



Fakultät für Medizin

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München

**Sildenafil zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit
bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fontan-Kreislauf**

Ruth Valerie Weber

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

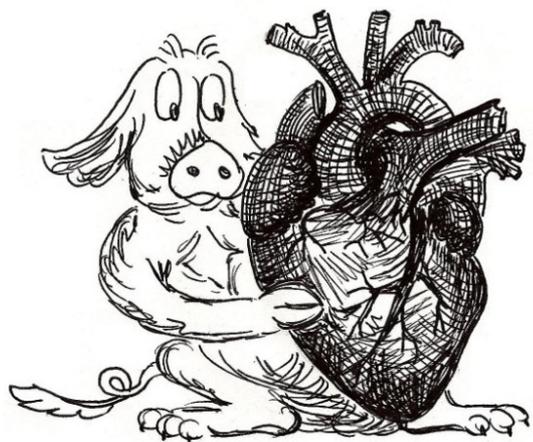
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. A. Hager

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

Die Dissertation wurde am 01.07.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.02.2014 angenommen.

Meinem inneren
Schweinehund.



Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis.....	1
2.	Einleitung.....	3
2.1.	Fontan-Kreislauf.....	4
2.1.1.	Trikuspidalatresie.....	6
2.1.2.	Rechtsherz-Bypass-Chirurgie.....	9
2.2.	Sildenafil.....	15
2.2.1.	Wirkungsweise.....	16
2.2.2.	Wirksamkeit bei Patienten mit Fontan-Kreislauf.....	18
3.	Methodik.....	20
3.1.	Patientenkollektiv.....	20
3.2.	Untersuchungsablauf.....	21
3.3.	Belastungsuntersuchung.....	22
3.3.1.	Protokoll.....	22
3.3.2.	Interpretation.....	24
3.4.	Statistische Auswertung.....	28
4.	Ergebnisse.....	30
4.1.	Patienten.....	30
4.2.	Spiroergometrie.....	32
5.	Diskussion.....	35
5.1.	Studienlimitierung und Ausblick.....	41
6.	Zusammenfassung.....	43
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	45
8.	Literaturverzeichnis.....	46
9.	Publikationen.....	52
10.	Danksagung.....	53

1. Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria, Arterie
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AMP	Adenosinmonophosphat
Ao	Aorta
APC	Atriopulmonale Konnektion
ASD	Atriumseptiumdefekt
AT ₁	Angiotensin 1
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Atrioventrikulär, z.B. AV-Klappe, atrioventrikuläre Klappe
AVC	Atrioventrikuläre Konnektion (Fontan-Björk)
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body Mass Index
CaO ₂	Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut
CAVSD	kompletter AVSD
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CO ₂	Kohlendioxid
CPET	cardiopulmonary exercise testing, Spiroergometrie
CvO ₂	Sauerstoffkonzentration im venösen Blut
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DILV	Double Inlet Linker Ventrikel
DORV	Double Outlet Rechter Ventrikel
ecTCPC	extrakardiale totale cavopulmonale Anastomose
ED	erektile Dysfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EQCO ₂	ventilatory equivalent, Atemäquivalent für CO ₂
EQO ₂	ventilatory equivalent, Atemäquivalent für O ₂
FEV ₁	Einsekundenkapazität
GC	Guanylatzyklase
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
H ₂ O	Wasser
HLH	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HMV	Herzminutenvolumen
HR	heart rate, Herzfrequenz
HRH	Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom
IVC	Vena cava inferior
LA	Linkes Atrium
LPA	linke Pulmonalarterie
ltTCPC	laterale totale cavopulmonale Anastomose
LV	Linker Ventrikel

NaHCO ₃	Natriumhydrogenkarbonat
nNOS	neuronal NO-Synthase
NNR	Nebennierenrinde
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
PA	Pulmonalarterie
PAB	pulmonalarterielle Banding
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PDE	Phosphodiesterase
peak $\dot{V}O_2$	maximale Sauerstoffaufnahme
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PKA	Proteinkinase A
PKG	Proteinkinase G
PLE	Protein-losing Enteropathy, enterales Eiweißverlustsyndrom
RA	Rechtes Atrium
RC-Punkt	respiratorischer Kompensationspunkt
RER	respiratory exchange ratio, respiratorischer Quotient (respiratorisch)
RPA	rechte Pulmonalarterie
RQ	respiratorischer Quotient (metabolisch)
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RV	Rechter Ventrikel
SA	Sinuatricial, z.B. sinuatricialer Block
SF36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung, Pulsoxymetrie
STPD	standard temperature and pressure, dry
SV	stroke volume, Schlagvolumen
SVC	Vena cava superior
TA	Trikuspidalatresie, Atresie der Trikuspidalklappe
TAC	Truncus arteriosus communis
TCPC	total cavopulmonary connection, totale cavopulmonale Anastomose
VAT	ventilatory anaerobic threshold, respiratorische anaerobe Schwelle
$\dot{V}CO_2$	Kohlendioxidabgabe
$\dot{V}E$	Atemminutenvolumen, Ventilation
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_2$ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	Tidalvolumen, Atemzugvolumen

2. Einleitung

Physikalisch lässt sich Leistung als Verhältnis von verrichteter Arbeit zu benötigter Zeiteinheit definieren. Im Alltagsgebrauch beschreibt man – so im Duden nachzulesen – mit Leistung eine unternommene Anstrengung und das erzielte Ergebnis. Leistungsfähig ist also jemand, der von einer Verfassung ist, die Leistungen ermöglicht. Dementsprechend simpel ist die Ableitung, dass Kranke weniger leistungsfähig sind als Gesunde. Aber wie stark ist dies ausgeprägt? Was ist die Norm? Dies zu beschreiben steht nicht zum Thema dieser Arbeit. Allerdings befasst sich das Tätigkeitsfeld der Medizin im Allgemeinen mit der Frage: Wie kann man Patienten wieder leistungsfähiger im Alltag und unter Belastung machen? Mögliche Angriffspunkte sind die Linderung von Symptomen, wie zum Beispiel Schmerzen, oder Heilung einer Erkrankung, also Wiederherstellung des Normzustandes oder zumindest das Streben danach. Sowohl die Gabe von Medikamenten, als auch die Durchführung operativer Eingriffe, dienen dazu. Die Entwicklung der verschiedenen Fontan-Korrekturen ist ein beispielhafter Versuch von findigen Herzchirurgen ein sehr komplexes Problem zu lösen. Es entwickelte sich aus dem Bedürfnis heraus immer bessere Operationsergebnisse und längere Patientenüberlebenszeiten zu generieren.

Im ersten Abschnitt soll nun erklärt werden, was der Fontan-Kreislauf ist und welche Veränderungen ihm zu Grunde liegen. Dabei werden sowohl Herzfehler, als auch deren Therapie – in erster Linie die operative Korrektur – genannt. Des Weiteren wird ein Überblick über die am häufigsten eingesetzten Operationen gegeben und auf die Unterschiede der einzelnen Fontan-Typen hingewiesen.

Zum Abschluss der Einleitung wird der Wirkstoff Sildenafil mit seiner spezifischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik dargestellt und die Frage erläutert, warum Sildenafil bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fontan-Kreislauf wirksam sein könnte.

Primäres Ziel der Studie war es, eine Veränderung in der Belastungsuntersuchung unter der Einwirkung von einer Einmalgabe von Sildenafil zu zeigen. Kann durch Sildenafil eine Leistungssteigerung erreicht werden? Dazu wird im Methodik-Teil dieser Arbeit die Spiroergometrie als Messinstrument für Leistungsfähigkeit näher dargestellt.

Zusätzlich wurde die Frage formuliert, ob Einflussfaktoren (wie z. B. Alter der Patienten, Fontan-Typ, Zeitpunkt der OP) auf den Effekt von Sildenafil gefunden werden können.

2.1. Fontan-Kreislauf

Ein normales Herz besteht aus zwei Ventrikeln, die separat Körperkreislauf und Lungenkreislauf versorgen (siehe Abb. 1). Die Zeichnung dient zur Gewöhnung an die Schemazeichnungen, die für die Arbeit erstellt wurden und der Vereinheitlichung dienen.

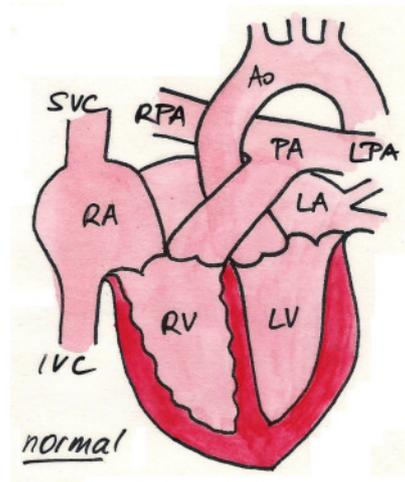


Abbildung 1: Gesundes Herz.

ABKÜRZUNGEN: Ao: Aorta, IVC: Vena cava inferior, LA: linkes Atrium, LPA: linke Pulmonalarterie, LV: linker Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: rechtes Atrium, RPA: rechte Pulmonalarterie, RV: rechter Ventrikel, SVC: Vena cava superior.

Bei einem normalen Herzen drainiert sauerstoffarmes Blut aus dem Körper und Kopf über Vena cava inferior (IVC) und Vena cava superior (SVC) zum rechten Vorhof (RA). Von dort gelangt es über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel (RV) und durch die Pulmonalklappe in die Pulmonalarterie (PA) und weiter in die linke und rechte Lunge. Oxygeniertes Blut kommt über die Pulmonalvenen in den linken Vorhof (LA). Über die Mitralklappe gelangt es in den linken Ventrikel (LV) und wird über die Aortenklappe in den Systemkreislauf ausgeworfen.

Bei einem Fontan-Kreislauf wird sauerstoffarmes Blut des Körpers ohne funktionstüchtige Herzkammer in die Lungenarterien geleitet.

