter waren, im Verlauf häufiger Komplikationen wie z.B. AV-Klappeninsuffizienzen und einen höheren enddiastolischen Druck im Systemventrikel aufwiesen. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass ein höheres Alter bei Fontan-Komplettierung mit einer höheren Inzidenz an kardialen Arrhythmien vergesellschaftet ist (7, 39, 95).

Zusätzlich wurden die Subgruppen auf die Gesamtzahl der Herzoperationen hin analysiert, die bis zum Zeitpunkt der Conductance-Untersuchung stattgefunden haben. Da Patienten aus Gruppe 1 und 2 zwangsläufig eine Norwood- bzw. Norwood-ähnliche OP als ersten Operationsschritt benötigten, ist es offensichtlich, dass diese Patienten per se eine Herzoperation mehr unter Einsatz der Herzlungenmaschine erhielten als Patienten aus Gruppe 3. Viele Patienten benötigten zusätzliche Herzoperationen wie z.B. Rekonstruktionen der Neo-Aortenklappe oder der Trikuspidalklappe. Dabei sollen sich v.a. solche Operationen negativ auf das Kurz- und Langzeit-Outcome von Fontan-Patienten auswirken, bei denen es zu Myokardischämien im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses kommt: Es wird angenommen, dass auch limitierte Ischämiezeiten zu subendokardialen Schädigungen, mit daraus resultierender diastolischer Dysfunktion führen, die sich wiederum im Verlauf negativ auf die

hämodynamische Gesamtsituation der Fontan-Patienten auswirken (26, 34). Tatsächlich wurden bereits in diversen Studien die Abklemmzeit der Aorta und eine verlängerte kardiopulmonale Bypass-Zeit als Risikofaktor für die Entwicklung von Komplikationen wie z.B. ein frühes Versagen der Fontan-Zirkulation, ein verminderter körperlicher Status und ein schlechteres Langzeit-Überleben identifiziert (26, 34, 41).

Patienten mit einem RV sind, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, diesen prozeduralen Risikofaktoren häufiger ausgesetzt. Außerdem konnten zuvor bei diesen Patienten längere Aorten-Abklemmzeiten nachgewiesen werden als bei Patienten mit einem LV (26). Es liegt daher nahe davon auszugehen, dass Patienten mit einem systemischem RV schon allein wegen der beschriebenen prozeduralen Risikofaktoren anfälliger u.a. für die Entwicklung einer diastolischen Funktionsstörung, vergesellschaftet mit hämodynamischen Komplikationen, sind.

4.2 Evaluation von anamnestischen, klinischen und echokardiographischen Daten

Den aktuellen Richtlinien des American College of Cardiology/American Heart Association entsprechend, werden Patienten in der Fontan-Zirkulation lebenslange Nachsorgeuntersuchungen in spezialisierten Zentren empfohlen (96). Im Rahmen der routinemäßigen Nachsorgen, die am UKSH einmal jährlich stattfinden, soll sich mit einfach zugänglichen diagnostischen Mitteln ein möglichst umfassender Überblick über die aktuelle hämodynamische Situation eines Fontan-Patienten verschafft werden. Im Fokus dieser Nachsorgen stehen dabei subjektive klinisch und anamnestisch erhobene Daten zur Beurteilung der Hämodynamik, wie echokardiographische Befunde der Ventrikelfunktion und die Einstufung in eine NYHA-Klasse, sowie objektive Parameter wie z.B. die pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung. Die Validität dieser Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft wurde im Jahr 2014 in einer Single-Center-Studie aus Belgien überprüft (9). Dabei konnte das Auftreten eines „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ (Tod, Reanimation oder Herztransplantation) mit dem körperlichen Status (NYHA-Klasse), der echokardiographisch eingeschätzten Ventrikelfunktion sowie AV-Klappeninsuffizienzen und der transkutan gemessenen O₂-Sättigung korreliert werden.

Zusätzlich dienen kardiopulmonale Belastungstests der Beurteilung im Verlauf. Die prognostische Aussagekraft von Belastungstests bezüglich der Entwicklung schwerer Komplikationen wie Tod oder Transplantation wurde allerdings erst kürzlich von Diller

et al. angezweifelt (33). In dieser Studie konnte als einziger Parameter lediglich eine verringerte Herzfrequenz-Reserve mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden. Auf die kardiale Reserve von Fontan-Patienten wird im Abschnitt 4.5 genauer eingegangen.

4.2.1 NYHA-Klasse

In der vorliegenden Patientenkohorte konnten alle Patienten in die NYHA-Klassen I oder II eingeordnet werden. Zum Zeitpunkt der Conductance-Untersuchung, knapp 5 Jahre nach Fontan-Anlage, zeigten die Patienten folglich keine bis nur geringfügige Zeichen einer Herzinsuffizienz. Auch in der Studie von Hirsch et al., deren Nachbeobachtungszeit in etwa derjenigen der vorliegenden Arbeit entsprach, waren 98% der Patienten in den NYHA-Klassen I und II (34). Interessanterweise scheint die NYHA-Klasse unter den im klinischen Alltag einfach zu ermittelnden Parametern die stärkste Korrelation mit dem Auftreten schwerer Komplikationen zu haben: Eine schlechtere NYHA-Klasse konnte dabei mit einem 62-fach erhöhten Risiko assoziiert werden, innerhalb des Folgejahres eine schwerwiegende Komplikation zu entwickeln (9).

Fontan selbst beschrieb jedoch bereits 1990, dass der Hauptrisikofaktor für eine Verschlechterung des körperlichen Status die Zeit nach Fontan-Komplettierung ist. (91). So wurden in einer Langzeitstudie von Diller et al., deren Patienten ein medianes Alter von knapp 22 Jahren hatten, bereits 15% der Patienten der NYHA Klasse III zugeordnet (33). Eine weitere Langzeitstudie, die sich mit Fontan-Patienten jenseits des 30. Lebensjahres beschäftigte, konnte sogar bei der Hälfte der Patienten dieser Altersklasse eine NYHA-Klasse III nachweisen (97). Beide Studien legen die Altersabhängigkeit des körperlichen Status nahe.

4.2.2 Sauerstoff-Sättigung und Fenestration

Die arterielle O₂-Sättigung kann als klinisch unkompliziert zu erfassender Parameter Verschlechterungen der hämodynamischen Situation von Fontan-Patienten anzeigen. Mit einer hohen Sensitivität von 95% sind O₂-Sättigungen im niedrigen Bereich ($\text{SaO}_2 \leq 86\%$) mit dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen assoziiert (9).

In der vorliegenden Kohorte wiesen Patienten mit einem RV und LV mit Norwood-ähnlicher OP tendenziell geringere mittlere O₂-Sättigungen auf als Patienten mit LV ohne Norwood. Diese Beobachtung lässt sich jedoch nicht primär auf eine schlechtere

hämodynamische Situation der Patienten aus Gruppe 1 und 2 zurückführen, sondern wenn dann darauf, dass in diesen beiden Gruppen bei mehr Patienten ein Rechts-Links-Shunt über die offene Fenestration bestand als bei Patienten aus Gruppe 3.

Es konnte gezeigt werden, dass sich eine offene Fenestration sowohl positiv auf den frühen, postoperativen (98) wie auch auf den Langzeitverlauf auswirkt (99). Dem gegenüber steht der ungünstige Effekt einer fortbestehenden Zyanose durch den Rechts-Links-Shunt. Zudem gilt eine offene Fenestration als Risikoquelle für paradoxe Embolien. So zeigten andere Studien, dass Patienten mit offener Fenestration im Langzeitverlauf häufiger Komplikationen entwickelten als Patienten ohne Fenestration (26). Aufgrund der Inhomogenität von Patientenalter und Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Patientenkohorte lassen jedoch die Ergebnisse hinsichtlich des Fenestrationsstatus von Patienten aus Gruppe 1 oder Gruppe 2 in Hinblick auf die Entwicklung von Komplikationen keine Rückschlüsse auf ein eventuell erhöhtes Risikoprofil dieser Patienten zu.

4.2.3 Echokardiographische Einschätzung der Ventrikel- und Klappenfunktion

Die systolische Ventrikelfunktion wurde echokardiographisch bei allen Patienten als gut bis höchstens leicht reduziert eingeschätzt – ohne Unterschiede hinsichtlich Ventrikelmorphologie oder vorausgegangener Norwood-Prozedur. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen der Studie von Hirsch et al. aus dem Jahr 2008, deren Patientenkohorte bezüglich Nachbeobachtungszeit und Verteilung der Ventrikelmorphologie der vorliegenden Arbeit ähnelt (34). Bei insgesamt 98% der Fontan-Patienten mit einem RV und einem LV wurde die systolische Ventrikelfunktion ebenfalls als gut beurteilt. Auch in der bis dahin größten multizentrischen Studie aus dem gleichen Jahr, stellten Anderson et al. bei 73% der untersuchten Fontan-Patienten mit einem mittleren Alter von 12 Jahren eine normale systolische Ventrikelfunktion fest (40). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, bestand jedoch in der Studie von Anderson et al. bei Patienten mit einem systemischen RV eine schlechtere systolische Ventrikelfunktion als bei Patienten mit einem systemischem LV.

In einer echokardiographischen Studie aus dem Jahr 2012, die moderne Techniken (Speckle-Tracking Echokardiographie) einsetzte, wurde ebenfalls eine reduzierte systolische Funktion von Patienten mit RV beschrieben (59). In einer Subanalyse war die systolische Dysfunktion jedoch insbesondere vor Anlage der oberen cavopulmonalen

Anastomose apparent. Interessanterweise ließen sich nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation hingegen kaum noch Unterschiede der systolischen Funktion zwischen rechten und linken Systemventrikeln beobachten. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen einer ähnlich aufgebauten Studie von Petko et al., in der ebenfalls relativ früh nach Fontan-Anlage eine vergleichbare globale systolische Ventrikelfunktion von Patienten mit RV und LV nachgewiesen werden konnte (61).

In der vorliegenden Arbeit wiesen 94% der Patienten keine oder höchstens milde AV-Klappen Insuffizienzen auf, ebenfalls vergleichbar zu den Ergebnissen von Hirsch et al. (34) und einer aktuellen Langzeit-Studie, die auch 18 Jahre nach Fontan-Anlage überwiegend intakte Semilunar- und AV-Klappenfunktionen nachweisen konnte (39). Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigten Patienten mit einem RV signifikant häufiger Insuffizienzen der AV-Klappe. So stammten alle 3 Patienten mit moderater Insuffizienz aus dieser Subgruppe. Auch Anderson et al. konnten Insuffizienzen sowohl der Semilunar- als auch der AV-Klappen signifikant häufiger bei Patienten mit einem RV nachweisen (40). Diese Ergebnisse sind stimmig mit der Annahme, dass die Trikuspidalklappe in systemischer Position prädisponiert für die Entwicklung einer Insuffizienz ist (26). Im mittelfristigen Verlauf nach TCPC scheint diese Komplikation jedoch vernachlässigbar gering zu sein.

Zusammenfassend konnten anhand der klinisch, anamnestisch und echokardiographisch erfassten Parameter keine gravierenden Unterschiede zwischen den einzelnen Fontan-Subgruppen erhoben werden. Funktioneller Status sowie optisch eingeschätzte Ventrikel- und AV-Klappenfunktion waren nach einer mittelfristigen Nachbeobachtungszeit von knapp 5 Jahren größtenteils gut erhalten. Patienten mit einem RV wiesen hier überwiegend vergleichbare Ergebnisse wie Patienten mit einem systemischen LV (mit und ohne vorausgegangene Norwood-OP) auf. Dieses Ergebnis ist weitestgehend mit aus der aktuellen Literatur bekannten Daten übereinstimmend.

Die genannten klinischen Parameter mögen, unter bestimmten Umständen, hilfreich sein um Risikopatienten für die Entwicklung schwerwiegender Komplikationen zu erkennen. In der Nachbehandlung von Fontan-Patienten sollte es jedoch stets darum gehen, Patienten möglichst vor einer klinisch nachweisbaren Verschlechterung der hämodynamischen Situation zu identifizieren, um diesem Prozess im besten Falle frühzeitig entgegen wirken zu können.

4.3 Vergleich der Ventrikelfunktion, der Nachlast und der ventrikulo-arteriellen Kopplung in der Fontan-Zirkulation

4.3.1 Systolische Ventrikelfunktion

Einige der für die vorliegende Arbeit mit dem Conductance-Katheter gemessenen statischen systolischen Funktionsparameter lassen sich in der Klinik durchaus auch mit weniger invasiven Mitteln bestimmen und können so unkompliziert im Rahmen von Routine-Nachsorgeuntersuchungen zur Einschätzung der Ventrikelfunktion herangezogen werden. Als Beispiel sei hier insbesondere die EF genannt, die im klinischen Umfeld als globaler Parameter der systolischen Ventrikelfunktion verstanden wird und mittels Echokardiographie oder kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) nicht-invasiv bestimmt werden kann (9, 39, 40, 100).