Der Herzchirurg Francois Fontan beschrieb erstmals zusammen mit seinem Mitarbeiter Eugene Baudet 1971 eine erfolgreiche Operation, die eine neue Palliation für die Trikuspidalatresie darstellte. Der eine vorhandene Ventrikel sollte der Versorgung des

Körperkreislaufes dienen, während gleichzeitig passiv eine ausreichende Blutzufuhr zur Lunge gewährleistet werden sollte.

Die Modifikationen dieser Herzkorrektur werden auch heute noch regelmäßig bei den seltenen angeborenen Herzfehlern durchgeführt, die eine **funktionell univentrikuläre Herzerkrankung** darstellen. Dabei handelt es sich um eine Fehlbildung, bei der nur eine große Herzkammer für den Transport des Blutes im System- und Lungenkreislauf zur Verfügung steht. Es gibt funktionell keinen in Serie geschalteten zweiten Kreislauf für die separate Versorgung der Lungen. Es kommt zu einer Vermischung des sauerstoffreichen und sauerstoffarmen Blutes als einzige Überlebensgrundlage für die Patienten. Ohne eine pumpende Herzkammer ist der pulmonale Blutfluss zudem abhängig vom systemvenösen Blutdruck, dem intrathorakalen Druckunterschied bei der Atmung und dem pulmonalvaskulären Widerstand. Die Lungenperfusion bleibt bei den Patienten unvollständig und es resultiert daraus das klinische Leitsymptom der Zyanose. Eine Trennung der Kreisläufe im Sinne einer normalen Anatomie kann nicht durchgeführt werden.

Auf die einzelnen Korrekturmöglichkeiten wird später noch näher eingegangen (vgl. Kapitel Rechtsherz-Bypass-Chirurgie).

Zu den Herzfehlern mit funktionell singulärem Ventrikel (funktionell univentrikuläres Herz) zählen nach dem „Society of Thoracic Surgeons International Congenital Heart Surgery Database Project“ (Jacobs et al., 2000):

- Double Inlet atrioventrikuläre Verbindung
- Eine fehlende atrioventrikuläre Verbindung
- Gemeinsame atrioventrikuläre Verbindung, nur ein normal entwickelter Ventrikel
- Nur ein normal entwickelter Ventrikel, Heterotaxiesyndrom
- Sehr seltene Herzfehler ohne Zuordnung zu den oben genannten, bei denen auch chirurgisch keine zwei funktionsfähigen Ventrikel hergestellt werden können.

Zur vergleichbaren wissenschaftlichen Darstellung wird in der Literatur häufig eine vereinfachte anatomische Kategorisierung der zu Grunde liegenden Fehlbildung verwendet.

Die Erkrankungen werden in zwei Gruppen zusammengefasst:

- Trikuspidalatresie
- Komplexes kongenitales Vitium (mit Beschreibung des führenden Systemventrikels, oder bei morphologisch nicht zu klassifizierenden Ventrikeln mit Beschreibung als singulärer Ventrikel).

Folgend soll nur näher auf die Trikuspidalatresie eingegangen werden.

2.1.1. Trikuspidalatresie

Mit einem Anteil von nur 1-3 % aller angeborenen Herzfehler ist die Trikuspidalatresie (TA) eine seltene Erkrankung. Sie wurde erstmals von Friedrich L. Kreysig beschrieben (Kreysig, 1817). Dieser Herzfehler wird definiert durch das Fehlen der rechtsseitigen atrioventrikulären Klappe (AV-Klappe) und somit durch eine fehlende Verbindung zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel. Die rechtsseitige AV-Klappe kann dabei rudimentär angelegt oder komplett muskulär oder fibrös verschlossen sein. Es wird statt Trikuspidalklappe dabei die allgemeine Bezeichnung der rechtsseitigen AV-Klappe verwendet um Missverständnissen bei AV-Diskordanz und bei manchen morphologischen Gemeinsamkeiten zur Mitralklappe vorzubeugen (Restivo et al., 1982).

Als Folge aus dem Fehlen der Klappe ergeben sich weitere Fehlbildungen am Herzen. Es kommt zu einem obligaten Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene meist in Form eines Atriumseptumdefektes (ASD) oder eines weit offenen Foramen ovale (PFO). Zudem muss zur Aufrechterhaltung der Lungenperfusion eine Verbindung zwischen System- und Lungenkreislauf vorhanden sein. Es handelt sich dabei um einen Ventrikelseptumdefekt (VSD) und einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA). Die Größe des VSD entscheidet dabei über die Ausprägung des rechten Ventrikels mit Ausflusstrakt, der Ausbildung der Pulmonalklappe und der Menge des pulmonalen Blutflusses.

Die verschiedenen Formen der TA fanden ihre Erstbeschreibung durch Kühne 1906 und wurden mehrfach überarbeitet. Diese Beschreibung stützt sich dabei auf Daten aus „Moss and Adams‘ Heart Disease“ (Epstein, 2008).

Bei der Unterscheidung der Typen der Trikuspidalatresie wird die Lage von Aorta und Pulmonalarterie in Bezug auf die beiden Ventrikel beschrieben. Die Trikuspidalatresie geht dabei in Typ I (70-80% der Patienten) mit einer normalen Stellung der großen Gefäße

(ventrikuloarterielle Konkordanz) oder bei Typ II (12-25% der Patienten) mit einer D-Transposition der großen Gefäße (ventrikuloarterielle Diskordanz) einher, siehe dazu folgende Abbildungen 2 und 3. In seltenen Fällen (3-6% der Patienten) treten zusätzlich komplexe Fehlbildungen des Herzens wie Truncus arteriosus communis (TAC) oder Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) auf. Dies kann als Typ III beschrieben werden. Eine weitere Unterteilung von Typ I und II erfolgte anhand der Größe des VSD und Vorhandensein oder Abwesenheit einer Pulmonalstenose (Edwards et al., 1949), siehe dazu Abbildungen 2 und 3, und anschließend Tabelle 1 (modifiziert n. Edwards et al., 1949).

Ventrikuloarterielle Konkordanz

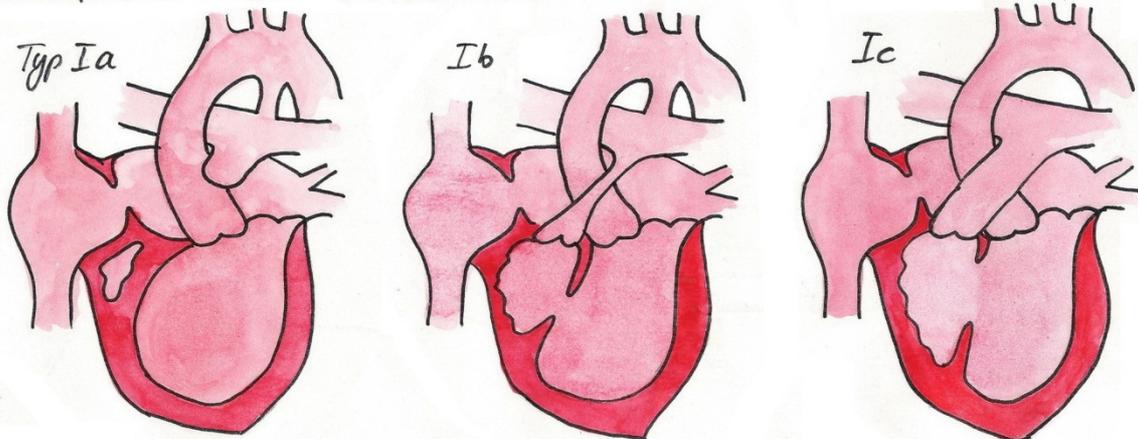


Abbildung 2: Formen der Trikuspidalatresie in ventrikuloarterieller Konkordanz.

Ventrikuloarterielle Diskordanz

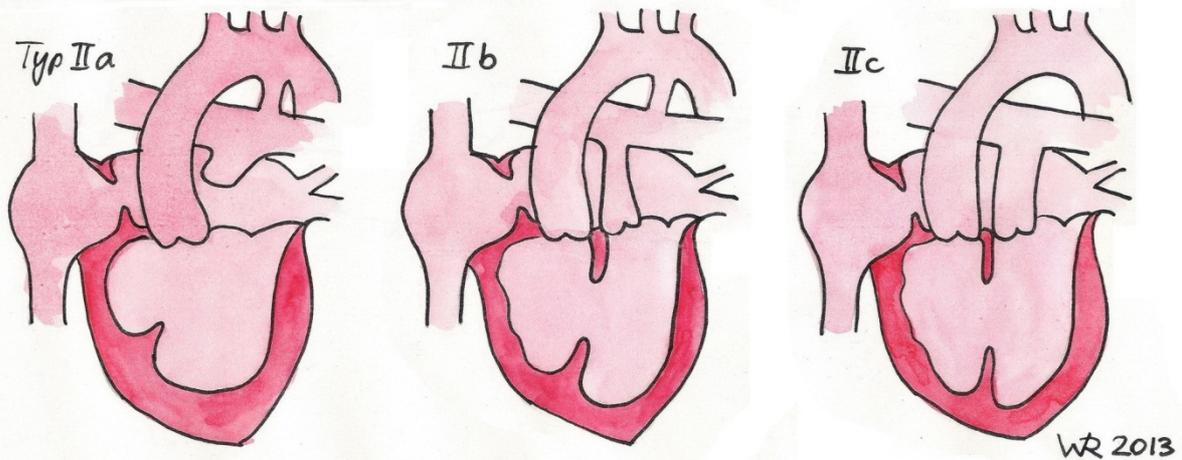


Abbildung 3: Formen der Trikuspidalatresie mit D-Transposition der großen Gefäße.