Bei gleichaltrigen Kindern ohne Herzfehler liegt die EF des Systemventrikels im Mittel bei $69 \pm 5 \%$ (101). In der Conductance-Untersuchung betrug die EF der Fontan-Patienten im Mittel $64 \pm 11 \%$. Ihre Werte lagen dementsprechend überwiegend im Normbereich gesunder Kinder.

Die Ejektionsfraktion von Patienten mit systemischem LV (Gruppe 2 und 3) war signifikant höher als bei Patienten mit systemischem RV (Gruppe 1). Da eine höhere EF allgemein als Ausdruck einer besseren systolischen Ventrikelfunktion gilt, würde dieses Ergebnis - bei isolierter Betrachtung der EF - die Annahme unterstützen, dass der RV in systemischer Position eine schlechtere Pumpfunktion hat als ein morphologisch linker Ventrikel. Passend zu der erniedrigten EF, wiesen Patienten mit RV im Vergleich zu den Patienten mit LV außerdem ein tendenziell niedrigeres Schlagvolumen bei einem signifikant höheren endsystolischen Volumen auf. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen diverser anderer Studien, die auf Grundlage dieser Resultate auf eine schlechter erhaltene systolische Ventrikelfunktion von Fontan-Patienten mit einem RV schlussfolgerten (39, 40, 100).

Trotz des reduzierten Schlagvolumens, erreichten Patienten mit RV einen mit den Patienten mit LV ohne Norwood-OP vergleichbaren Herzindex. Dies ließ sich durch die signifikant höhere HF der Patienten mit RV erklären und konnte bereits zuvor als Kompensationsmechanismus zur Steigerung des HI unter Ruhebedingungen bei Fontan-Patienten mit systemischem RV beobachtet werden (100). Am höchsten war der Herzindex bei Patienten mit LV und vorausgegangener Norwood OP und unterschied sich signifikant von den beiden anderen Gruppen. Das Ergebnis lässt sich auf die

ebenfalls signifikant erhöhte Herzfrequenz in dieser Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit LV ohne Norwood-OP zurückführen. Die EF und das SVi unterschieden sich jedoch nicht wesentlich von Patienten aus Gruppe 3, so dass ein zugrunde liegender Kompensationsmechanismus unwahrscheinlich ist. Auch das Alter der Patienten liefert keine ausreichende Erklärung für diesen Befund, so dass die genaue Ursache für die gesteigerte HF unklar ist, für die Auswertung der restlichen Befunde jedoch vernachlässigbar scheint.

In Zusammenschau der Ergebnisse aus der Analyse der statischen Parameter dieser Arbeit wie auch der aufgeführten Studien, läge die Vermutung nahe, von einer global schlechteren systolischen Ventrikelfunktion von Fontan-Patienten mit morphologisch rechtem Ventrikel auszugehen.

Gleichwohl ergab die Analyse weiterer systolischer Ventrikelfunktionsparameter wenige Unterschiede. So wiesen Patienten mit RV eine zu den beiden anderen Gruppen vergleichbare Schlagarbeit auf. Außerdem wurde in allen Gruppen eine vergleichbare maximale intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) erreicht.

Alle genannten Parameter sind jedoch lastabhängige Variablen und sollten daher korrekterweise nur in Bezug auf die aktuellen Vor- und Nachlastbedingungen interpretiert werden. So lieferte z.B. der, wenn auch nicht signifikant gesteigerter ESP bei Patienten mit RV bereits in der Analyse der statischen Parameter erste Hinweise auf potentielle Unterschiede hinsichtlich der Nachlast-Bedingungen zwischen den verschiedenen Gruppen.

Um die intrinsische systolische Ventrikelfunktion der Fontan-Kohorte, unabhängig von äußeren Lastbedingungen, zu beschreiben und die Subgruppen untereinander zu vergleichen, wurden die endsystolische Elastanz und die vorlastabhängige Schlagarbeit bestimmt.

Senzaki et al. beschrieben 2006 die Ventrikelfunktion von Fontan-Patienten in einem mittleren Alter von 6 Jahren mithilfe der ventrikulären Elastanz, die aus Druck-Flächendiagrammen berechnet wurde (38). Sie konnten eine ähnlich gut erhaltene Kontraktilität des singulären Ventrikels wie bei gesunden Kontrollpersonen im gleichen Alter nachweisen und schlussfolgerten bei Fontan-Patienten mit einem guten funktionellen Status auf eine normale Kontraktilität.

Überraschenderweise und entgegen zuvor beschriebener Erkenntnisse einer verminderten Kontraktilität bei Patienten mit systemischem RV in der Fontan-Zirkulation (59), wurden in der vorliegenden Arbeit unter allen drei Subgruppen bei Patienten mit einem RV die höchsten Werte für die Kontraktilitätsparameter Ees und PRSW ermittelt. Dies wies, im Vergleich zu Patienten mit einem LV, nicht etwa nur auf eine ähnlich gute, sondern sogar auf eine bessere Kontraktilität von Fontan-Patienten mit morphologischem RV hin. Besonders ausgeprägt zeigte sich dabei der Unterschied zu Patienten mit einem LV ohne vorausgegangene Norwood-ähnliche OP (Gruppe 3). Diese Patienten, bei denen die Fontan-Zirkulation unter Erhalt der nativen Aorta angelegt wurde, hatten eine signifikant geringere Ees als Patienten mit einem RV.

Eine rekonstruierte Aorta in univentrikulärer Zirkulation scheint hinsichtlich ihrer elastischen Eigenschaften deutlich verändert zu sein. Bereits mehrfach konnte eine signifikant reduzierte Elastizität bei Patienten nach Norwood-OP innerhalb der rekonstruierten Aortenabschnitte im Vergleich zu Patienten in biventrikulärer Zirkulation aber auch zu Patienten mit funktionell UVH ohne Rekonstruktionen der Aorta gezeigt werden (47, 49, 102). Die verminderte Elastizität mag dabei multifaktorieller Natur sein. Es wird vermutet, dass das native Gewebe innerhalb der hypoplastischen Abschnitte der Aorta bei HLHS-Patienten abnormale elastische Eigenschaften aufweist (49). Diese Annahme stützt sich u.a. darauf, dass bei Patienten mit Aortenisthmusstenose gezeigt wurde, dass das prästenotische aortale Gewebe mehr Kollagen und weniger Muskelmasse enthält als die poststenotischen Abschnitte (103) und dass auch nach erfolgreicher Korrekturoperation bei diesen Patienten eine erhöhte Steifigkeit der aufsteigenden Aorta persistiert (104).

Einen weiteren wesentlichen Beitrag zu der eingeschränkten Elastizität der Aorta, insbesondere bei Patienten mit funktionell UVH nach Norwood-OP, leistet wohl zusätzlich die chirurgische Erweiterung des hypoplastischen Aortenbogens mit Patch-Material. Interessanterweise scheint die rekonstruierte Neo-Aorta ein zu gesunden Kontrollpersonen vergleichbares Wachstum während der Kindheit aufzuweisen (105). Trotzdem demonstrierten Fogel et al. in einer aktuellen Studie, dass die Steifigkeit der Aorta – eingeschätzt anhand der aortalen Pulswellengeschwindigkeit – mit zunehmendem Alter nach Norwood- bzw. Norwood-ähnlicher OP zunimmt (47). Die erhöhte aortale Steifigkeit scheint dabei unabhängig von der Ventrikelmorphologie zu sein und beschränkt sich nur auf den Teil der Aorta, in dem sich auch tatsächlich Patch-

Material befindet, wohingegen das native Gewebe der deszendieren Aorta offenbar unbeeinträchtigt bleibt (47). Die potentiellen Auswirkungen einer in ihren elastischen Eigenschaften derart veränderten rekonstruierten Aorta soll im folgenden Abschnitt näher beleuchtet werden.

4.3.2 Unterschiede der Nachlast

Die Nachlast, die auf den Ventrikel einwirkt, wird hauptsächlich durch die Eigenschaften des arteriellen Gefäßbettes bestimmt und lässt sich im Druck-Volumen Diagramm anhand der arteriellen Elastanz abbilden. Die Ea vereint dabei verschiedene Aspekte der Nachlast, wie den arteriellen Widerstand, pulsatile Eigenschaften, Veränderungen der Compliance und die charakteristische Impedanz des arteriellen Gefäßbettes zu einer effektiven Steifigkeit des arteriellen Systems und somit der tatsächlich auf den Ventrikel einwirkenden Last (76).

Einige Studien haben bereits eine gesteigerte Ea von Patienten in der Fontan-Zirkulation im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gezeigt (106-108). Verschiedene kausale Faktoren kommen für diese Beobachtung in Betracht. So wurde mehrfach über einen erhöhten systemischen Gefäßwiderstand bei Patienten nach Fontan-Anlage berichtet (106, 109). Obwohl die Gründe für die verantwortlichen Mechanismen noch nicht in Gänze geklärt sind, wurde spekuliert, dass der gesteigerte Gefäßwiderstand im Rahmen von Adaptationsprozessen an die besondere hämodynamische Situation der Fontan-Zirkulation entsteht (106, 107, 110). Dieser Ansatz ist nachvollziehbar, wenn man von einem chronisch reduzierten Herzindex ausgeht, welcher für Fontan-Patienten typisch ist (38, 109). Ein dauerhaft erhöhter peripherer Gefäßtonus als Kompensationsmechanismus, um eine ausreichende Organperfusion sicherzustellen, scheint plausibel. Passen dazu konnte erst kürzlich in einer Studie eine gesteigerte sympathische Aktivierung der peripheren Gefäßmuskulatur bei Fontan-Patienten nachgewiesen werden (110).

Auch der pulmonale Gefäßwiderstand steigt, zumindest in der frühen postoperativen Phase nach Fontan-Anlage signifikant an und trägt so, durch die serielle Verbindung von systemischem und pulmonalem Gefäßsystem ebenfalls zu einer Erhöhung des vaskulären Gesamtwiderstandes bei (106).

Nimmt man also einen erhöhten totalen Gefäßwiderstand mit konsekutiv gesteigerter Ea als ein generell der Fontan-Zirkulation inhärentes Merkmal an, so sind die Ergebnisse

der vorliegenden Arbeit umso interessanter, denn zwischen den Subgruppen von Fontan-Patienten konnten beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Nachlast festgestellt werden. So zeigten Patienten mit RV (Gruppe 1) eine signifikant höhere Ea als Patienten mit LV ohne vorausgegangene Norwood-OP (Gruppe 3). Auch Patienten mit LV nach Norwood-OP (Gruppe 2) zeigten eine tendenziell höhere Ea im Vergleich zu Patienten aus Gruppe 3, hinweisend auf eine höhere Nachlast auch bei dieser Patientengruppe mit rekonstruierter Aorta.

Dies war ein bedeutsamer Befund, denn die Diskrepanz der Ea ließ sich nicht durch entsprechende Unterschiede des Herzminutenvolumens erklären. Im Gegenteil zeigten Patienten aus Gruppe 1 und Gruppe 3 in der Conductance-Untersuchung einen ähnlichen Herzindex - bei Patienten aus Gruppe 2 war dieser sogar erhöht im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Aus der Zusammenschau der Befunde wird offensichtlich, dass weitere Faktoren, außer den genannten Adaptationsprozessen, zu den unterschiedlichen Nachlastbedingungen der untersuchten Fontan-Kohorte beitragen mussten.

Tatsächlich rückt die nach Norwood- bzw. Norwood-ähnlicher Operation rekonstruierte Aorta und ihre dadurch veränderten elastischen Eigenschaften zunehmend als potentiell maßgebliche Einflussgröße auf die Nachlast in den Fokus von aktuellen Studien. So befassten sich Fogel et al. mit dem Vergleich der Steifigkeit von rekonstruierten und nativen Aorten von Patienten in univentrikulärer Zirkulation und stellten eine signifikant höhere aortale Steifigkeit bei Patienten nach Rekonstruktion fest (47). Biglino et al. konnten eine signifikant reduzierte Dehnbarkeit der proximalen Neo-Aorta von HLHS-Patienten im Vergleich zu der Aorta anderer Herzen in univentrikulärer Zirkulation zeigen (102). Die Autoren postulierten, dass der im Rahmen der Norwood-OP in die Aorta eingebrachte Patch die Steifigkeit erhöht und einen maßgeblichen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der Aorta hat. Eine Beobachtung, die so auch schon in vorausgegangenen Studien als Konsequenz der umfangreichen Rekonstruktionen der Aorta ascendens und des Aortenbogens nach der Norwood-OP nahegelegt wurde (49, 50). An dieser Stelle sei die Studie Voges et al. aus dem Jahr 2010 erwähnt, die mittels kardiovaskulärer Magnetresonanz-Bildgebung ebenfalls zeigen konnte, dass die aortale Dehnbarkeit von HLHS-Patienten nach Norwood-OP deutlich reduziert im Vergleich zu der Aorta gesunder Kontrollen war (50). Besonders

interessant war dabei die Beobachtung, dass die verminderte Dehnbarkeit außerdem mit dem Ausmaß der Anreicherung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel in der Aortenwand korrelierte, welches benutzt wurde, um fibrotisches und vernarbtes Aortengewebe nachzuweisen. Kohärent zu der Annahme, dass die rekonstruktive Aorten Chirurgie maßgeblich zu der gesteigerten Ea beiträgt, konnte bei allen HLHS-Patienten nach Norwood-OP eine vermehrte Anreicherung des Kontrastmittels in den Anteilen der Aorta nachgewiesen werden, die Patch-Material enthielten.

Da in den o.g. Studien bildgebende, nicht-invasive Techniken benutzt wurden, blieb der tatsächliche Nachweis einer erhöhten Nachlast durch die Rekonstruktion der Aorta und die dadurch reduzierten elastischen Eigenschaften jedoch aus. Erst der Einsatz der Conductance-Methode im Rahmen einer Studie unserer Klinik konnte die Nachlast anhand der arteriellen Elastanz von HLHS-Patienten direkt messen (1).

Da in dieser Studie keine Vergleichskohorte untersucht wurde, konnten die Werte lediglich mit Werten aus der Literatur verglichen werden (111). Im Vergleich zu herzgesunden Erwachsenen zeigte sich eine außergewöhnlich hohe Ea von HLHS-Patienten nach Norwood-OP.

In der vorliegenden Arbeit konnte nun erstmals eine signifikant gesteigerten Ea von HLHS-Patienten im Vergleich zu anderen Fontan-Patienten gezeigt werden.

4.3.2.1 Korrelationen der Nachlast mit systolischen Funktionsparametern

Die Auswirkungen der veränderten elastischen Eigenschaften einer rekonstruierten Aorta und die mit ihr potentiell vergesellschafteten erhöhten Nachlast auf hämodynamische Parameter von Patienten in Fontan-Zirkulation waren in aktuellen Studien von zunehmendem Interesse.

Fogel et al. stellten bei den Patienten in univentrikulärer Zirkulation mit und ohne Aorten-Rekonstruktion, trotz signifikant erhöhter Steifigkeit der rekonstruierten Aorta, weder signifikante Unterschiede diverser hämodynamischer und Ventrikelfunktionsparameter wie dem HI, der EF oder der Ventrikelmasse fest, noch zeigten diese Parameter Korrelationen zu dem Grad der aortalen Versteifung (47).

Im Gegensatz dazu beschrieben Voges et al. eine negative Korrelation zwischen der angereicherten Menge von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel in der aufsteigenden Aorta und der EF des Systemventrikels von HLHS-Patienten nach Norwood-OP,

hinweisend auf einen Zusammenhang von reduzierter Dehnbarkeit der Aorta und eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (50).

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten bei der direkten Überprüfung ob und wie sich die Ea auf bestimmte systolische Ventrikelfunktionsparameter auswirkt, wesentliche Zusammenhänge demonstriert werden.

So bestand zwischen der Nachlast und dem Kontraktilitätsparameter Ees eine positive Korrelation. Dies ließ Rückschlüsse auf mögliche grundlegende Mechanismen für die bei Patienten mit einem RV festgestellte, signifikant gesteigerte Kontraktilität im Vergleich zu Patienten mit einem LV zu, denn in der untersuchten Fontan-Kohorte wiesen genau die Patienten mit einem RV auch die höchste Nachlast auf. Ferner wurde - wie bereits kürzlich an Patienten mit ausschließlich rechtsventrikulärer Morphologie des Systemventrikels beschrieben (1) - für das gesamte Patientenkollektiv eine negative Korrelation zwischen der Ea und dem lastabhängigen Funktionsparameter EF nachgewiesen. Dies erklärt letztendlich die, nach den Ergebnissen einer gesteigerten Kontraktilität des morphologischen RV vorerst konträr anmutende, erniedrigte EF dieser Patienten.

In Zusammenschau der aufgeführten Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass die nach TCPC vorgefundene gesteigerte Kontraktilität des Systemventrikels bei Patienten mit rekonstruierter Neo-Aorta, das Ergebnis von Adaptationsprozessen des Ventrikels an eine chronisch erhöhte Nachlast sein könnte.

In Tierversuchen konnte in biventrikulärer Zirkulation bereits eine Steigerung der Kontraktilität des rechten Ventrikels als Reaktion auf akute und chronische Druckbelastungen nach induzierter Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes beobachtet werden (112-114). Als Substrat für die Kontraktilitätssteigerung schien eine ventrikuläre Hypertrophie wahrscheinlich.

Passend zu dieser Annahme wurde in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 eine erhöhte Nachlast, wie sie bei pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) auf den RV einwirkt, als Haupttrigger für Adaptationsmechanismen in Form von ventrikulärer Hypertrophie identifiziert (115). Die Entstehung der Hypertrophie wurde dabei durch das Gesetz von Laplace erklärt, demzufolge durch Zunahme der Ventrikelwanddicke die im Rahmen der PAH gesteigerte Wandspannung reduziert wird. Dies scheint somit ein wichtiger Anpassungsvorgang zu sein, um vorerst den myokardialen Sauerstoffbedarf zu senken und die Perfusion des Myokards zu verbessern (115).

Ein weiterer Ansatz wurde von der Gruppe um Leeuwenburgh et al. geliefert, die in ihren Studien an neugeborenen Lämmern ein besonderes Augenmerk auf die Adaptationsmechanismen von neonatalem Myokard an eine chronisch erhöhte Nachlast legten (116, 117). Vergleichbar mit der Situation in der Fontan-Zirkulation wurde der RV über 8 Wochen hinweg einer systemischen Druckbelastung ausgesetzt. Diese führte zu einer signifikanten Zunahme (bis um 109%) der Ventrikelwanddicke des RV. Auf diese Beobachtung wurde u.a. die ebenfalls verzeichnete, signifikant gesteigerte Kontraktilität des rechten Ventrikels zurückgeführt (116).

Leeuwenburgh et al. fanden, basierend auf immunhistochemischen und histomorphometrischen Untersuchungen myokardialer Gewebeproben des rechten Ventrikels, Hinweise auf einen signifikant erhöhten Proliferationsgrad der Kardiomyozyten nach Erhöhung der Nachlast (117). Demzufolge wurde die Zunahme der Ventrikelwanddicke nach chronischer Nachlasterhöhung primär auf eine Hyperplasie statt Hypertrophie der Myozyten zurückgeführt. Leeuwenburgh et al. leiteten aus ihren Beobachtungen ab, dass diese Art der myokardialen Adaptation bei Neugeborenen mit kongenitalen Herzerkrankungen die Ventrikelfunktion durch sich anschließende Remodeling-Prozesse beeinflussen könnte.

In der Annahme, dass Patienten mit funktionell univentrikulären Herzen nach Rekonstruktion der Aorta in der frühen Neugeborenen-Periode durch die steifere Neo-Aorta einer, im Vergleich zu Patienten mit nativer Aorta, permanent erhöhten Nachlast ausgesetzt sind, könnte eine entsprechende überkompensatorische Hyperplasie des Ventrikel-Myokards mit folgenden Remodeling-Prozessen durchaus eine Erklärung für die, auch ungefähr 5 Jahre nach TCPC festgestellte, gesteigerte Kontraktilität sein. Da für die vorliegende Arbeit keine histologischen Untersuchungen des Myokards durchgeführt wurden, bleibt der genannte Erklärungsansatz an dieser Stelle spekulativ.

4.3.3 Die ventrikulo-arterielle Kopplung in der Fontan-Zirkulation

Die Fontan-Zirkulation steht im Verdacht, mit einer Diskrepanz („Mismatch“) von Kontraktilität und Nachlast, einer sogenannten Entkopplung des ventrikulo-arteriellen Systems, einherzugehen. Eine adäquate Interaktion von ventrikulärer Kontraktilität und Nachlast gilt jedoch als wichtige Determinante der mechanischen Effizienz des Herzens. Szabó et al. zeigten 2003 in einer experimentellen Tierstudie mittels Conductance-Katheter, dass es nach Fontan-Anlage zu einer signifikanten Verschlechterung der Kontraktilität des LV bei gleichzeitiger Erhöhung der Nachlast kommt (106). Bei gleichbleibender totaler mechanischer Energie nahm die Schlagarbeit des LV signifikant ab. Daraus resultierten eine dramatische Verschlechterung der ventrikulo-arteriellen Kopplung und eine signifikant reduzierte mechanische Effizienz. Da trotz dieser Beobachtung hämodynamische Parameter, wie z.B. der systemische arterielle Blutdruck, annähernd normal blieben, wurde geschlussfolgert, dass der singuläre Ventrikel in Fontan-Zirkulation zwar eine ausreichende Blutzirkulation in Ruhe gewährleisten kann, dies jedoch auf Kosten eines enorm gesteigerten Energieverbrauches im Vergleich zur biventrikulären Zirkulation geschieht.

Ähnliche Beobachtungen hinsichtlich einer Entkopplung des ventrikulo-arteriellen Systems wurden auch bei Kindern in der Fontan-Zirkulation gemacht. Unter Ruhebedingungen zeigten Senzaki et al. bei Fontan-Patienten eine zu gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Kontraktilität (38). Da die Fontan-Patienten jedoch gleichzeitig eine signifikant gesteigerte Nachlast aufwiesen, war das ventrikulo-arterielle Kopplungsverhältnis in der Fontan-Kohorte maßgeblich erniedrigt. Der ebenfalls in dieser Gruppe signifikant reduzierte Herzindex wurde folglich als Resultat der ineffizienten Interaktion von Ventrikel und Gefäßsystem gewertet.

Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer Studie, in der für den singulären Ventrikel ein wesentlich höherer Energiebedarf berechnet wurde, um dasselbe Herzzeitvolumen zu erzeugen wie ein systemischer LV in biventrikulärer Zirkulation (109). Neben der gesteigerten Nachlast, wurde dabei insbesondere der fehlende subpulmonal pumpende Ventrikel und der damit einhergehende Energieverlust zur Aufrechterhaltung des Pulmonalkreislaufs als Hauptursache für die Ineffektivität eines singulären Ventrikels in Systemposition hervorgehoben.

Im Gegensatz stehen die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit, in der die untersuchte Fontan-Kohorte nicht nur eine gut erhaltene, sondern - den Werten der Conductance-

Messungen zufolge - sogar annähernd optimale ventrikulo-arterielle Kopplung aufwies. Auch zwischen den Subgruppen zeigten sich unter Ruhebedingungen diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. In Anbetracht der erhöhten Nachlast bei Patienten aus Gruppe 1 war dies ein überaus interessantes Ergebnis, denn anders als anhand der Ergebnisse von Senzaki et al. (38) anzunehmen gewesen wäre, schien die gesteigerte Ea bei diesen Patienten nicht zu einer Entkopplung der ventrikulo-arteriellen Interaktion zu führen. Dies erklärt sich durch die gleichzeitig offensichtlich kompensatorisch gesteigerte Kontraktilität dieser Patienten.

Bereits zuvor wurde von Schlangen et al. über eine adäquate ventrikulo-arterielle Kopplung bei einer etwas jüngeren Kohorte von HLHS-Patienten in Fontan-Zirkulation berichtet (1). Durch die vorliegende Arbeit konnte die Erkenntnis einer gut erhaltenen ventrikulo-arteriellen Kopplung ungefähr 5 Jahre nach TCPC nun für alle Fontan-Patienten, unabhängig von der Ventrikelmorphologie, beschrieben werden. Kohärent mit diesem Ergebnis unterschied sich auch die EFF zwischen den Subgruppen nicht.

Ogleich diese Ergebnisse einer gut erhaltenen Kopplung zwischen Ventrikel und arteriellem Gefäßsystem vorerst sehr positiv anmuten mögen, lassen sie jedoch nicht zwangsläufig auf ein „gesundes“ kardiovaskuläres Konstrukt der Fontan-Patienten schließen.