Typ I	Normalstellung der großen Gefäße
I a	Ventrikelseptum intakt, Pulmonalatresie
I b	Kleiner VSD und/oder Pulmonalstenose
I c	Großer VSD, keine Pulmonalstenose
Typ II	D-Transposition der großen Gefäße
II a	VSD mit Pulmonalatresie
II b	VSD mit Pulmonalstenose
II c	VSD ohne Pulmonalstenose
Typ III	Transposition oder Malposition der großen Gefäße, mit weiteren Fehlbildungen wie TAC, AVSD

Tabelle 1: Klassifikation der Trikuspidalatresie.

Das sauerstoffarme Blut aus dem Körperkreislauf gelangt über den ASD in den linken Vorhof und von dort in den linken Ventrikel. Die Lungendurchblutung wiederum ist abhängig von der Größe des VSD und dem Vorhandensein einer Obstruktion im Bereich der Pulmonalarterie. Der Grad der Obstruktion des pulmonalarteriellen Flusses bestimmt dabei die Ausprägung der Zyanose. Wenn sich der Widerstand der pulmonalen Gefäße nach der Geburt verringert, kann sich eine Überdurchblutung der Lungen ausbilden. Ist ein VSD restriktiv, wird der Blutfluss in den pulmonalen Gefäße geringer sein, die Zyanose aber wahrscheinlich größer. Dann ist der pulmonale Blutfluss in erster Linie von einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli abhängig.

Bei Transposition der großen Gefäße bildet sich nach der Geburt eine Überdurchblutung der Lungen aus, wenn die Pulmonalarterie direkt aus dem linken Ventrikel entspringt. Bei diesen Patienten wirkt sich ein restriktiver VSD einschränkend auf die Durchblutung des Körpers aus, was sich als Hypotension oder Schock und metabolischer Azidose äußern kann.

Die Überlebenschance von Patienten mit Trikuspidalatresie, die sich keiner chirurgischen Therapie unterziehen, liegt im ersten Lebensjahr – in Abhängigkeit von dem Typ der TA – bei unter zehn Prozent (Dick et al., 1975). Todesursächlich sind dabei die Folgen der Zyanose und der Herzinsuffizienz (Kirklin et al., 1986).

2.1.2. Rechtsherz-Bypass-Chirurgie

Das Endziel der operativen Korrektur ist die separate Versorgung von Körper- und Lungenkreislauf. Beim Neugeborenen sind die Gefäße noch zu klein, um sie zu einem Fontan-Kreislauf zu verbinden. So sollen die ersten operativen Korrekturen der Steigerung der Lungendurchblutung dienen, um extreme Hypoxie zu vermeiden, oder die Überdurchblutung der Lungen verhindern, um einer pulmonalen Hypertonie vorzubeugen.

Einerseits werden dazu Shunt-Operationen durchgeführt. Andererseits soll durch Bändelung des Stammes der Pulmonalarterie (PAB, pulmonalarteriellles Banding) nach Müller et al. (1952) eine Überdurchblutung verhindert werden. Dies dient der Senkung des Druckes auf 30% des systemarteriellen Druckes. Die Sauerstoffsättigung sollte dabei über 70% bleiben. Wegen vermehrt aufgetretener Ventrikelhypertrophien und deren Komplikationen ist das Banding heute zugunsten des Absetzens der Pulmonalarterie verlassen worden. Es erfolgt die Versorgung mit einem der genannten Shunts.

Die heutzutage gängigen Shunt-Operationen sind:

- Blalock-Taussig-Anastomose (Blalock et al., 1984): End-zu-Seit-Anastomose der Arteria subclavia und der Pulmonalarterie der gleichen Seite, meist durchgeführt auf der Seite, die dem Aortenbogen gegenüberliegt
- Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt: Seit-zu-Seit-Anastomose von A. subclavia oder Truncus brachiocephalicus und (rechter) Pulmonalarterie mit Interposition eines Kunststoffröhrchens
- Anastomose von Aorta ascendens und Pulmonalarterie mit Interposition eines Kunststoffröhrchens (aortopulmonaler Shunt)
- Sano-Shunt (Sano et al., 2003): Anastomose des rechtsventrikulären Ausflusstrakts mit der Pulmonalarterie mit Interposition eines Kunststoffröhrchens
- Überwiegend verlassen wurden Waterston-(Cooley-)Shunt oder Pott-Shunt.

Die Korrekturverfahren werden heutzutage im Rahmen der **Stufentherapie** von Trikuspidalatresie und komplexen kongenitalen Vitien als erste Stufe angewandt. Bei Stufe-II-Palliation soll die Zirkulation des gemischt venösen Blutes weiter verbessert werden. Es kommt zu einer Volumenentlastung des funktionell singulären Ventrikels (z.B. durch bidirektionale obere cavopulmonale Anastomose, oder Hemi-Fontan-Operation). Stufe-III-Palliation dient zur Leitung des Blutes aus der IVC zur Pulmonalarterie und damit zur Komplettierung der Fontan-OP.

Die Fontan-Korrektur bleibt eine palliative Therapie, da die normale Physiologie eines Zwei-Kammer-Kreislaufes nicht hergestellt werden kann. Weitere Details können bei Lange et al. (2010) nachgelesen werden.

Typen der Fontan-Korrektur:

Fontan et al. (1971) beschrieben erstmals eine Trennung des pulmonalen und systemischen Kreislaufes zur Therapie der Trikuspidalatresie, siehe hierzu Abbildung 4. Die Vena cava superior (SVC) wurde wie bei der unidirektionalen cavopulmonalen Anastomose nach Glenn et al. (1965) End-zu-End mit dem distalen Ende der rechten Pulmonalarterie (PA) verbunden. Das rechte Herzohr wurde direkt mit dem proximalen Ende der rechten PA verbunden. Es wurde der Stamm der Pulmonalarterie am Abgang aus dem hypoplastischen rechten Ventrikel durch Naht verschlossen. Der ASD wurde verschlossen, sodass das Blut aus der IVC direkt in Richtung der linken PA drainiert wurde. Um Reflux zurück in die IVC zu vermeiden, wurde ein klappentragendes Homograft an der Einmündung der IVC in den rechten Vorhof eingebracht. Ein zweites klappentragendes Homograft wurde in der Anastomose von rechtem Herzohr und rechter PA eingesetzt, um einen Rückstrom aus der linken PA zu verhindern. Voraussetzungen für diese Korrektur waren eine normal große PA ohne Stenosen und ein niedriger pulmonalarterieller Widerstand.

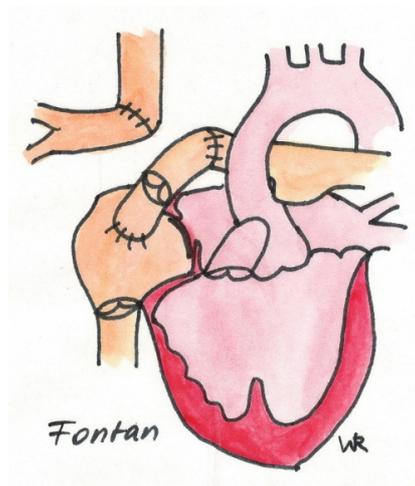


Abbildung 4: Klassische Korrektur nach Fontan.

Kreutzer et al. (1973) beschrieben eine Möglichkeit den rechten Vorhof und die Pulmonalarterie direkt oder durch ein klappenloses Konduit zu verbinden (Abb. 5). Es wurde keine Glenn-Anastomose durchgeführt. Die rechte Pulmonalarterie wurde nicht durchtrennt, damit blieben die Äste der Pulmonalarterie intakt. Der ASD wurde zur vollständigen Trennung der Kreisläufe verschlossen.

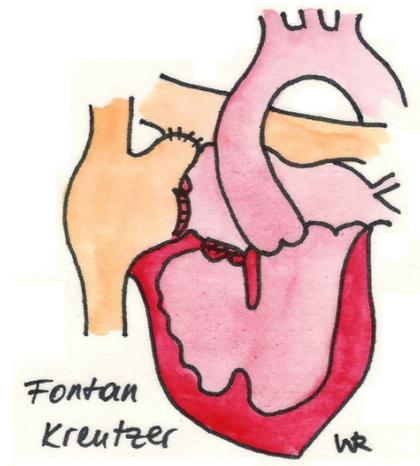


Abbildung 5: Korrektur nach Fontan-Kreutzer.

Björk et al. (1979) entwickelten eine Möglichkeit die betroffene rechtsseitige AV-Klappe zu umgehen und stellten eine Verbindung zwischen RA und RV mit Hilfe eines Perikardflickens her (Abb. 6). Durch den Verschluss von ASD und VSD wurde eine vollständige Trennung der Kreisläufe erreicht. Voraussetzungen für die Korrektur sind eine ausreichend große RV-Auslasskammer (ca. ein Drittel des Systemventrikels) und eine intakte Pulmonalklappe.

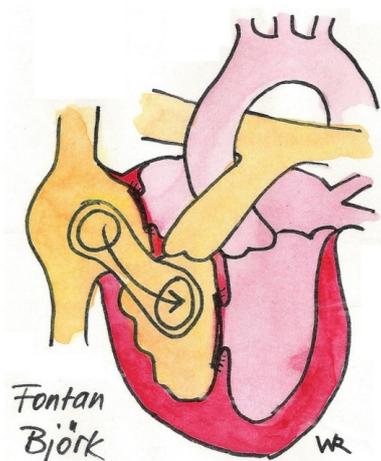


Abbildung 6: Korrektur nach Fontan-Björk.

Lins et al. (1982) beschrieben die Korrektur mit Formung eines intraatrialen Tunnels durch geschicktes Einschlagen der Vorhofwand (Abb. 7). So entstand eine Verbindung zwischen rechtem Vorhof und Pulmonalarterie ohne die Verwendung von Fremdmaterial.

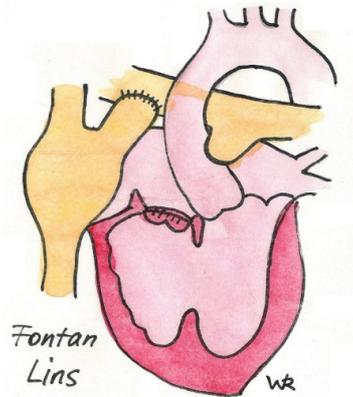


Abbildung 7: Korrektur nach Fontan-Lins.

Neue Fontan-Korrekturen:

de Leval et al. (1988) beschrieben eine operative Versorgung (Abb. 8), die **laterale totale cavopulmonale Anastomose (TCPC)**, die dem Fontan-Lins recht ähnlich ist. Es wurde ein intraatrialer Tunnel von IVC bis zur Mündungsstelle der SVC geschaffen. Dazu wurde ein Patch aus Fremdmaterial verwendet. Es erfolgte eine bidirektionale Anastomose von SVC und RPA. **Bridges et al.** (1990) beschrieben die erfolgreiche Möglichkeit des fenestrierten Fontan mit geringerer Mortalität. Dazu wurde im Patch ein kleiner Defekt gesetzt, der vor allem bei Hochrisikopatienten (erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand, ventrikuläre Dysfunktion, Distorsion der Pulmonalarterien, Klappeninsuffizienz, etc.) als Überlaufventil bis zur operativen Sanierung der zusätzlichen Fehlbildungen dienen sollte. Es sollte der Umleitung des Blutes vorbei an den Lungen dienen und damit eine ausreichende linksventrikuläre Füllung gewährleisten. Der vorübergehende Rechts-Links-Shunt konnte später im Herzkatheter mit einem Schirmchen verschlossen werden.

Marcelletti et al. (1990) experimentierten an der kompletten Umgehung des rechten Herzens. Die **extrakardiale totale cavopulmonale Anastomose** verband IVC mit PA durch eine Rohrprothese, die außerhalb des Vorhofs verlief (Abb. 9). Dadurch mussten weniger Veränderungen am rechten Vorhof vorgenommen werden und die OP konnte ohne kompletten Herzstillstand durchgeführt werden.

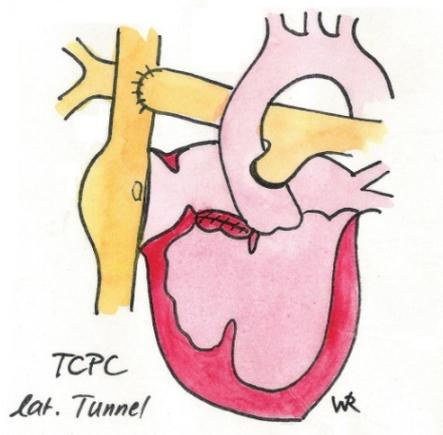


Abbildung 8: Laterale TCPC
(dargestellt mit Fenestration).

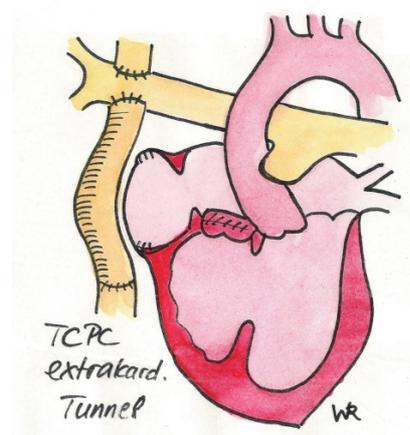


Abbildung 9: TCPC
mit extrakardialer Rohrprothese.

Leistungen und Probleme der Operationen:

Eine Studie von Driscoll et al. (1986) konnte zeigen, dass Patienten nach Fontan-Korrektur signifikant besser in Belastungsuntersuchungen abschnitten als präoperativ. Gemessen an Untersuchungsdauer, geleisteter Arbeit, maximaler Sauerstoffaufnahme konnten postoperativ bessere Werte erreicht werden. Dennoch blieben die Werte unter den Normwerten.

Die deutliche Veränderung der venösen Hämodynamik bringt viele weitere Probleme mit sich. Die Zwischenschritte in der Fontan-Palliation (vgl. Stufentherapie S. 9) sollen dem Organismus eine Gewöhnung an die neue Physiologie erlauben. Durch geschickte Anastomosen, die den Blutfluss richten, sollte die Flussdynamik verbessert werden (Epstein, 2008).

Bereits bei der Glenn-Anastomose sind intrapulmonale Shunts gut bekannt (Spicer et al., 1996). Es kann zur Volumenüberladung des linken Ventrikels kommen, oder bei erhöhtem pulmonalvaskulärem Widerstand zur geringeren Füllung des linken Ventrikels mit erniedrigtem Auswurf. Postoperativ stehen Pleuraergüsse, geringes Herzminutenvolumen und allgemeine OP-Komplikationen (Thrombose, Pneumonie, etc.) als frühe Komplikationen im Mittelpunkt. Thrombembolische Ereignisse, Aszites, Ödeme, Arrhythmien, Protein-losing Enteropathie (PLE) mit Hypalbuminämie, Herzversagen, etc. treten nicht selten im Langzeitverlauf auf (Khairy et al., 2008). Die zunehmende Dehnung des rechten Atriums führt zu Vorhofflattern oder Vorhofflimmern. Dies führt zu einer Abnahme des

Herzminutenvolumens, beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten und kann schließlich zum Versagen des Fontan-Kreislaufes führen. Diese Komplikationen können unter dem Begriff des „Failing Fontan“ zusammengefasst werden.

Während in den Anfängen der Fontan-Operation der Erfolg an dem Abklingen der Zyanose gemessen wurde, so ging es später um die Minimierung der Komplikationen (Gewillig, 2005). Die Chirurgen sammelten mehr Erfahrungen, die Krankenhaus-Mortalität konnte gesenkt werden und die Selektion der Patienten wurde verfeinert. Die Fontan-Korrektur wurde weiter entwickelt. Die neuen OP-Verfahren (laterale und extrakardiale TCPC, siehe oben) liefern bessere Langzeitergebnisse und werden heutzutage standartmäßig angewandt. Bei Patienten mit lateraler und extrakardialer TCPC treten weniger Arrhythmien auf. Die Patienten erleiden später ein Versagen des Fontan-Kreislaufes und überleben länger (d'Udekem et al., 2007).

d'Udekem et al. (2007) konnten eine 15-Jahre-Überlebensrate von 94% bei ihren Patienten mit lateraler TCPC verglichen mit einer 15-Jahre-Überlebensrate von 81% bei Patienten mit klassischem Fontan zeigen. Backer et al. (2006) konnten zeigen, dass Versagen bei den früheren Operationsverfahren erfolgreich mit einer Konversion zu einer extrakardialen TCPC therapiert werden konnte. Eine Herztransplantation wird auch häufig als mögliche Therapie für Patienten mit einem Versagen des Fontan-Kreislaufes in Betracht gezogen (Deal et al., 2012).

Dennoch, solange Patienten mit „alten“ Fontan-Kreisläufen (klassischer Fontan, Fontan-Kreutzer, Fontan-Björk, Fontan-Lins) noch am Leben sind und eine Konversion zur extrakardialen TCPC oder eine Herztransplantation noch nicht als nötig erachtet werden, ist es das Ziel diese Patienten fachlich gut zu betreuen. Es ist bekannt, dass ein deutliches Risiko für ein spätes Versagen des Fontan-Kreislaufes und ein geringes Leistungsvermögen besteht (Driscoll et al., 1992).

- Wie ist es möglich diese Patienten so weit wie möglich zu unterstützen?
Kann man sie medikamentös leistungsfähiger machen?

- Gibt es Patientengruppen die besonders von einer medikamentösen Unterstützung profitieren?

2.2. Sildenafil

Sildenafil (Viagra®, Revatio®) ist ein Phosphodiesterase (PDE)-5 Inhibitor und ist zur medikamentösen Therapie bei erektiler Dysfunktion (ED) und pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) zugelassen.

Die Verwendung für Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen (Viagra®). In Europa ist Revatio® für Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie ab einem Lebensjahr zugelassen. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Veröffentlichungen des Herstellers Pfizer (2013). Die Dosierung bei Erwachsenen beträgt

- für ED: die orale Applikation von 50 mg (25 bis max. 100 mg) einmal täglich eine Stunde (30 Minuten bis vier Stunden) vor sexueller Aktivität,
- für PAH: die orale Applikation von 20 mg dreimal täglich im Abstand von 4-6 Stunden.

Die Wirkung tritt nach ca. 60 Minuten ein, erreicht ihr Maximum nach 30 bis 120 Minuten und hält für zwei bis vier Stunden an. Sildenafil wird schnell absorbiert (langsamer bei gleichzeitiger Einnahme mit stark fetthaltiger Nahrung). Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 40%, die Proteinbindung im Plasma beträgt 96%. Sildenafil wird hepatisch (CYP3A4, CYP2C9) zu seinem aktiven N-Desmethyl-Metabolit verstoffwechselt und fäkal (80%) und renal (13%) ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt ca. vier Stunden.

Kontraindikationen: Allergie gegen Sildenafil oder Bestandteile der Zusammensetzung, gleichzeitige Einnahme von Nitraten (z. B. Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat), gleichzeitige Therapie mit Protease Inhibitoren (Antiretrovirale Therapie), Patienten mit einer nicht-arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie, Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, Hypotonie (RR < 90/50 mmHg), kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt, erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung (Retinitis pigmentosa).

Nebenwirkungen:

- sehr häufig (>1/10): Kopfschmerzen
- häufig (>1/100 bis <1/10): Schwindel, Sehstörungen, Veränderung des Farbsehens, Flush, verstopfte Nase, Dyspepsie
- gelegentlich (>1/1.000 bis <1/100): Somnolenz, Hypästhesie, Bindehautstörungen, Augenstörungen, Tränenflussstörung, andere Augenstörungen, Vertigo, Tinnitus,

- Palpitationen, Tachykardie, Erbrechen, Übelkeit, trockener Mund, Hautausschlag, Myalgie, Hämaturie, Hämatospermie, Penisblutung, Brustschmerzen, Müdigkeit
- selten ($>1/10.000$ bis $<1/1.000$): Überempfindlichkeitsreaktionen, Schlaganfall, Synkope, Taubheit, Hypertonie, Hypotonie, Herzinfarkt, Vorhofflimmern, Nasenbluten

2.2.1. Wirkungsweise

Die unten stehende Schemazeichnung (Abb. 10) stellt einen vereinfachten Signalweg in der glatten Muskelzelle dar, der zur Dilatation des Gefäßes führt.