Es ist bekannt, dass es während dem physiologischen Alterungsprozess zu einer zunehmenden Versteifung der arteriellen Gefäße kommt (111, 118). Dieses Phänomen konnte u.a. auch anhand einer mit dem Alter ansteigenden Ea untermauert werden (111). Die mit der arteriellen Versteifung einhergehende, stärkere Reflexion der Pulswellen soll dabei hauptsächlich die spätsystolische Last auf den Ventrikel erhöhen (119). Interessanterweise bleibt das Verhältnis der ventrikulo-arteriellen Kopplung trotz der veränderten Nachlastbedingungen altersunabhängig erhalten (111). Dies erklärt sich durch die parallele Versteifung des Ventrikels (76, 111, 120). Ähnlich zu der, in der vorliegenden Arbeit beobachteten, positiven Korrelation von Nachlast und Kontraktilität bei den Fontan-Patienten, konnte auch am älteren Menschen sowohl eine Erhöhung der Ea als auch der Ees im Vergleich zum jüngeren Subjekt gezeigt werden (76). Eine höhere Ees steht dabei nicht zwangsläufig stellvertretend für eine gesteigerte Kontraktilität, sondern kann auch durch Veränderungen der strukturellen Zusammensetzung und Ventrikelgeometrie beeinflusst werden (111).

Die Folgen, die sich aus der simultanen Gefäß- und Ventrikelversteifung auf die hämodynamische Stabilität und kardiale Reserve ergeben, wurden dabei durch den Begriff der „Kopplungs-Krankheit“ beschrieben (120). Zum einen führt die zunehmende Rigidität von Ventrikel und Arterien im Alter zu einer stärkeren Sensitivität des systolischen Druckes gegenüber variierenden enddiastolischen Füllungsvolumina, hinweisend auf eine größere Blutdrucklabilität (111). Zum anderen ist es schlüssig davon auszugehen, dass eine basale Erhöhung der Ees die systolische Reservefunktion des Herzens in Belastungssituationen einschränkt (76, 111).

Neben systolischen Eigenschaften sind aber auch diastolische Prozesse von der „Kopplungs-Krankheit“ betroffen. Chen et al. konnten einen Anstieg der enddiastolischen Steifigkeit mit zunehmendem Alter und außerdem eine positive Korrelation mit der Ees demonstrieren (111).

Neben den beschriebenen chronischen Prozessen an Herz- und Gefäßsystem konnten Veränderungen der systolischen und diastolischen Steifigkeit auch als Reaktion auf mittelfristige Veränderungen der Nachlastbedingungen beobachtet werden. In einer experimentellen Tierstudie ließen sich an einem RV bereits 3 Monate nach Induktion einer gesteigerten Nachlast, neben einer kompensatorisch erhöhten Ees ebenfalls eine stärkere diastolische Versteifung nachweisen (113).

Die beschriebenen Mechanismen, beobachtet am physiologisch alternden Menschen, sowie an Patienten mit hypertensiven Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, lassen durchaus Parallelen zu den Befunden an Fontan-Patienten zu, v.a. hinsichtlich des Einflusses der Nachlast auf die diastolische Ventrikelfunktion, auf die im folgenden Abschnitt näher eingegangen wird.

4.3.4 Diastolische Ventrikelfunktion

5 Jahre nach TCPC zeichneten sich unter den Fontan-Patienten bei bestimmten Subgruppen bereits erste Anzeichen von diastolischen Funktionsstörungen des Systemventrikels ab. So wiesen Patienten mit RV eine signifikant erhöhte enddiastolische Steifigkeit auf.

Eine abnormale diastolische Funktion des systemischen Ventrikels in Fontan-Zirkulation konnte bereits in diversen Studien gezeigt werden (39, 40, 55).

Der systemische RV schnitt dabei zumeist schlechter ab als der singuläre LV (40, 59, 121). Im Vergleich zu Systemventrikeln gesunder Kontrollen konnten jedoch auch für den morphologischen LV in univentrikulärer Zirkulation eingeschränkte diastolische Eigenschaften nachgewiesen werden (122, 123).

Die Pathomechanismen, die den diastolischen Funktionsstörungen von Patienten in der Fontan-Zirkulation zu Grunde liegen sind vermutlich multifaktorieller Art und affektieren die Diastole außerdem in unterschiedlichen Phasen.

Statische Funktionsparameter der diastolischen Ventrikelfunktion wie das enddiastolische Volumen sowie der enddiastolische Druck zeigten in der vorliegenden Fontan-Kohorte kaum Unterschiede zwischen den Subgruppen. Letzterer ist dabei vorrangig als Parameter der spät-diastolischen, passiven Ventrikel-eigenschaften zu verstehen. Verglichen mit Referenzwerten aus dem CMR war der EDVi in unserer Fontan-Kohorte eher niedrig (101). Trotz der höheren Offenheitsrate der Fenestration und häufigerem Nachweis einer AV-Klappeninsuffizienz unterschied sich das EDVi der Patienten mit RV nicht von demjenigen der Patienten mit LV. Im Gegensatz dazu wurde in vorausgegangenen Studien über leicht erhöhte enddiastolische Volumina bei Fontan-Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern berichtet (40, 100). Ein erhöhtes EDVi konnte dabei kürzlich als unabhängiger Risikofaktor für ein transplantationsfreies Überleben von Patienten, lange nach Fontan-Komplettierung identifiziert werden (124). Auch hinsichtlich der früh-diastolischen aktiven Ventrikelrelaxation, bestimmt anhand der Zeitkonstante τ und der dp/dt_{\min} konnten zwischen den Fontan-Subgruppen in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dennoch zeigten Patienten mit RV eine dezente Verlängerung von τ , hinweisend auf eine potentiell verzögerte Ventrikelrelaxation. Unkoordinierte ventrikuläre Relaxationsvorgänge und Verzögerungen der isovolumetrischen Relaxationszeit sind prinzipiell bekannte Phänomene bei Fontan-Patienten (55).

Als eine mögliche Ätiologie für die gestörte myokardiale Relaxation gilt u.a. eine abnorm erhöhte Nachlast (125). In einer Tierstudie wurde gezeigt, dass eine gesteigerte Nachlast die myokardiale Relaxation verlangsamt (126). Die Lastabhängigkeit der Diastole kann dabei dadurch erklärt werden, dass es, bei stark erhöhter Nachlast, durch weiteren Druckaufbau des Ventrikelmyokards nach der Transition von myokardialer Anspannung zu Relaxation zu einer globalen Verzögerung der Ventrikelrelaxation kommt und diese inkomplett verbleibt (125). Dabei scheint sich insbesondere die, wie bei der arteriellen Versteifung beobachtete erhöhte, spätsystolische Last negativ auf die diastolischen Relaxationsvorgänge auszuwirken (127).

Als weiterer, wichtiger Mechanismus scheint außerdem die Reduktion der chronischen Volumenüberladung des systemischen Ventrikels zu Störungen der myokardialen Entspannung beizutragen. Die Volumenreduktion, die früher auf einen Schlag durch Schaffung der Fontan-Zirkulation und heute in abgestufter Form im Rahmen der vorgeschalteten Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose durchgeführt wird, bewirkt eine initiale Abnahme des Durchmessers der Ventrikelhöhle, bei gleichzeitigem Anstieg der Ventrikelwanddicke, verursacht durch die weiterhin vorhandene Volumeninduzierte exzentrische Myokard-Hypertrophie. Dies konnte am Tiermodell (128) sowie an Patienten kurz nach Fontan-Anlage gezeigt werden (129). Das gesteigerte Masse-Volumen Verhältnis führt zu einer vermehrten Trägheit des Ventrikels mit Wandbewegungsstörungen, unkoordinierten frühen Relaxationsprozessen sowie zu einer verlängerten isovolumetrischen Relaxationszeit, mit negativen Effekten hauptsächlich auf die früh-diastolische Ventrikelfüllung (55, 128, 129). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die Ventrikelhypertrophie in der postoperativen Periode nach Fontan-Anlage zurückbildet (128) und sich das ventrikuläre Masse-Volumen Verhältnis bereits früh nach Fontan-OP normalisiert (130). Auch lange nach Fontan-Anlage wurden an Patienten, mit einem medianen Alter von ungefähr 20 Jahren, mittels CMR normale Werte für das ventrikuläre Masse-Volumen Verhältnis nachgewiesen (58). Nichtsdestotrotz konnten in einer longitudinalen Studie an Fontan-Patienten, 11 Jahre nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation, echokardiographische Zeichen einer Relaxationsstörungen nachgewiesen und zusätzlich die Entwicklung einer beeinträchtigten ventrikulären Compliance aufgedeckt werden (56).

Die Prozesse, die zu den Einschränkungen der ventrikulären Compliance führen, sind bislang nicht in Gänze aufgeklärt. Es wurde vermutet, dass die Grundlagen dafür u.a.

bereits vor Anlage der Fontan-Zirkulation gelegt werden (56). Dafür spricht, dass bei Patienten mit Trikuspidalatresie im Vergleich zu biventrikulären Herzen ein höherer Fibrosierungsgrad des LV und eine altersabhängige Zunahme der subepikardialen Fibrose gezeigt wurde (131).

Als weiterer Mechanismus wird außerdem die chronische Vorlast-Reduktion des Systemventrikels diskutiert, die bei Fontan-Patienten durch den verminderten pulmonalen Blutfluss gegeben ist (132). Eine reduzierte Compliance eines permanent unzureichend gefüllten Systemventrikels konnte z.B. bei Patienten mit Mitralklappenstenose nachgewiesen werden (133).

Obwohl die Fontan-Subgruppen der vorliegenden Arbeit von ähnlichen Vorlastbedingungen ausgingen, die Nachlast hingegen signifikante Unterschiede zeigte, konnten keine erheblichen Unterschiede für τ zwischen den Subgruppen beobachtet werden.

Trotzdem zeigten sich signifikante Unterschiede der diastolischen Ventrikelfunktion. Wie bereits eingangs erwähnt, wiesen Patienten mit RV eine signifikante, aber auch solche mit LV und vorausgegangener Norwood-OP eine tendenziell erhöhte Eed auf. Da sich die diastolische Dysfunktion nicht primär durch eine Störung der frühen Relaxation erklären lässt, müssen weitere Prozesse an ihrer Entstehung beteiligt sein.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten eher auf den bedeutenden Einfluss der Nachlasterrhöhung hin. Die Nachlast war signifikant bei Patienten aus Gruppe 1, aber auch bei Patienten aus Gruppe 2 tendenziell erhöht. Weiterhin konnte eine positive Korrelation der Ea mit der Eed für die gesamte Kohorte berechnet werden – ein Befund der unverkennbar den Einfluss der Nachlast auf die diastolische Funktion unterstreicht. Konsistent mit dieser Korrelation konnten bei den Patientengruppen mit gesteigerter Nachlast (Gruppe 1 und Gruppe 2) ebenfalls erhöhte Werte der Eed und somit Anzeichen einer stärker eingeschränkten diastolischen Funktion als bei Patienten der Gruppe 3 festgestellt werden.

Die Assoziation zwischen erhöhter Nachlast und diastolischer Dysfunktion wurde bereits zuvor an HLHS-Patienten in der Fontan-Zirkulation gezeigt (1).

Ein Erklärungsansatz für den zu Grunde liegenden Pathomechanismus, lässt sich dabei aus Studien ableiten, die eine vermehrte Kollagen-Synthese im hypertrophierten Myokard druckbelasteter Ventrikel nachwiesen (134-137). Neben den günstigen

stabilisierenden Eigenschaften, determiniert die kollagene Matrix nämlich auch die myokardiale Steifigkeit (138, 139).

Im Rahmen der erhaltenen ventrikulo-arterielle Kopplung, wie sie bei der vorliegenden Fontan-Kohorte beobachtet wurde, kann, als Reaktion auf die gesteigerte Nachlast, eine adaptive Hypertrophie des Ventrikels vermutet werden. Es ist wahrscheinlich, dass dadurch inadäquat akkumuliertes Kollagen so zur Steigerung der myokardialen Steifigkeit und gleichzeitig zur Senkung der Compliance führt (140). Tatsächlich konnte eine vermehrte Fibrosierung des systemischen Ventrikels in neueren Studien mittels CMR (141) und modernen echokardiographischen Techniken (123) als geläufiges Phänomen bei Fontan-Patienten nachgewiesen werden. Ebenso wie in ähnlichen Studien an erwachsenen Patienten nach Korrektur-OP einer Fallot'schen-Tetralogie sowie Transposition der großen Arterien (142, 143), konnte auch bei den Fontan-Patienten in der CMR- und Echokardiographie-Studie der gesteigerte Fibrosierungsgrad mit dem häufigeren Vorkommen von regionalen Wandbewegungsstörungen und einer ungünstigeren Ventrikel-Mechanik assoziiert werden.