Die zytosolische Guanylatzyklase (GC) wird durch Stickstoffmonoxid (NO) aktiviert. Das NO wird in Nervenendigungen durch die neuronale NO-Synthase (nNOS) oder in Endothelzellen durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) aus der Aminosäure L-Arginin gebildet (Forstermann et al., 2012). Die aktivierte GC synthetisiert zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP). Dieses aktiviert in weiterer Folge die Proteinkinase G (PKG), die über die Phosphorylierung von Proteinen die intrazelluläre Kalzium-Konzentration senkt. Es kommt zur Relaxation der glatten Muskelzelle und letztlich zur Dilatation des Gefäßes.

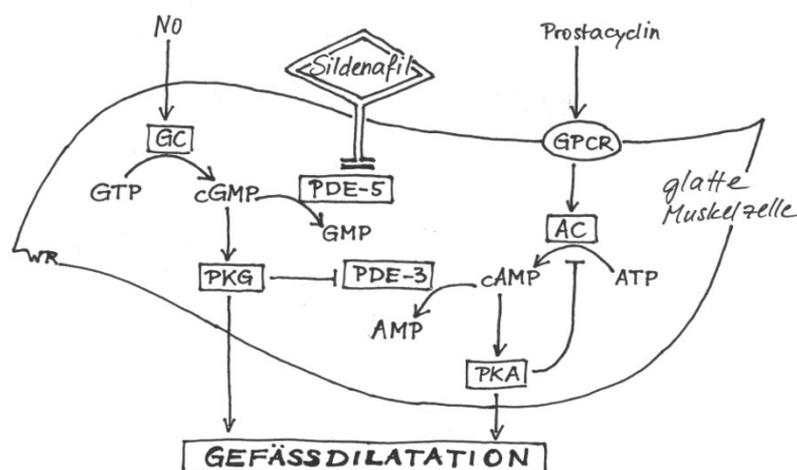


Abbildung 10: Schemazeichnung der glatten Muskelzelle.

ABKÜRZUNGEN: AC: Adenylatzyklase, AMP: Adenosinmonophosphat, ATP: Adenosintriphosphat, cAMP: zyklisches AMP, cGMP: zyklisches GMP, GC: Guanylatzyklase, GMP: Guanosinmonophosphat, GTP: Guanosintriphosphat, GPCR: G-Protein gekoppelter Rezeptor, NO: Stickstoffmonoxid, PDE: Phosphodiesterase, PKA: Proteinkinase A, PKG: Proteinkinase G.

Die Phosphodiesterase-5 kommt in der glatten Muskulatur der Gefäße vor und ist cGMP spezifisch. Durch den Abbau von cGMP zu Guanosinmonophosphat (GMP) wird die Wirkung auf die PKG und damit die Relaxation der Muskelzelle terminiert. Eine Hemmung der PDE-5 durch Sildenafil führt also zu einer Erhöhung der Konzentration von cGMP und damit zu einer verlängerten Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Es kommt zur Dilatation des Gefäßbettes der Lunge, sowie auch zu einer Wirkung auf die Gefäße des Körperkreislaufes, was die leichte systemische Blutdrucksenkung erklärt und die gleichzeitige Einnahme von Nitraten kontraindiziert (Reffelmann et al., 2006). Die Wirkung auf die glatten Muskelzellen der Corpora cavernosa macht man sich bei der Therapie der erektilen Dysfunktion zu Nutze. Hierbei kommt es jedoch zu keinem Effekt ohne sexuelle Stimulation.

Aus der Abbildung 10 geht auch hervor, dass es mehrere Isoenzyme der PDE mit unterschiedlichen Vorkommen gibt. Die Sehstörung als Nebenwirkung von Sildenafil könnte sich durch eine nicht ausschließlich auf PDE-5 gerichtete Wirkung erklären lassen. Eine Übersicht über Aufgabe und Vorkommen soll folgende nach Stein (2003) modifizierte Tabelle 2 bieten.

PDE-Typen	Aufgabe	Vorkommen
PDE-1	Proliferation glatter Gefäßmuskulatur	Gehirn, Herz, Nieren, Leber, Skelettmuskel, glatte Muskulatur von Gefäßen und Intestinum
PDE-2	Riechvorgang	NNR, Gehirn, Corpus cavernosum, Herz, Nieren, Leber, Skelettmuskel, glatte Muskulatur des Intestinums
PDE-3	Herzkontraktion, Insulinsekretion, Lipolyse	Corpus cavernosum, Herz, Thrombozyten, glatte Muskulatur von Gefäßen und Intestinum, Leber, Nieren
PDE-4	Entzündungsprozesse, Tonus glatter Muskulatur, Depression	Nieren, Lunge, Mastzellen, Herz, Skelettmuskel, glatte Muskulatur von Gefäßen und Intestinum
PDE-5	Erektion, Tonus glatter Muskulatur	Corpus cavernosum, Thrombozyten, Skelettmuskel, glatte Muskulatur von Gefäßen und Intestinum
PDE-6	Sehvorgang	Retina
PDE-7	T-Zell-Aktivierung, Metabolismus der Skelettmuskulatur	
PDE-8	T-Zell-Aktivierung	
PDE-9	Unbekannt	
PDE-10	Dopamin Signalweg	
PDE-11	Spermatogenese	

Tabelle 2: Isoenzyme der Phosphodiesterase, Aufgabe und Vorkommen.

2.2.2. Wirksamkeit bei Patienten mit Fontan-Kreislauf

Bei kardiovaskulärer Belastung kommt es zu Scherkräften, die die eNOS stimulieren. Es wird NO freigesetzt, das über cGMP die Proteinkinase G aktiviert und zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt. Bei Gesunden mit normalen Lungengefäßen ist keiner dieser Zwischenschritte im Signalweg gestört und es kommt zu einer maximalen Gefäßdilataion. Bei gesunden Probanden konnte in Normoxie keine Wirkung von Sildenafil gezeigt werden (Hsu et al., 2006). Wohingegen Sildenafil in simulierter Höhe, also bei induzierter Hypoxie, einen positiven Effekt auf die Oxygenierung und kardiovaskuläre Werte, wie Schlagvolumen und Herzminutenvolumen, hatte. Die Probanden waren mit Sildenafil effizienter im Belastungstest (Hsu et al., 2006).

Guazzi et al. (2004) konnten bei Patienten mit chronischem Herzversagen oder PAH einen positiven Effekt von Sildenafil auf die Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie feststellen.

- Kann also Sildenafil die Leistung auch bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fontan-Kreislauf steigern?

Bei Patienten mit Trikuspidalatresie kommt es zu einem teilweise erhöhten und gestörten Blutfluss durch die Lungen. Die übermäßig entstehenden Scherkräfte zerstören den endothelialen Zusammenhalt und aktivieren Mechanismen, die noch vor der operativen Korrektur zu einer Änderung im Gefäßfeinbau („pulmonary vascular remodeling“) führen (Rubin et al., 2013). Es kommt zu strukturellen Veränderungen in den kleinen pulmonalen Arteriolen mit Hypertrophie der Gefäßmedia und Hyperplasie der Gefäßintima und zur endothelialen Dysfunktion. Zudem werden Intimazellen zunehmend durch kollagene Fasern ersetzt (Maeda et al., 2004).

Nach der Operation ist die Physiologie des Fontan-Kreislaufes durch zahlreiche Veränderungen geprägt. Ohne pumpende Herzkammer ist die Lungendurchblutung vermindert, passiv und von dem erhöhten, systemvenösen Blutdruck und dem vermehrten Rückstrom zum Herzen bei Inspiration abhängig. Es gibt kaum pulsatilen Blutfluss, die Vorlast ist reduziert und die Nachlast erhöht (Gewillig et al., 2010). Humorale Faktoren aus geschädigten Endothelzellen bei angeborenen Herzfehlern oder Herzinsuffizienz können den Prozess negativ beeinflussen. Es kommt zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes durch pulmonalvaskuläre Konstriktion. 47% der Patienten mit Fontan-Kreislauf

wiesen in der Untersuchung von Khambadkone et al. (2003) einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand auf. Inai et al. (2004) konnten bei Patienten mit Fontan-Kreislauf einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand und eine gestörte Endothelfunktion in den Gefäßen des Körperkreislaufes zeigen. Die genauen Mechanismen, die zu diesen Veränderungen geführt haben, sind unklar. Hinzu kommen viele weitere, wenig bekannte Mechanismen, die bei chronischer Hypoxie die Vasokonstriktion zunehmend verschlimmern. Unter anderem kommt es durch verminderte Produktion von eNOS zu erniedrigten Werten von NO, das außerdem stärker inaktiviert wird. (Rubin et al., 2013)

Wenn der pulmonalvaskuläre Widerstand steigt, vermindert sich die Füllung des Ventrikels und das Herzminutenvolumen sinkt (Gewillig et al., 2010). Die Idee hinter der Studie war, ein Medikament wie Sildenafil zur Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes einzusetzen. Durch die Dilatation der Gefäße könnte sich der pulmonale Blutfluss unter Belastung erhöhen. Die Patienten könnten fähig sein, das Herzminutenvolumen zu steigern und dadurch leistungsfähiger werden. Eine Studie von Giardini et al. (2008) konnte eine Leistungssteigerung bei Patienten mit Fontan-Kreislauf zeigen. Bei Goldberg et al. (2011) konnte keine Leistungssteigerung festgestellt werden. Die Unterschiede der Studien zu unserer Studie des Deutschen Herzzentrums München werden ausführlich in einem späteren Kapitel diskutiert (vgl. Kapitel 5).

3. Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Die Patienten dieser Untersuchung waren Teil eines größeren Projekts (Follow-Up) zur Erhebung des klinischen Werdegangs von Patienten mit univentrikulärem Herzen. Von Oktober 2009 bis Februar 2011 wurden Patienten untersucht.

Einschlusskriterien zur Studie mit der Belastungsuntersuchung und Sildenafil waren:

- Operative Palliation nach dem Fontan-Prinzip mit atrioventrikulärer (AVC) und atriopulmonaler Verbindung (APC) einschließlich aller „alten“ Modifikationen
- Fontan-Operation am Deutschen Herzzentrum München (DHM) in der Zeitpanne von 1974 bis 2002.

Ausschlusskriterien waren:

- Patienten, die nur eine Vorstufe des Fontan-Kreislaufes erhalten hatten
- Patienten, die primär mit TCPC therapiert wurden
- Patienten, die nach 2000 geboren wurden.

Patienten mit den beschriebenen Voraussetzungen wurden telefonisch und postalisch kontaktiert, zur Untersuchung an das DHM eingeladen und nach Studienprotokoll untersucht. Zahlreiche Kontaktdaten von Patienten, die sich nicht in ständiger und regelmäßiger Nachbetreuung durch das Herzzentrum befanden, wurden aus hausinternen Datenbanken, alten Arztbriefen und dem Aktenstudium im Krankenblattarchiv gewonnen. Zudem wurden diese Informationen mit Meldeämtern des zuletzt bekannten Wohnortes abgeglichen, um den aktuellen Wohnsitz, Namensänderungen oder bisher nicht bekannte Todesfälle erfassen zu können.

Von den insgesamt 308 zwischen 1974 und 2002 operierten Patienten, entsprachen 175 den Anforderungen dieser Fragestellung. Bis zum Zeitpunkt der Rekrutierung starben davon 72 Patienten, zudem verweigerten 24 Patienten ihre Teilnahme am Follow-Up und 31 Patienten verweigerten die Sildenafil-Testung. Weitere 12 Patienten waren unbekannt verzogen. Von den verbliebenen Patienten mit Fontan-Kreislauf konnten 36 (22 männliche, 14 weibliche) dieser hier zum Thema stehenden zweimaligen Belastungsuntersuchung einmal ohne und einmal mit medikamentöser Testung zugeführt werden.

Das folgende Flussdiagramm (Abb. 11) stellt die Aufteilung des Patientenkollektivs grafisch dar. Patienten, die primär operativ mit TCPC versorgt worden waren, wurden nicht weiterverfolgt.

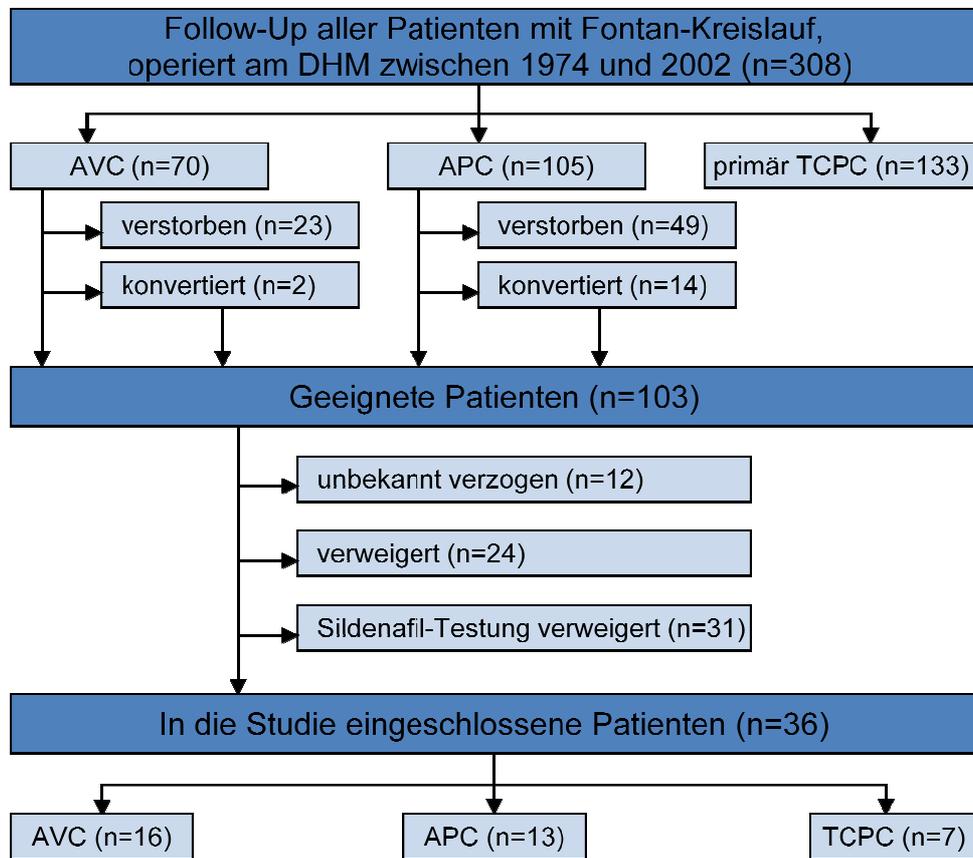


Abbildung 11: Einschluss und Verlauf der Patienten im Follow-Up.

Die Untersuchung stimmte mit der Deklaration von Helsinki (Revision 2008) überein und das Studienprotokoll war durch die lokale Ethikkommission genehmigt (Projektnummer 1568/06 und 2501/09). Alle beobachteten Patienten erklärten sich zur Teilnahme bereit und gaben nach eingehender Aufklärung ihr freiwilliges, schriftliches Einverständnis, bzw. das der Erziehungsberechtigten.

3.2. Untersuchungsablauf

Das Studiendesign (vgl. Abb. 12) sah für jeden Patienten zwei spiroergometrische Belastungsuntersuchungen (CPET, cardiopulmonary exercise testing) an einem Tag vor. Nach

der ersten Belastungsuntersuchung auf dem Fahrrad wurde eine Pause von mindestens 90 Minuten eingehalten. Die Patienten wurden im normalen Ambulanzbetrieb körperlich untersucht. Es wurden zudem Ruhe-EKG, Echokardiographie und Blutentnahme durchgeführt. Die Patienten erhielten außerdem zum Zwecke des klinischen Follow-Up einen Fragebogen zur Lebensqualität (SF36), ein Langzeit-EKG-Messgerät, sowie einen Aktivitätsmesser für den Hosenbund.

Während ihrer Wartezeit erhielten die Patienten gemäß dem Studienprotokoll oral eine Einmaldosis von 50 mg Sildenafil entsprechend einer Tablette Viagra® (Pfizer Inc., New York/USA). Die Patienten waren dabei über den Wirkstoff, nicht aber über den der Allgemeinheit als bekannt anzunehmenden Handelsnamen (Klemrath, 2013), aufgeklärt worden. Nach weiteren 30 bis 60 Minuten zur Resorption und Verteilung im Körper, nach den Empfehlungen in der Fachinformation des Herstellers (Pfizer, 2013), wurde die zweite Spiroergometrie nach dem gleichen unten beschriebenen Protokoll durchgeführt und entsprechend ausgewertet.

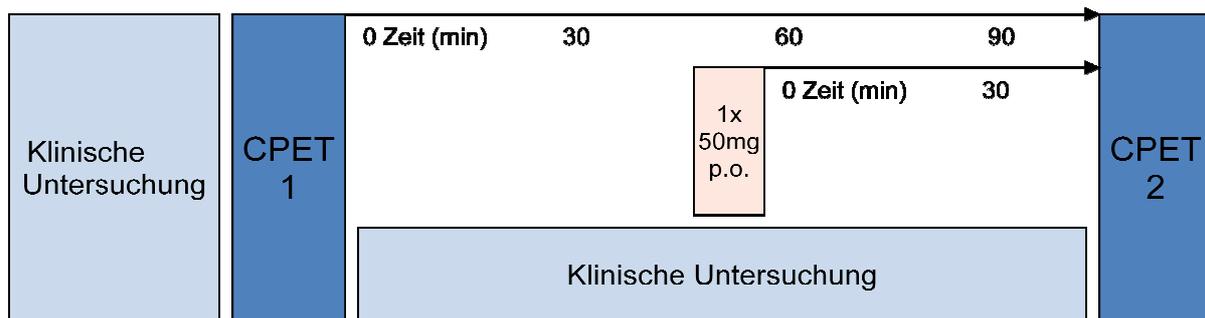


Abbildung 12: Zeitlicher Ablauf der Studie am Tag der Untersuchung.

3.3. Belastungsuntersuchung

3.3.1. Protokoll

Zur Testung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit wurden – wie im DHM üblich – alle Patienten einer Spiroergometrie unterzogen. Dazu wurde ein standardisiertes Protokoll eingesetzt (Müller et al., 2009). Die Untersuchung wurde mit einer Spirometrie zur Bestimmung der ventilatorischen Variablen wie Atemzugvolumen (VT), Vitalkapazität, Einsekundenkapazität (FEV₁) begonnen. Die Belastungsuntersuchung wurde dann in

sitzender Position auf einem Wirbelstrom-gebremsten Fahrradergometer (Corival, Lode, Groningen/NL) bis zur subjektiven Ausbelastung des Patienten durchgeführt.

Als absolute Abbruchkriterien galten dabei (Gibbons et al., 2002): Angina pectoris, Schwindel, anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, horizontale ST-Strecken-Hebung $> 0,1$ mV in Ableitungen ohne diagnostische Q-Zacke, RR-Abfall > 10 mmHg unter Ruheblutdruck trotz ansteigender Belastung, technischer Defekt der EKG- oder RR-Überwachung, Wunsch des Patienten.