Der genaue prognostische Wert der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion für das Langzeit-Outcome nach Fontan-OP ist bislang noch unklar. Obgleich die frühdiastolische Funktionsstörung bereits als negativer Einflussfaktor auf das perioperative Outcome nach Fontan-Komplettierung identifiziert wurde (57), so stehen vergleichbare Studien über die Auswirkung einer eingeschränkten Compliance auf den Langzeitverlauf noch aus. Dennoch legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass eine gesteigerte Nachlast in Form einer erhöhten Ea höchst wahrscheinlich zu der Entwicklung diastolischer Funktionseinschränkungen beiträgt.

4.4 Vergleich der kardialen Reservefunktion der Fontan-Subgruppen

In Situationen körperlicher Belastung kommt es zu einer Zunahme des Sympathikotonus mit Stimulation der β -Adrenorezeptoren des Herzens. Die kardiale Reservefunktion determiniert u.a. das Vermögen die Herzleistung an diese β -adrenerge Stimulationen anzupassen. Um bei körperlicher Belastung dem vermehrten Sauerstoffbedarf von Organen und arbeitender Muskulatur gerecht zu werden muss der Herzindex angemessen gesteigert werden. Neben einer Erhöhung der Herzfrequenz und Steigerung der Kontraktilität des Myokards, muss in diesem Rahmen außerdem die Relaxation des Herzmuskels beschleunigt ablaufen.

Um die systolische und diastolische Reservefunktion der Fontan-Patienten zu vergleichen, wurden die lastunabhängigen Ventrikelfunktionsparameter sowie die ventrikulo-arterielle Kopplung während einer simulierten körperlichen Belastungssituation durch β -adrenerge Stimulation mittels Dobutamin-Infusion gemessen.

Im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen in Ruhe, kam es unter Dobutamin in der gesamten Fontan-Kohorte zu einer signifikanten Steigerung der beiden Kontraktilitätsparameter Ees und PRSW. Bei Patienten mit einem RV war dabei die Steigerung der Ees signifikant stärker ausgeprägt als bei Patienten mit einem LV ohne vorausgegangene Norwood-OP, hinweisend auf eine größere kontraktile Reserve der Patienten mit einem RV.

Interessanterweise nahm, wenn auch nicht signifikant, die Ventrikelsteifigkeit nach Dobutamin-Gabe bei Patienten aus Gruppe 1 und 3 tendenziell zu. Wenn man den positiv lusitropen Effekt einer β -adrenerge Stimulation bedenkt, der erst kürzlich für eine etwas jüngere Gruppe von Fontan-Patienten beschrieben wurde (38), war dieses Ergebnis überraschend.

Kohärent mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnten Senzaki et al. bei Fontan-Patienten ebenfalls eine Steigerung der Kontraktilität nach β -adrenerger Stimulation zeigen (38). Im Gegensatz zu den vorliegenden Hinweisen auf eine vermutlich eher eingeschränkte diastolische Funktion bei körperlicher Belastung, konnten sie außerdem unter β -adrenerger Stimulation eine beschleunigte Relaxation des Ventrikelmyokards nachweisen. Die beobachteten Verbesserungen der kontraktile Eigenschaften aber auch der diastolischen Ventrikelfunktion in der Fontan-Kohorte

waren dabei vergleichbar zu denen gesunder Kontrollpersonen. Als prägnanten Unterschied zwischen den Fontan-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen in biventrikulärer Zirkulation, stellten Senzaki et al. trotzdem ein signifikant vermindertes Steigerungsvermögen des Herzindex während β -adrenerger Stimulation bei Fontan-Patienten fest, was letztendlich doch auf der Fontan-Zirkulation inhärente Limitationen der kardialen Reserve hinwies.

Auch bei erwachsenen Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz können Einschränkungen der kardialen Antwort auf β -adrenerge Stimulationen beobachtet werden (144, 145). Man weiß, dass es bei diesen Patienten, korrelierend mit der Schwere der Erkrankung, zu einer zunehmenden Herabregulation der kardialen β -Rezeptoren kommt (144, 146, 147). Dieser Mechanismus, der einerseits der Abschirmung des Herzens vor den ungünstigen Effekten einer chronischen β -Rezeptor Stimulation durch dauerhaft erhöhte Katecholamin-Spiegel schützt, geht gleichzeitig auf Kosten einer funktionell limitierten kontraktiven Reserve (148). Eine reduzierte kardiale Reserve ist dabei mit einer herabgesetzten körperlichen Belastbarkeit dieser Patienten assoziiert (145).

Ähnliche Mechanismen wie bei einer Herzinsuffizienz könnten auch bei der durch Senzaki et al. beobachteten Einschränkung der kardialen Reserve in Form des eingeschränkt steigerbaren Herzindex von Fontan-Patienten vermutet werden. Dafür spräche, dass auch bei Fontan-Patienten z.T. erhöhte Spiegel des, bei vermehrter Kammerdehnung in den Herzmuskelzellen gebildeten, „Herzinsuffizienz-Markers“ NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) nachgewiesen werden konnten und diese Patienten tatsächlich eine schwächer ausgeprägte kardiale Antwort auf β -adrenerge Stimulation zeigten (100). Dagegen spricht jedoch der zumeist gute funktionelle Status von Patienten in der Fontan-Zirkulation, sowie die normwertigen Plasmakonzentrationen von Katecholaminen bei der deutlichen Mehrheit der Patienten (100). Anders als bei Patienten mit chronischem Herzversagen, war außerdem in der vorliegenden, wie auch in anderen Arbeiten (38, 100, 149), die kontraktile Reserve als Antwort auf β -adrenerge Stimulation bei den Fontan-Patienten gut erhalten.

Nichtsdestotrotz konnte wiederholt gezeigt werden, dass das Schlagvolumen unter Dobutamin-Gabe kaum ansteigt (100, 150). Den größten Beitrag zu dieser unphysiologischen Reaktion auf β -adrenerge Stimulation scheint dabei die verminderte Vorlast-Reserve der Fontan-Patienten zu leisten. Während gesunde Kontrollpersonen

auf Gabe von Dobutamin mit einem konstant bleibenden EDVi und erhöhten SVi reagieren (89), konnte bei Fontan-Patienten gezeigt werden, dass das EDVi unter kardialen Stressbedingungen ungewöhnlich stark abnimmt, verbunden mit einem Unvermögen das SVi adäquat zu steigern (100, 149). Auch Senzaki et al. identifizierten die limitierte Vorlastreserve als ursächlich für die eingeschränkte Steigerungsmöglichkeit des HI während β -adrenerger Stimulation (38).

Die Ätiologie der eingeschränkten Vorlastreserve setzt sich dabei aus mehreren Punkten zusammen. Neben dem Fehlen eines subpulmonalen, pumpenden Ventrikels, kommen weitere, der Fontan-Zirkulation innewohnende, pathophysiologische Erklärungen in Betracht. Dazu zählen z.B. ein, mit steigendem Blutfluss in der Vena cava (wie bei körperlicher Belastung vorzufinden), unproportional starker Energieverlust innerhalb der TCPC (151, 152), welcher eine Steigerung des venösen Blutflusses über einen gewissen Punkt hinaus während körperlicher Belastung womöglich nicht zulässt. Weiterhin gibt es Hinweise auf einen generell erhöhten Tonus der peripher-venösen Gefäße bei Fontan-Patienten (153). Eine verminderte Mobilisation des Blutes bei Belastung aus dem peripheren Gefäßsystem ist daher ebenfalls denkbar. Interessanterweise scheint sich die bei Fontan-Patienten in Ruhe beobachtete diastolische Dysfunktion insgesamt wenig auf die reduzierte Vorlastreserve unter Stressbedingungen auszuwirken, die verlängerte Relaxationszeit des Ventrikels hat offenbar einen vernachlässigbar geringen Effekt auf die ventrikuläre Füllung während körperlicher Belastung (38, 56, 149).

In der vorliegenden Arbeit wurden weder die Veränderungen der Vorlastparameter noch des SV unter Dobutamin analysiert. Da die vorliegenden Ergebnisse auf eine gut erhaltene kontraktile Reserve der Fontan-Patienten hinweisen, scheint eine limitiert steigerungsfähigen Vorlastreserve in der Fontan-Zirkulation als Ursache für eine eingeschränkte Steigerungsmöglichkeit des SVi und HI unter körperlicher Belastung zumindest im mittelfristigen Verlauf plausibel.

5 Zusammenfassung

Da, trotz mittelfristig exzellenter Überlebensraten (26, 54), mehr als ein Drittel der Patienten in Fontan-Zirkulation im Verlauf zum Teil schwerwiegende Komplikationen entwickelt (26) und das langfristige Überleben bisher noch ungewiss ist (27), gilt es potentielle Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome dieser Patienten zu identifizieren. Als prognostisch ungünstiger Faktor gilt u.a. eine rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels (12, 13). Für Fontan-Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel wurde wiederholt eine schlechtere systolische Ventrikelfunktion als bei Patienten mit dominantem linken Ventrikel beschrieben (39, 40). Eine eingeschränkte systolische Ventrikelfunktion kann zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität beitragen (10). Obwohl demnach die Schlussfolgerung nahe läge, dass Fontan-Patienten mit einem singulären rechten Ventrikel im Vergleich zu Fontan-Patienten mit einem singulären linken Ventrikel deutlich benachteiligt wären, gibt es Hinweise darauf, dass sich die frühen und mittelfristigen Überlebensraten dieser Patientengruppen nicht unterscheiden (12).

Als geläufiger Parameter zur Beschreibung der systolischen Ventrikelfunktion von Fontan-Patienten dient die Ejektionsfraktion (39, 40). Diese ist jedoch abhängig von der Vordehnung des Herzmuskels sowie von der auf den Ventrikel einwirkenden Nachlast. Um die Ventrikelfunktion von Fontan-Patienten unabhängig von äußeren Lastbedingungen zu analysieren, wurden in der vorliegenden Arbeit lastunabhängige Ventrikelfunktionsparameter mithilfe der Conductance-Kathetertechnik erhoben. Anhand dieser Parameter wurde die intrinsische systolische und diastolische Ventrikelfunktion von Patienten mit einem rechten Ventrikel und einem linken Ventrikel knapp 5 Jahre nach Fontan-Komplettierung beurteilt und verglichen. Da aktuelle Studien vermehrt Hinweise auf eine erhöhte Steifigkeit der rekonstruierten Aorta nach Norwood-Operation lieferten (47-50), wurden die Patienten mit einem linken Systemventrikel weiterhin anhand einer vorausgegangenen Norwood-ähnlichen Prozedur unterteilt. So sollte der Einfluss der Aortenrekonstruktion auf die Ventrikelfunktion genauer beleuchtet werden. Patienten mit einem rechten Ventrikel hatten alle ein hypoplastisches Linksherzsyndrom und somit zwangsläufig im Rahmen der Norwood-Operation eine Patch-Erweiterung des Aortenbogens erhalten. Tatsächlich war die arterielle Elastanz bei Patienten nach Norwood-Operation höher als bei solchen mit nativer Aorta. Interessanterweise zeigte sich bei den Patienten mit einem rechten

Ventrikel außerdem eine, im Vergleich zu den beiden Patientengruppen mit linkem Ventrikel, erhöhte endsystolische Elastanz, hinweisend auf eine bessere Kontraktilität des singulären rechten Ventrikels in Fontan-Zirkulation. Die ventrikulo-arterielle Kopplung unterschied sich zwischen den Patientengruppen nicht. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen die Annahme zu, dass Patienten nach Norwood-Operation zwar permanent einer höheren Nachlast ausgesetzt sind, diese jedoch - zumindest im mittelfristigen Verlauf - durch eine Steigerung der Kontraktilität kompensiert wird und so die ventrikulo-arterielle Kopplung vorerst aufrecht erhalten werden kann. Passend zu dem guten funktionellen Status, war auch die kontraktile Reserve während β -adrenerger Stimulation bei allen Fontan-Patienten gut erhalten.

Um die diastolische Ventrikelfunktion zu analysieren, wurde die enddiastolische Steifigkeit bestimmt. Sie war bei Patienten mit einem rechten Ventrikel signifikant, aber auch bei Patienten mit einem linken Ventrikel und vorausgegangener Norwood-Operation tendenziell erhöht, hinweisend auf eine diastolische Dysfunktion bei Patienten nach Aortenrekonstruktion. Die signifikante Korrelation der enddiastolischen Steifigkeit mit der arteriellen Elastanz machte den ungünstigen Einfluss der gesteigerten Nachlast auf die diastolische Funktion offensichtlich. Es kann angenommen werden, dass sich eine diastolische Dysfunktion negativ auf den Langzeitverlauf von Patienten in Fontan-Zirkulation auswirkt (56).

Zusammenfassend wird die erhöhte Nachlast, insbesondere verursacht durch die Aortenbogenerweiterung bei der Norwood-Operation, durch eine Steigerung der Kontraktilität kompensiert. Ob dies ein dauerhafter Kompensationsmechanismus ist, müssen Folgestudien zeigen. Die diastolische Ventrikelfunktion war unabhängig von der Ventrikelmorphologie bereits 5 Jahre nach Fontan-Komplettierung reduziert. Da die Nutzung von Patch-Material für die Rekonstruktion der Aorta mit den heute überwiegend angewendeten Operationstechniken insbesondere bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom meist unvermeidbar ist, gilt es ein Augenmerk auf weitere Modifikationen der Rekonstruktionstechniken zu legen, um die Versteifung der Aorta und die dadurch entstehenden negativen Effekte auf den Ventrikel zu verringern.

6 Literaturverzeichnis

1. Schlangen, J., Fischer, G., Petko, C., Hansen, J. H., Voges, I., Rickers, C., Kramer, H. H., Uebing, A. (2013): Arterial elastance and its impact on intrinsic right ventricular function in palliated hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*, 168 (6), 5385-5389.
2. Kramer, H.-H., Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie Kiel, (o.J.): Kinderherzfibel [Internet]. Zu finden unter: <http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/index.html>. [Zitiert am 06.12.2017].
3. Fontan, F., Baudet, E. (1971): Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*, 26 (3), 240-248.
4. Norwood, W. I., Lang, P., Casteneda, A. R., Campbell, D. N. (1981): Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 82 (4), 511-519.
5. d'Udekem, Y., Iyengar, A. J., Cochrane, A. D., Grigg, L. E., Ramsay, J. M., Wheaton, G. R., Penny, D. J., Brizard, C. P. (2007): The fontan procedure: Contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation*, 116 (11 Suppl), I157-164.
6. Stephenson, E. A., Lu, M., Berul, C. I., Etheridge, S. P., Idriss, S. F., Margossian, R., Reed, J. H., Prakash, A., Sleeper, L. A., Vetter, V. L., Blafox, A. D. (2010): Arrhythmias in a contemporary fontan cohort: Prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol*, 56 (11), 890-896.
7. Wolff, D., van Melle, J. P., Ebels, T., Hillege, H., van Slooten, Y. J., Berger, R. M. (2014): Trends in mortality (1975-2011) after one- and two-stage fontan surgery, including bidirectional glenn through fontan completion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 45 (4), 602-609.
8. Furck, A. K., Uebing, A., Hansen, J. H., Scheewe, J., Jung, O., Fischer, G., Rickers, C., Holland-Letz, T., Kramer, H. H. (2010): Outcome of the norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: A 12-year single-center survey. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139 (2), 359-365.
9. De Vadder, K., Van De Bruaene, A., Gewillig, M., Meyns, B., Troost, E., Budts, W. (2014): Predicting outcome after fontan palliation: A single-centre experience, using simple clinical variables. *Acta Cardiol*, 69 (1), 7-14.
10. Hosein, R. B., Clarke, A. J., McGuirk, S. P., Griselli, M., Stumper, O., De Giovanni, J. V., Barron, D. J., Brawn, W. J. (2007): Factors influencing early and late outcome following the fontan procedure in the current era. The 'two commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg*, 31 (3), 344-352; discussion 353.

11. Kotani, Y., Kasahara, S., Fujii, Y., Yoshizumi, K., Oshima, Y., Otsuki, S., Akagi, T., Sano, S. (2009): Clinical outcome of the fontan operation in patients with impaired ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg*, 36 (4), 683-687.
12. McGuirk, S. P., Winlaw, D. S., Langley, S. M., Stumper, O. F., de Giovanni, J. V., Wright, J. G., Brawn, W. J., Barron, D. J. (2003): The impact of ventricular morphology on midterm outcome following completion total cavopulmonary connection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 24 (1), 37-46.
13. Khairy, P., Fernandes, S. M., Mayer, J. E., Jr., Triedman, J. K., Walsh, E. P., Lock, J. E., Landzberg, M. J. (2008): Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with fontan surgery. *Circulation*, 117 (1), 85-92.
14. Vanpraagh, R., Ongley, P. A., Swan, H. J. (1964): Anatomic types of single or common ventricle in man. Morphologic and geometric aspects of 60 necropsied cases. *Am J Cardiol*, 13 (3), 367-386.
15. Anderson, R. H., Becker, A. E., Freedom, R. M., Quero-Jimenez, M., Macartney, F. J., Shinebourne, E. A., Wilkinson, J. L., Tynan, M. (1979): Problems in the nomenclature of the univentricular heart. *Herz*, 4 (2), 97-106.
16. Anderson, R. H., Becker, A. E., Tynan, M., Macartney, F. J., Rigby, M. L., Wilkinson, J. L. (1984): The univentricular atrioventricular connection: Getting to the root of a thorny problem. *Am J Cardiol*, 54 (7), 822-828.
17. Jacobs, M. L., Anderson, R. H. (2006): Nomenclature of the functionally univentricular heart. *Cardiol Young*, 16 Suppl 1, 3-8.
18. Lindinger, A., Schwedler, G., Hense, H. W. (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in germany: Results of the first registration year of the pan study (july 2006 to june 2007). *Klin Padiatr*, 222 (5), 321-326.
19. Jacobs, M. L., Mayer Jr, J. E. (2000): Congenital heart surgery nomenclature and database project: Single ventricle. *The Annals of Thoracic Surgery*, 69 (3, Supplement 1), 197-204.
20. Anderson, R. H., Tynan, M., Freedom, R. M., Quero-Jimenez, M., Macartney, F. J., Shinebourne, E. A., Wilkinson, J. L., Becker, A. E. (1979): Ventricular morphology in the univentricular heart. *Herz*, 4 (2), 184-197.
21. Khairy, P., Poirier, N., Mercier, L. A. (2007): Univentricular heart. *Circulation*, 115 (6), 800-812.
22. Rao, P. S. (2000): Tricuspid atresia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2 (6), 507-520.

23. Haas, N. A., Jux, C., Photiadis, J., Kramer, H. H. (2013): S2k leitlinie pädiatrische kardiologie: Hypoplastisches linksherzsyndrom (hlhs) im kindes- und jugendalter [Internet]. AWMF online Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Zu finden unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-030l_S2k_Hypoplastisches_Linksherzsyndrom_HLHS_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf. [Zitiert am 07.11.2016].
24. Hager, A., Ovroutski, S., Cesnjevar, R. (2011): S2k leitlinie pädiatrische kardiologie: Univentrikuläres herz im kindes- und jugendalter [Internet]. AWMF online Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Zu finden unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-039l_S2k_Univentrikul%C3%A4res_Herz_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf. [Zitiert am 07.11.2016].
25. de Leval, M. R., Kilner, P., Gewillig, M., Bull, C. (1988): Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96 (5), 682-695.
26. Tweddell, J. S., Nersesian, M., Mussatto, K. A., Nugent, M., Simpson, P., Mitchell, M. E., Ghanayem, N. S., Pelech, A. N., Marla, R., Hoffman, G. M. (2009): Fontan palliation in the modern era: Factors impacting mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*, 88 (4), 1291-1299.
27. Hsu, D. T. (2015): The fontan operation: The long-term outlook. *Curr Opin Pediatr*, 27 (5), 569-575.
28. Driscoll, D. J. (2007): Long-term results of the fontan operation. *Pediatr Cardiol*, 28 (6), 438-442.
29. Idorn, L., Juul, K., Jensen, A. S., Hanel, B., Nielsen, K. G., Andersen, H., Reimers, J. I., Sorensen, K. E., Sondergaard, L. (2013): Arrhythmia and exercise intolerance in fontan patients: Current status and future burdens. *Int J Cardiol*, 168 (2), 1458-1465.
30. Weipert, J., Noebauer, C., Schreiber, C., Kostolny, M., Zrenner, B., Wacker, A., Hess, J., Lange, R. (2004): Occurrence and management of atrial arrhythmia after long-term fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127 (2), 457-464.
31. Gewillig, M. (2005): The fontan circulation. *Heart*, 91 (6), 839-846.
32. van den Bosch, A. E., Roos-Hesselink, J. W., Van Domburg, R., Bogers, A. J., Simoons, M. L., Meijboom, F. J. (2004): Long-term outcome and quality of life in adult patients after the fontan operation. *Am J Cardiol*, 93 (9), 1141-1145.

33. Diller, G. P., Giardini, A., Dimopoulos, K., Gargiulo, G., Muller, J., Derrick, G., Giannakoulas, G., Khambadkone, S., Lammers, A. E., Picchio, F. M., Gatzoulis, M. A., Hager, A. (2010): Predictors of morbidity and mortality in contemporary fontan patients: Results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*, 31 (24), 3073-3083.
34. Hirsch, J. C., Goldberg, C., Bove, E. L., Salehian, S., Lee, T., Ohye, R. G., Devaney, E. J. (2008): Fontan operation in the current era: A 15-year single institution experience. *Annals of surgery*, 248 (3), 402-410.
35. d'Udekem, Y., Cheung, M. M., Setyapranata, S., Iyengar, A. J., Kelly, P., Buckland, N., Grigg, L. E., Weintraub, R. G., Vance, A., Brizard, C. P., Penny, D. J. (2009): How good is a good fontan? Quality of life and exercise capacity of fontans without arrhythmias. *Ann Thorac Surg*, 88 (6), 1961-1969.
36. Muller, J., Christov, F., Schreiber, C., Hess, J., Hager, A. (2009): 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*, 30 (23), 2915-2920.
37. Giardini, A., Hager, A., Pace Napoleone, C., Picchio, F. M. (2008): Natural history of exercise capacity after the fontan operation: A longitudinal study. *Ann Thorac Surg*, 85 (3), 818-821.
38. Senzaki, H., Masutani, S., Ishido, H., Taketazu, M., Kobayashi, T., Sasaki, N., Asano, H., Katogi, T., Kyo, S., Yokote, Y. (2006): Cardiac rest and reserve function in patients with fontan circulation. *J Am Coll Cardiol*, 47 (12), 2528-2535.
39. Nakamura, Y., Yagihara, T., Kagisaki, K., Hagino, I., Kobayashi, J. (2011): Ventricular performance in long-term survivors after fontan operation. *Ann Thorac Surg*, 91 (1), 172-180.
40. Anderson, P. A., Sleeper, L. A., Mahony, L., Colan, S. D., Atz, A. M., Breitbart, R. E., Gersony, W. M., Gallagher, D., Geva, T., Margossian, R., McCrindle, B. W., Paridon, S., Schwartz, M., Stylianou, M., Williams, R. V., Clark, B. J., 3rd, Pediatric Heart Network, I. (2008): Contemporary outcomes after the fontan procedure: A pediatric heart network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 52 (2), 85-98.
41. Gentles, T. L., Mayer, J. E., Jr., Gauvreau, K., Newburger, J. W., Lock, J. E., Kupferschmid, J. P., Burnett, J., Jonas, R. A., Castaneda, A. R., Wernovsky, G. (1997): Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114 (3), 376-391.
42. Ohuchi, H., Yasuda, K., Hasegawa, S., Miyazaki, A., Takamuro, M., Yamada, O., Ono, Y., Uemura, H., Yagihara, T., Echigo, S. (2001): Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the fontan operation. *J Am Coll Cardiol*, 37 (7), 1967-1974.

43. Julsrud, P. R., Weigel, T. J., Van Son, J. A., Edwards, W. D., Mair, D. D., Driscoll, D. J., Danielson, G. K., Puga, F. J., Offord, K. P. (2000): Influence of ventricular morphology on outcome after the fontan procedure. *Am J Cardiol*, 86 (3), 319-323.
44. Seckeler, M. D., O'Leary, E., Anitha Jayakumar, K. (2015): Ventricular morphology is a determinant of diastolic performance in patients with single ventricle physiology undergoing stage 3 palliative surgery. *Pediatr Cardiol*, 36 (4), 732-736.
45. Sano, T., Ogawa, M., Yabuuchi, H., Matsuda, H., Nakano, S., Shimazaki, Y., Taniguchi, K., Arisawa, J., Hirose, H., Kawashima, Y. (1988): Quantitative cineangiographic analysis of ventricular volume and mass in patients with single ventricle: Relation to ventricular morphologies. *Circulation*, 77 (1), 62-69.
46. Sano, T., Ogawa, M., Taniguchi, K., Matsuda, H., Nakajima, T., Arisawa, J., Shimazaki, Y., Nakano, S., Kawashima, Y. (1989): Assessment of ventricular contractile state and function in patients with univentricular heart. *Circulation*, 79 (6), 1247-1256.
47. Fogel, M. A., Li, C., Nicolson, S. C., Spray, T. L., Gaynor, J. W., Fuller, S., Keller, M. S., Harris, M. A., Yoganathan, A. P., Whitehead, K. K. (2014): Comparison by magnetic resonance phase contrast imaging of pulse-wave velocity in patients with single ventricle who have reconstructed aortas versus those without. *Am J Cardiol*, 114 (12), 1902-1907.
48. Bhat, D. P., Gupta, P., Aggarwal, S. (2015): Elevated aortic augmentation index in children following fontan palliation: Evidence of stiffer arteries? *Pediatr Cardiol*, 36 (6), 1232-1238.
49. Cardis, B. M., Fyfe, D. A., Mahle, W. T. (2006): Elastic properties of the reconstructed aorta in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*, 81 (3), 988-991.
50. Voges, I., Jerosch-Herold, M., Hedderich, J., Westphal, C., Hart, C., Helle, M., Scheewe, J., Pardun, E., Kramer, H. H., Rickers, C. (2010): Maladaptive aortic properties in children after palliation of hypoplastic left heart syndrome assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*, 122 (11), 1068-1076.
51. Siebenmann, R., von Segesser, L., Schneider, K., Schneider, J., Senning, A., Turina, M. (1989): Late failure of systemic ventricle after atrial correction for transposition of great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*, 3 (2), 119-123; discussion 123-114.
52. Termignon, J. L., Leca, F., Vouhe, P. R., Vernant, F., Bical, O. M., Lecompte, Y., Neveux, J. Y. (1996): "Classic" repair of congenitally corrected transposition and ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg*, 62 (1), 199-206.
53. Piran, S., Veldtman, G., Siu, S., Webb, G. D., Liu, P. P. (2002): Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation*, 105 (10), 1189-1194.