Relative Abbruchkriterien waren (Gibbons et al., 2002): Erschöpfung, Dyspnoe, Beinkrämpfe, thorakale Schmerzen, multifokale VES, Triplet, Kammertachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Bradyarrhythmien, Schenkelblock, SA-Blöcke, AV-Blöcke, horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkungen $< 0,2$ mV, exzessiver RR-Anstieg > 250 mmHg (systolisch) und/oder > 120 mmHg (diastolisch) bei Belastungssteigerung.

Nach dreiminütiger Messung der Vitalparameter in körperlicher Ruhe zur Bestimmung der Basiswerte der Untersuchungsvariablen des Patienten, folgte eine dreiminütige Aufwärmphase ohne hinzu geschalteten Widerstand. Die eigentliche Belastungsuntersuchung wurde durch einen rampenförmigen Anstieg des Widerstandes mit 5, 10 oder 15 W/min bestimmt. Der Untersucher wählte dabei abhängig von der geschätzten maximalen Belastbarkeit des Patienten die Steilheit der Rampe aus. Bei seiner Schätzung stützte sich der Untersucher auf Kenngrößen wie Gewicht, Alter und Selbsteinschätzung des Patienten, sowie möglicherweise vorliegende Vorbefunde des Patienten. Das Ziel war die körperliche Ausbelastung in acht bis zwölf Minuten mit einer Trittfrequenz von annähernd konstanten 60/min zu erreichen. Dem Patienten wurde vor der Untersuchung der Ablauf und die Bedeutung der Untersuchung genau erklärt. Dadurch sollten Gespräche während der eigentlichen Belastung vermieden werden. Die Untersuchung wurde erst abgebrochen, wenn der Patient unerträgliche Symptome wie Dyspnoe, Schwindel, periphere muskuläre Erschöpfung äußerte, oder beobachtete Abbruchkriterien wie oben beschrieben auftraten. Nach Abbruch der Untersuchung wurden über weitere fünf Minuten Werte des Patienten gesammelt. In den ersten drei Minuten sollte der Patient bei minimaler Last von 0 bis 20 Watt am Fahrradergometer weiterrufen. Danach schloss sich eine Erholungsperiode an, in der der Patient bis zur annähernden Normalisierung der Vitalwerte ruhig sitzend beobachtet wurde.

Die Symptom-limitierte Untersuchung mit steigender Schwierigkeit diente zur Beurteilung des kardiopulmonalen Ausdauerleistungsvermögens des Patienten. Es wurde dabei die adäquate Reaktion von Herz, Lunge, Skelettmuskel und systemischen und pulmonalen Gefäßen auf Belastung mit Hilfe von respiratorischen Variablen, EKG, Blutdruck und Pulsoxymetrie bewertet. Es wurde fortlaufend ein Zwölf-Kanal-EKG registriert (CardioSoft, General Electrics, Fairfield, Connecticut/USA). Der Blutdruck wurde automatisch und EKG-getriggert alle drei Minuten in der Ruhe- und Aufwärmphase und alle zwei Minuten während der Belastungs- und Erholungsphase durch ein akustisches Gerät gemessen (SunTech Tango®, SunTech Medical Inc., Morrisville, North Carolina/USA). Des Weiteren wurde die periphere Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie (SpO_2) während der gesamten Untersuchung per quantitativer, photospektrometrischer Analyse an der Stirn erfasst (Nonin 7750, Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota/USA). Während der Belastungsuntersuchung erfolgte die kontinuierliche Messung der respiratorischen Werte Atemzug für Atemzug (breath-by-breath). Von jedem Atemzug wurden die Ausatemkonzentration von O_2 und CO_2 über einen Probenschlauch zu Gasanalysatoren transportiert und über das ausgeatmete Volumen integriert. Am Mundstück der Atemmaske befand sich ein Hitzedraht-Flow-Sensor zur Bestimmung des Atemzugvolumens (Vmax 229, SensorMedics, Viasys Healthcare, Yorba Linda, California/USA). Die Gas-Volumina wurden automatisch umgerechnet zu STPD-Bedingungen (standard temperature and pressure, dry). Eine bei Bedarf mehrmals täglich durchgeführte Volumen- und Gas-Kalibrierung des Analysegeräts mit Handpumpe und standardisierten Gasgemischen (Raumluft und Kalibrationsgas) mit Erreichen der vorgegebenen Messgenauigkeit war damit unerlässlich.

3.3.2. Interpretation

Die Auswertung und Veranschaulichung der gewonnenen Werte erfolgte anhand der 9-Felder-Grafik nach Wasserman et al. (2012).

Die Gesamtleistung wird durch die Messung der Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) beurteilt. Die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2 \text{ max}$ oder $\text{peak } \dot{V}O_2$, siehe unten) spiegelt dabei das maximale Vermögen einer Person wider, Sauerstoff einzuatmen, von den Alveolen zur Skelettmuskulatur zu transportieren und zu verbrauchen. Ein eigener „Sauerstoffspeicher“ ist

im menschlichen Organismus nicht angelegt, da atmosphärisch stets genug Sauerstoff vorhanden ist. Sauerstoff ist allerdings der Schlüssel zu ausreichender Energiegewinnung einer Zelle. Bei Erwachsenen ist das Herzminutenvolumen (HMV) entscheidend an der Sauerstoffverteilung beteiligt, was durch das Fick'sche Prinzip veranschaulicht werden kann. Aus der maximalen Sauerstoffaufnahme lässt sich also direkt auf das maximal erreichbare HMV schließen. Dadurch kann durch die Spiroergometrie die Leistung des Herzkreislaufsystems beurteilt werden. Nach dem Fick'schen Prinzip ist die Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) gleich dem Herzminutenvolumen (HMV) multipliziert mit der Differenz von arterieller (CaO_2) und gemischt-venöser (CvO_2) Sauerstoffkonzentration. Das HMV berechnet sich aus Schlagvolumen (SV) mal Herzfrequenz (HR).

$$\begin{aligned}\dot{V}O_2 &= \text{HMV} * (CaO_2 - CvO_2) \\ \dot{V}O_2 &= \text{SV} * \text{HR} * (CaO_2 - CvO_2)\end{aligned}$$

$\dot{V}O_2$ ist normiert auf Körpergewicht und wird ausgedrückt als mL O₂/kg Körpergewicht pro Minute (mL/kg/min) oder als Prozent des Sollwertes (%Soll), (%predicted). Die Sauerstoffaufnahme steigt beim Gesunden linear zur Arbeit mit ca. 10 mL/min pro Watt und erreicht gelegentlich gegen Ende der Belastungsuntersuchung ein Plateau.

Peak $\dot{V}O_2$ ist definitionsgemäß die gemittelte höchste Sauerstoffaufnahme in einem über 30 Sekunden reichenden Intervall am Ende der Belastung. Als „peak“-Werte werden in dieser Arbeit die Mittelwerte der direkt gemessenen Werte während dieses 30sekündigen Intervalls im Bereich von peak $\dot{V}O_2$ angegeben.

Im Unterschied zu peak $\dot{V}O_2$ ist die $\dot{V}O_2$ **max** definitionsgemäß die Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung mit Zeichen des „levelling off“ (keine weitere Steigerung der O₂-Aufnahme bei weiter steigender Belastung). Dies ist ein Zeichen für eine bereits ausgeschöpfte aerobe Energiebereitstellung. Es tritt oberhalb des Normwertbereichs auf und ist damit bei gut trainierten Personen zu beobachten. Es ist nicht mit dem vorzeitigen Abflachen der $\dot{V}O_2$ -Kurve bei Herzinsuffizienz gleichzusetzen.

Im allgemeinen Sprachgebrauch werden peak $\dot{V}O_2$ und $\dot{V}O_2$ max oft synonym für die maximale Sauerstoffaufnahme verwendet. Für die maximale Sauerstoffaufnahme kann ein Referenzwert aus Alter, Geschlecht, Körperhöhe und Körpergewicht berechnet werden. Die peak $\dot{V}O_2$ wird ausgedrückt in mL/kg/min oder als Prozent des Sollwertes (%Soll). Die peak $\dot{V}O_2$ steigt mit kardiopulmonalem Training, fällt mit dem Alter, und ist bei Frauen etwas

geringer als bei Männern. Für Patienten, die 18 Jahre und älter sind, wurden Referenzwerte (mL/kg/min) nach Cooper et al. (2001) berechnet:

Für weibliche Patienten:

$$\text{peak } \dot{V}O_2 = 5,8 + \frac{(0,626 * \text{Größe[cm]} - 45,5) * (37,03 - 0,371 * \text{Alter[Jahre]})}{\text{Gewicht[kg]}}$$

Für männliche Patienten:

$$\text{peak } \dot{V}O_2 = 5,8 + \frac{(0,716 * \text{Größe[cm]} - 51,8) * (44,22 - 0,394 * \text{Alter[Jahre]})}{\text{Gewicht[kg]}}$$

Als Referenzwerte für die Patienten unter 18 Jahre dienten die Formeln nach Cooper et al. (1984):

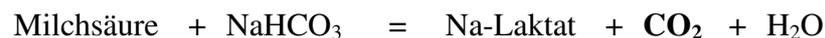
Für weibliche Patienten:

$$\text{peak } \dot{V}O_2 = \frac{22,5 * \text{Größe[cm]} - 1837,8}{\text{Gewicht[kg]}}$$

Für männliche Patienten:

$$\text{peak } \dot{V}O_2 = \frac{43,6 * \text{Größe[cm]} - 4547,1}{\text{Gewicht[kg]}}$$

Die ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT, ventilatory anaerobic threshold) markiert den Punkt in der Belastungsuntersuchung, ab dem in den Muskelzellen zusätzlich zum aeroben Stoffwechsel auch anaerobe Energiegewinnung stattfindet. Die Blutkonzentration von Laktat steigt mit zunehmender Belastung und wird unter Verbrauch von Natriumhydrogenkarbonat (NaHCO₃) gepuffert. Dabei entsteht zusätzliches CO₂, das abgeatmet wird.