54. d'Udekem, Y., Iyengar, A. J., Galati, J. C., Forsdick, V., Weintraub, R. G., Wheaton, G. R., Bullock, A., Justo, R. N., Grigg, L. E., Sholler, G. F., Hope, S., Radford, D. J., Gentles, T. L., Celermajer, D. S., Winlaw, D. S. (2014): Redefining expectations of long-term survival after the fontan procedure: Twenty-five years of follow-up from the entire population of australia and new zealand. *Circulation*, 130 (11 Suppl 1), S32-38.
55. Penny, D. J., Rigby, M. L., Redington, A. N. (1991): Abnormal patterns of intraventricular flow and diastolic filling after the fontan operation: Evidence for incoordinate ventricular wall motion. *Br Heart J*, 66 (5), 375-378.
56. Cheung, Y. F., Penny, D. J., Redington, A. N. (2000): Serial assessment of left ventricular diastolic function after fontan procedure. *Heart*, 83 (4), 420-424.
57. Border, W. L., Syed, A. U., Michelfelder, E. C., Khoury, P., Uzark, K. C., Manning, P. B., Pearl, J. M. (2003): Impaired systemic ventricular relaxation affects postoperative short-term outcome in fontan patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126 (6), 1760-1764.
58. Eicken, A., Fratz, S., Gutfried, C., Balling, G., Schwaiger, M., Lange, R., Busch, R., Hess, J., Stern, H. (2003): Hearts late after fontan operation have normal mass, normal volume, and reduced systolic function: A magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*, 42 (6), 1061-1065.
59. Kaneko, S., Khoo, N. S., Smallhorn, J. F., Tham, E. B. (2012): Single right ventricles have impaired systolic and diastolic function compared to those of left ventricular morphology. *J Am Soc Echocardiogr*, 25 (11), 1222-1230.
60. Uemura, H., Yagihara, T., Kawashima, Y., Yamamoto, F., Nishigaki, K., Matsuki, O., Okada, K., Kamiya, T., Anderson, R. H. (1995): What factors affect ventricular performance after a fontan-type operation? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110 (2), 405-415.
61. Petko, C., Hansen, J. H., Scheewe, J., Rickers, C., Kramer, H. H. (2012): Comparison of longitudinal myocardial deformation and dyssynchrony in children with left and right ventricular morphology after the fontan operation using two-dimensional speckle tracking. *Congenit Heart Dis*, 7 (1), 16-23.
62. Starling, E. H. (1915): The linacre lecture on the law of the heart. Given at Cambridge, 1915 London, Longmans, Green & Co, 1918.
63. Frank, O. (1895): Zur dynamik des herzmuskels. *Ztschr Biol*, 32, 370.
64. Baan, J., Jong, T. T., Kerkhof, P. L., Moene, R. J., van Dijk, A. D., van der Velde, E. T., Koops, J. (1981): Continuous stroke volume and cardiac output from intraventricular dimensions obtained with impedance catheter. *Cardiovasc Res*, 15 (6), 328-334.

65. Kass, D. A., Midei, M., Graves, W., Brinker, J. A., Maughan, W. L. (1988): Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 15 (3), 192-202.
66. Apitz, C., Sieverding, L., Latus, H., Uebing, A., Kerst, G., Baden, W., Girisch, M., Hofbeck, M. (2009): Funktionsanalyse der rechten herzkammer bei kindern mit angeborenen herzfehlern mithilfe der conductance-technik. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 16 (7), 264-269.
67. Baan, J., Van Der Velde, E. T., De Bruin, H. G., Smeenk, G. J., Koops, J., Van Dijk, A. D., Temmerman, D., Senden, J., Buis, B. (1984): Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*, 70 (5), 812-823.
68. Burkhoff, D., Mirsky, I., Suga, H. (2005): 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*, 289 (2), H501-512.
69. Burkhoff, D. (2002): Mechanical properties of the heart and its interaction with the vascular system. *Cardiac Physiology*, 1-23.
70. Suga, H., Sagawa, K., Shoukas, A. A. (1973): Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res*, 32 (3), 314-322.
71. Sagawa, K., Suga, H., Shoukas, A. A., Bakalar, K. M. (1977): End-systolic pressure/volume ratio: A new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol*, 40 (5), 748-753.
72. Glower, D. D., Spratt, J. A., Snow, N. D., Kabas, J. S., Davis, J. W., Olsen, C. O., Tyson, G. S., Sabiston, D. C., Jr., Rankin, J. S. (1985): Linearity of the frank-starling relationship in the intact heart: The concept of preload recruitable stroke work. *Circulation*, 71 (5), 994-1009.
73. Rahko, P. S. (1994): Comparative efficacy of three indexes of left ventricular performance derived from pressure-volume loops in heart failure induced by tachypacing. *J Am Coll Cardiol*, 23 (1), 209-218.
74. Bleifeld, W., Mathey, D., Hanrath, P., Effert, S. (1973): [myocardial rigidity of the left and right ventricle after fresh myocardial infarct]. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung*, 39, 281-285.
75. Kelly, R. P., Ting, C. T., Yang, T. M., Liu, C. P., Maughan, W. L., Chang, M. S., Kass, D. A. (1992): Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*, 86 (2), 513-521.

76. Kass, D. A. (2002): Age-related changes in ventricular-arterial coupling: Pathophysiologic implications. *Heart Fail Rev*, 7 (1), 51-62.
77. Lopez, L., Cohen, M. S., Anderson, R. H., Redington, A. N., Nykanen, D. G., Penny, D. J., Deanfield, J. E., Eidem, B. W. (2010): Unnatural history of the right ventricle in patients with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young*, 20 Suppl 3, 107-112.
78. Egbe, A. C., Connolly, H. M., Niaz, T., Yogeswaran, V., Taggart, N. W., Qureshi, M. Y., Poterucha, J. T., Khan, A. R., Driscoll, D. J. (2017): Prevalence and outcome of thrombotic and embolic complications in adults after fontan operation. *Am Heart J*, 183, 10-17.
79. Diamond, G., Forrester, J. S., Hargis, J., Parmley, W. W., Danzig, R., Swan, H. J. (1971): Diastolic pressure-volume relationship in the canine left ventricle. *Circ Res*, 29 (3), 267-275.
80. Sunagawa, K., Maughan, W. L., Burkhoff, D., Sagawa, K. (1983): Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol*, 245 (5 Pt 1), H773-780.
81. Maughan, W. L., Sunagawa, K., Burkhoff, D., Sagawa, K. (1984): Effect of arterial impedance changes on the end-systolic pressure-volume relation. *Circ Res*, 54 (5), 595-602.
82. Suga, H. (1969): Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various enddiastolic volume. *Jpn Heart J*, 10 (6), 509-515.
83. Guarracino, F., Cariello, C., Danella, A., Doroni, L., Lapolla, F., Stefani, M., Baldassarri, R., Vullo, C. (2007): Effect of levosimendan on ventriculo-arterial coupling in patients with ischemic cardiomyopathy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 51 (9), 1217-1224.
84. Kass, D. A., Kelly, R. P. (1992): Ventriculo-arterial coupling: Concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng*, 20 (1), 41-62.
85. Starling, M. R. (1993): Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J*, 125 (6), 1659-1666.
86. De Tombe, P. P., Jones, S., Burkhoff, D., Hunter, W. C., Kass, D. A. (1993): Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *Am J Physiol*, 264 (6 Pt 2), H1817-1824.
87. Onnasch, D. G., Schmiel, F. K., Moldenhauer, K., Kramer, H. H. (2002): [biplane angiographic volumetry of the right and left heart ventricle with optical image pairing]. *Biomed Tech (Berl)*, 47 Suppl 1 Pt 2, 622-625.
88. Boltwood, C. M., Jr., Appleyard, R. F., Glantz, S. A. (1989): Left ventricular volume measurement by conductance catheter in intact dogs. Parallel conductance volume depends on left ventricular size. *Circulation*, 80 (5), 1360-1377.

89. De Wolf, D., Suys, B., Verhaaren, H., Matthys, D., Taeymans, Y. (1998): Low-dose dobutamine stress echocardiography in children and young adults. *Am J Cardiol*, 81 (7), 895-901.
90. Kameyama, T., Asanoi, H., Ishizaka, S., Yamanishi, K., Fujita, M., Sasayama, S. (1992): Energy conversion efficiency in human left ventricle. *Circulation*, 85 (3), 988-996.
91. Fontan, F., Kirklin, J. W., Fernandez, G., Costa, F., Naftel, D. C., Tritto, F., Blackstone, E. H. (1990): Outcome after a "perfect" fontan operation. *Circulation*, 81 (5), 1520-1536.
92. Bradley, S. M., Mosca, R. S., Hennein, H. A., Crowley, D. C., Kulik, T. J., Bove, E. L. (1996): Bidirectional superior cavopulmonary connection in young infants. *Circulation*, 94 (9 Suppl), Ii5-11.
93. Rogers, L. S., Glatz, A. C., Ravishankar, C., Spray, T. L., Nicolson, S. C., Rychik, J., Rush, C. H., Gaynor, J. W., Goldberg, D. J. (2012): 18 years of the fontan operation at a single institution: Results from 771 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*, 60 (11), 1018-1025.
94. La Corte, M. A., Dick, M., Scheer, G., La Farge, C. G., Fyler, D. C. (1975): Left ventricular function in tricuspid atresia. Angiographic analysis in 28 patients. *Circulation*, 52 (6), 996-1000.
95. Kim, S. J., Kim, W. H., Lim, H. G., Lee, J. Y. (2008): Outcome of 200 patients after an extracardiac fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136 (1), 108-116.
96. Warnes, C. A., Williams, R. G., Bashore, T. M., Child, J. S., Connolly, H. M., Dearani, J. A., del Nido, P., Fasules, J. W., Graham, T. P., Jr., Hijazi, Z. M., Hunt, S. A., King, M. E., Landzberg, M. J., Miner, P. D., Radford, M. J., Walsh, E. P., Webb, G. D., Smith, S. C., Jr., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Buller, C. E., Creager, M. A., Ettinger, S. M., Halperin, J. L., Hunt, S. A., Krumholz, H. M., Kushner, F. G., Lytle, B. W., Nishimura, R. A., Page, R. L., Riegel, B., Tarkington, L. G., Yancy, C. W. (2008): Acc/aha 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). Developed in collaboration with the american society of echocardiography, heart rhythm society, international society for adult congenital heart disease, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 52 (23), e143-263.
97. Coats, L., O'Connor, S., Wren, C., O'Sullivan, J. (2014): The single-ventricle patient population: A current and future concern a population-based study in the north of england. *Heart*, 100 (17), 1348-1353.
98. Lemler, M. S., Scott, W. A., Leonard, S. R., Stromberg, D., Ramaciotti, C. (2002): Fenestration improves clinical outcome of the fontan procedure: A prospective, randomized study. *Circulation*, 105 (2), 207-212.

99. Tham, E. B., Smallhorn, J. F., Kaneko, S., Valiani, S., Myers, K. A., Colen, T. M., Kutty, S., Khoo, N. S. (2014): Insights into the evolution of myocardial dysfunction in the functionally single right ventricle between staged palliations using speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 27 (3), 314-322.
100. Bossers, S. S., Kapusta, L., Kuipers, I. M., van Iperen, G., Moelker, A., Kroft, L. J., Romeih, S., de Rijke, Y., Ten Harkel, A. D., Helbing, W. A. (2015): Ventricular function and cardiac reserve in contemporary fontan patients. *Int J Cardiol*, 196, 73-80.
101. Robbers-Visser, D., Boersma, E., Helbing, W. A. (2009): Normal biventricular function, volumes, and mass in children aged 8 to 17 years. *J Magn Reson Imaging*, 29 (3), 552-559.
102. Biglino, G., Schievano, S., Steeden, J. A., Ntsinjana, H., Baker, C., Khambadkone, S., de Leval, M. R., Hsia, T. Y., Taylor, A. M., Giardini, A. (2012): 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*, 144 (6), 1307-1313; discussion 1313-1304.
103. Sehested, J., Baandrup, U., Mikkelsen, E. (1982): Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implications for baroreceptor function. *Circulation*, 65 (6), 1060-1065.
104. Kim, G. B., Kang, S. J., Bae, E. J., Yun, Y. S., Noh, C. I., Lee, J. R., Kim, Y. J., Lee, J. Y. (2004): Elastic properties of the ascending aorta in young children after successful coarctoplasty in infancy. *Int J Cardiol*, 97 (3), 471-477.
105. Mahle, W. T., Rychik, J., Weinberg, P. M., Cohen, M. S. (1998): Growth characteristics of the aortic arch after the norwood operation. *J Am Coll Cardiol*, 32 (7), 1951-1954.
106. Szabo, G., Buhmann, V., Graf, A., Melnitschuk, S., Bahrle, S., Vahl, C. F., Hagl, S. (2003): Ventricular energetics after the fontan operation: Contractility-afterload mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125 (5), 1061-1069.
107. Redington, A. (2006): The physiology of the fontan circulation. *Progress in Pediatric Cardiology*, 22 (2), 179-186.
108. Nogaki, M., Senzaki, H., Masutani, S., Kobayashi, J., Kobayashi, T., Sasaki, N., Asano, H., Kyo, S., Yokote, Y. (2000): Ventricular energetics in fontan circulation: Evaluation with a theoretical model. *Pediatr Int*, 42 (6), 651-657.
109. Senzaki, H. (2002): Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: Comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with blalock-taussig shunts. *Circulation*, 105 (24), 2885-2892.

110. Lambert, E., d'Udekem, Y., Cheung, M., Sari, C. I., Inman, J., Ahimastos, A., Eikelis, N., Pathak, A., King, I., Grigg, L., Schlaich, M., Lambert, G. (2013): Sympathetic and vascular dysfunction in adult patients with fontan circulation. *Int J Cardiol*, 167 (4), 1333-1338.
111. Chen, C. H., Nakayama, M., Nevo, E., Fetts, B. J., Maughan, W. L., Kass, D. A. (1998): Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: Implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol*, 32 (5), 1221-1227.
112. Szabo, G., Sebening, C., Hagl, C., Tochtermann, U., Vahl, C. F., Hagl, S. (1998): Right ventricular function after brain death: Response to an increased afterload. *Eur J Cardiothorac Surg*, 13 (4), 449-458; discussion 458-449.
113. Gaynor, S. L., Maniar, H. S., Bloch, J. B., Steendijk, P., Moon, M. R. (2005): Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation*, 112 (9 Suppl), I212-218.
114. Szabo, G., Soos, P., Bahrle, S., Radovits, T., Weigang, E., Kekesi, V., Merkely, B., Hagl, S. (2006): Adaptation of the right ventricle to an increased afterload in the chronically volume overloaded heart. *Ann Thorac Surg*, 82 (3), 989-995.
115. Bogaard, H. J., Abe, K., Vonk Noordegraaf, A., Voelkel, N. F. (2009): The right ventricle under pressure: Cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest*, 135 (3), 794-804.
116. Leeuwenburgh, B. P., Helbing, W. A., Steendijk, P., Schoof, P. H., Baan, J. (2001): Biventricular systolic function in young lambs subject to chronic systemic right ventricular pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281 (6), H2697-2704.
117. Leeuwenburgh, B. P., Helbing, W. A., Wenink, A. C., Steendijk, P., de Jong, R., Dreef, E. J., Gittenberger-de Groot, A. C., Baan, J., van der Laarse, A. (2008): Chronic right ventricular pressure overload results in a hyperplastic rather than a hypertrophic myocardial response. *J Anat*, 212 (3), 286-294.
118. Avolio, A. P., Chen, S. G., Wang, R. P., Zhang, C. L., Li, M. F., O'Rourke, M. F. (1983): Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern chinese urban community. *Circulation*, 68 (1), 50-58.
119. Borlaug, B. A., Kass, D. A. (2008): Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin*, 4 (1), 23-36.
120. Kass, D. A. (2005): Ventricular arterial stiffening: Integrating the pathophysiology. *Hypertension*, 46 (1), 185-193.
121. Menon, S. C., Gray, R., Tani, L. Y. (2011): Evaluation of ventricular filling pressures and ventricular function by doppler echocardiography in patients with functional single ventricle: Correlation with simultaneous cardiac catheterization. *J Am Soc Echocardiogr*, 24 (11), 1220-1225.

122. Vitarelli, A., Conde, Y., Cimino, E., D'Angeli, I., D'Orazio, S., Ventriglia, F., Bosco, G., Colloridi, V. (2005): Quantitative assessment of systolic and diastolic ventricular function with tissue doppler imaging after fontan type of operation. *Int J Cardiol*, 102 (1), 61-69.
123. Ho, P. K., Lai, C. T., Wong, S. J., Cheung, Y. F. (2012): Three-dimensional mechanical dyssynchrony and myocardial deformation of the left ventricle in patients with tricuspid atresia after fontan procedure. *J Am Soc Echocardiogr*, 25 (4), 393-400.
124. Rathod, R. H., Prakash, A., Kim, Y. Y., Germanakis, I. E., Powell, A. J., Gauvreau, K., Geva, T. (2014): Cardiac magnetic resonance parameters predict transplantation-free survival in patients with fontan circulation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7 (3), 502-509.
125. Gillebert, T. C., Leite-Moreira, A. F., De Hert, S. G. (2000): Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*, 5 (4), 345-355.
126. Leite-Moreira, A. F., Correia-Pinto, J., Gillebert, T. C. (1999): Afterload induced changes in myocardial relaxation: A mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*, 43 (2), 344-353.
127. Borlaug, B. A., Melenovsky, V., Redfield, M. M., Kessler, K., Chang, H. J., Abraham, T. P., Kass, D. A. (2007): Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol*, 50 (16), 1570-1577.
128. Gewillig, M., Daenen, W., Aubert, A., Van der Hauwaert, L. (1992): Abolishment of chronic volume overload. Implications for diastolic function of the systemic ventricle immediately after fontan repair. *Circulation*, 86 (5 Suppl), Ii93-99.
129. Penny, D. J., Lincoln, C., Shore, D. F., Xiao, H. B., Rigby, M. L., Redington, A. N. (1992): The early response of the systemic ventricle during transition to the fontan circulation—an acute hypertrophic cardiomyopathy? *Cardiology in the Young*, 2 (01), 78-84.
130. Gewillig, M. H., Lundstrom, U. R., Deanfield, J. E., Bull, C., Franklin, R. C., Graham, T. P., Jr., Wyse, R. K. (1990): Impact of fontan operation on left ventricular size and contractility in tricuspid atresia. *Circulation*, 81 (1), 118-127.
131. Ho, S. Y., Jackson, M., Kilpatrick, L., Smith, A., Gerlis, L. M. (1996): Fibrous matrix of ventricular myocardium in tricuspid atresia compared with normal heart a quantitative analysis. *Circulation*, 94 (7), 1642-1646.
132. Shekerdemian, L. S., Bush, A., Shore, D. F., Lincoln, C., Redington, A. N. (1997): Cardiopulmonary interactions after fontan operations: Augmentation of cardiac output using negative pressure ventilation. *Circulation*, 96 (11), 3934-3942.

133. Liu, C. P., Ting, C. T., Yang, T. M., Chen, J. W., Chang, M. S., Maughan, W. L., Lawrence, W., Kass, D. A. (1992): Reduced left ventricular compliance in human mitral stenosis. Role of reversible internal constraint. *Circulation*, 85 (4), 1447-1456.
134. Lund, D. D., Twietmeyer, T. A., Schmid, P. G., Tomanek, R. J. (1979): Independent changes in cardiac muscle fibres and connective tissue in rats with spontaneous hypertension, aortic constriction and hypoxia. *Cardiovasc Res*, 13 (1), 39-44.
135. Medugorac, I. (1980): Collagen content in different areas of normal and hypertrophied rat myocardium. *Cardiovasc Res*, 14 (9), 551-554.
136. Michel, J. B., Salzmann, J. L., Ossondo Nlom, M., Bruneval, P., Barres, D., Camilleri, J. P. (1986): Morphometric analysis of collagen network and plasma perfused capillary bed in the myocardium of rats during evolution of cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol*, 81 (2), 142-154.
137. Holubarsch, C. (1980): Contracture type and fibrosis type of decreased myocardial distensibility. Different changes in elasticity of myocardium in hypoxia and hypertrophy. *Basic Res Cardiol*, 75 (1), 244-252.
138. Weber, K. T. (1989): Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol*, 13 (7), 1637-1652.
139. Pearlman, E. S., Weber, K. T., Janicki, J. S., Pietra, G. G., Fishman, A. P. (1982): Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest*, 46 (2), 158-164.
140. Weber, K. T., Brilla, C. G., Janicki, J. S. (1993): Myocardial fibrosis: Functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*, 27 (3), 341-348.
141. Rathod, R. H., Prakash, A., Powell, A. J., Geva, T. (2010): 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*, 55 (16), 1721-1728.
142. Babu-Narayan, S. V., Kilner, P. J., Li, W., Moon, J. C., Goktekin, O., Davlouros, P. A., Khan, M., Ho, S. Y., Pennell, D. J., Gatzoulis, M. A. (2006): Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*, 113 (3), 405-413.
143. Babu-Narayan, S. V., Goktekin, O., Moon, J. C., Broberg, C. S., Pantely, G. A., Pennell, D. J., Gatzoulis, M. A., Kilner, P. J. (2005): Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation*, 111 (16), 2091-2098.

144. Fowler, M. B., Laser, J. A., Hopkins, G. L., Minobe, W., Bristow, M. R. (1986): Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: Progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation*, 74 (6), 1290-1302.
145. Scrutinio, D., Napoli, V., Passantino, A., Ricci, A., Lagioia, R., Rizzon, P. (2000): Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: Relation to exercise capacity and clinical outcome. *European heart journal*, 21 (11), 927-934.
146. Brodde, O. E. (1993): Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther*, 60 (3), 405-430.
147. Bristow, M. R., Ginsburg, R., Minobe, W., Cubicciotti, R. S., Sageman, W. S., Lurie, K., Billingham, M. E., Harrison, D. C., Stinson, E. B. (1982): Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*, 307 (4), 205-211.
148. Lohse, M. J., Engelhardt, S., Eschenhagen, T. (2003): What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res*, 93 (10), 896-906.
149. Robbers-Visser, D., Jan Ten Harkel, D., Kapusta, L., Strengers, J. L., Dalinghaus, M., Meijboom, F. J., Pattynama, P. M., Bogers, A. J., Helbing, W. A. (2008): Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging combined with low-dose dobutamine stress to detect an abnormal ventricular stress response in children and young adults after fontan operation at young age. *Am J Cardiol*, 101 (11), 1657-1662.
150. Schmitt, B., Steendijk, P., Ovroutski, S., Lunze, K., Rahmzadeh, P., Maarouf, N., Ewert, P., Berger, F., Kuehne, T. (2010): Pulmonary vascular resistance, collateral flow, and ventricular function in patients with a fontan circulation at rest and during dobutamine stress. *Circ Cardiovasc Imaging*, 3 (5), 623-631.
151. Bossers, S. S., Cibis, M., Gijzen, F. J., Schokking, M., Strengers, J. L., Verhaart, R. F., Moelker, A., Wentzel, J. J., Helbing, W. A. (2014): Computational fluid dynamics in fontan patients to evaluate power loss during simulated exercise. *Heart*, 100 (9), 696-701.
152. Whitehead, K. K., Pekkan, K., Kitajima, H. D., Paridon, S. M., Yoganathan, A. P., Fogel, M. A. (2007): Nonlinear power loss during exercise in single-ventricle patients after the fontan: Insights from computational fluid dynamics. *Circulation*, 116 (11 Suppl), I165-171.
153. Kelley, J. R., Mack, G. W., Fahey, J. T. (1995): Diminished venous vascular capacitance in patients with univentricular hearts after the fontan operation. *Am J Cardiol*, 76 (3), 158-163.