Unter der VAT steigt das Atemminutenvolumen ($\dot{V}E$, Ventilation) linear zu $\dot{V}O_2$. Das Atemminutenvolumen errechnet sich auch Atemzugvolumen (VT) multipliziert mit der Atemfrequenz. Über der VAT kommt es durch die vermehrte Produktion von Laktat und die Stimulierung des Atemzentrums durch CO₂ zu einem steileren Anstieg der Ventilationskurve. Dieser Knick dient der nicht invasiven Identifikation der anaeroben Schwelle und

korreliert gut mit aus dem Blut bestimmten Laktatwerten (Patessio et al., 1993). Die VAT wird als Sauerstoffaufnahme zu diesem Zeitpunkt in mL/kg/min oder als Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\%_{\text{peak}} \dot{V}O_2$) ausgedrückt und tritt bei gesunden Probanden normalerweise bei $> 40 \%$ $\%_{\text{peak}} \dot{V}O_2$ auf. Es wird automatisch durch den Computer über die V-slope-Methode nach Beaver et al. (1986) verbildlicht. Dabei wird das Verhältnis von $\dot{V}CO_2$ zu $\dot{V}O_2$ grafisch dargestellt. Ein Verlassen der linearen Beziehung markiert die VAT. Nach der VAT tritt bei anhaltend steigender Belastung ein zweiter Knick im Verlauf der Ventilations-Kurve auf. Dieser wird respiratorischer Kompensationspunkt (RC-Punkt) genannt. Es kommt zur Hyperventilation, da der Körper versucht die zunehmende Laktazidose respiratorisch auszugleichen.

$$RQ \approx RER = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$$

Der respiratorische Quotient (**RQ**) berechnet sich definitionsgemäß aus der Kohlendioxidproduktion dividiert durch den Sauerstoffverbrauch und gibt die Art der metabolischen Energiegewinnung der Zelle (Fettsäure-Oxidation oder Abbau von Glucose, „innere Atmung“) wieder. In Ruhe liegt der RQ bei ausgewogener Ernährung bei circa 0,8. Der höchste Wert, den RQ annehmen kann, ist 1. Dabei entspricht bei ausschließlichem Abbau von Kohlenhydraten die CO_2 -Produktion genau dem O_2 -Verbrauch. In der Spiroergometrie kann der respiratorische Quotient aus den respiratorischen Werten („äußere Atmung“) an der Zahnreihe des Patienten erfasst werden und wird als **RER** (respiratory exchange ratio) bezeichnet. Der RER ist definitionsgemäß der Quotient aus CO_2 -Abgabe und O_2 -Aufnahme und kann auch Werte über 1 annehmen, da CO_2 bei der Pufferung von Laktat – wie in der obenstehenden Gleichung demonstriert wurde – zusätzlich entsteht. Dies zeigt eine kardiopulmonale Ausbelastung an. Der RER wurde direkt aus den breath-by-breath Daten berechnet.

Als Maß für die Effektivität der Atmung dienen das Atemäquivalent für O_2 und das Atemäquivalent für CO_2 (E_{QO_2} bzw. E_{QCO_2}). Das Atemäquivalent berechnet sich aus dem Atemminutenvolumen ($\dot{V}E$) dividiert durch Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) bzw. Kohlendioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$):

$$EQO_2 = \frac{\dot{V}E}{\dot{V}O_2} \qquad EQCO_2 = \frac{\dot{V}E}{\dot{V}CO_2}$$

Es sagt aus, wie viel Liter Luft geatmet werden muss, um einen Liter O₂ aufzunehmen bzw. einen Liter CO₂ abzugeben. Beim Gesunden betragen EQO₂ bzw. EQCO₂ rund 25 L. Aus dem wannenförmigen Kurvenverlauf von EQO₂ kann ebenso die VAT bestimmt werden. Das $\dot{V}O_2$ mit dem niedrigsten EQO₂ markiert die VAT, denn ab dem Überschreiten dieser Schwelle wird die Atmung unökonomischer, das EQO₂ steigt wieder an.

Ein hohes EQO₂ kann durch Hyperventilation bedingt sein. Zu pathologischen Veränderungen mit erhöhtem EQO₂ zählen funktionelle Totraumvermehrung durch fibrosierende Lungenerkrankungen oder Lungengefäßerkrankungen.

Das Atemäquivalent für CO₂ (EQCO₂) dient der Beobachtung und differenzierten Beschreibung der Ventilation (Normo-, Hypo-, Hyperventilation).

Die Steigung des Atemäquivalents ($\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ slope) stellt einen prognostischen Wert in der Herzinsuffizienz dar und hat größere prognostische Bedeutung als die maximale Sauerstoffaufnahme (Kleber et al., 2000). Sie gibt eine Aussage über die Effektivität der Atmung im Verlauf der Untersuchung. Eine niedrigere Steigung (Norm < 35) ist in erster Linie durch ein verbessertes Zusammenspiel von Ventilation und Perfusion bedingt. Sie wurde im linearen Bereich der Ventilations-versus- $\dot{V}CO_2$ -Kurve gemessen und die Werte nach dem RC-Punkt vernachlässigt.

3.4. Statistische Auswertung

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 19.0.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, Illinois/USA) durchgeführt. Die Messwerte der Patienten aus der Spiroergometrie wurden mit den entsprechenden Referenzwerten für Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht verglichen und dargestellt als Absolutwerte oder Prozent der Normwerte (%Soll).

Zur Überprüfung ob die Variablen der Stichprobe normalverteilt waren, wurde ein Shapiro Wilk Test durchgeführt. Mit Ausnahme der SpO₂ wurde für alle Variablen die angenommene Normalverteilung nicht abgelehnt. Demzufolge wurden alle Messwerte dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung und parametrische Tests zur Berechnung verwendet. Um

die Veränderungen, die durch die Einnahme von Sildenafil entstanden, beschreiben zu können, wurde ein abhängiger t-Test (Paardifferenztest) für die beiden verbundenen Stichproben (Untersuchung ohne und mit Sildenafil) verwendet. Für die Berechnung der Veränderung in der SpO₂ wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben verwendet.

Die Forschungshypothese der Studie bildete die Annahme, dass sich unter der Einwirkung von Sildenafil eine Veränderung der peak $\dot{V}O_2$ zwischen den beiden Belastungsuntersuchungen zeigte. P-Werte von < 0,05 in zweiseitigen Tests wurden als signifikant angenommen.

Eine weitere Fragestellung bezog sich darauf, ob Einflussfaktoren für diese Veränderung gefunden werden konnten. Um weitere Einflussfaktoren auf die Veränderung von peak $\dot{V}O_2$ identifizieren zu können, wurde für nominalskalierte Variablen eine Varianzanalyse sowie für numerische Variablen eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Sehr schwache Korrelationen von $r < 0,2$ wurden dabei vernachlässigt.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

Die Auswertung der Patienten bezogenen Daten wird hier deskriptiv dargestellt. Es konnten 36 Patienten mit Fontan-Kreislauf (22 männliche, 14 weibliche) der zweimaligen Belastungsuntersuchung zugeführt werden. Das mittlere Alter der Patienten belief sich bei der Untersuchung auf $29,8 \pm 6,2$ Jahre mit einer Gesamtspanne von 16 bis 42 Jahren. Ein Patient war zum Zeitpunkt der Studie unter 18 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Fontan-Korrektur betrug für das Patientenkollektiv $7,9 \pm 4,8$ Jahre, damit betrug die mittlere Zeit seit der Fontan-Korrektur $22,2 \pm 3,5$ Jahre. Das Patientenkollektiv setzt sich aus unterschiedlichen Herzfehlern zusammen (vgl. Abb. 13):

- 20 Patienten hatten eine Trikuspidalatresie
- 16 Patienten hatten ein komplexes kongenitales Vitium.

Die letztere Gruppe setzte sich zusammen aus folgenden Herzfehlern:

- Elf Patienten mit Double Inlet linkem Ventrikel (DILV)
- Zwei Patienten mit Double Outlet rechtem Ventrikel (DORV) mit unbalancierter Ventrikelsituation
- Ein Patient mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLH)
- Ein Patient mit hypoplastischem Rechtsherzsyndrom (HRH) und
- Ein Patient mit komplettem atrioventrikulären Septumdefekt mit unbalancierten Ventrikeln (CAVSD).

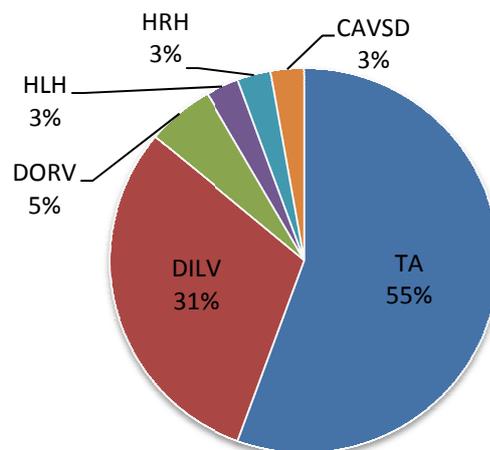


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Herzfehler im Patientenkollektiv.

Heterotaxie wurde bei einem Patient gefunden.

Als aktueller Typ des Fontan-Kreislaufes konnte in 16 Patienten eine atrioventrikuläre Konnektion (AVC), also Fontan-Björk, in 13 Patienten eine atriopulmonale Konnektion (APC), also Fontan-Kreutzer, Fontan-Lins, und klassischer Fontan, und in sieben Patienten eine totale cavopulmonale Konnektion nach Konversion von einem der anderen genannten Fontan-Typen identifiziert werden, davon zwei mit intraatrialem lateralen Tunnel (ItTCPC) und fünf mit extrakardialem Konduit (ecTCPC), vgl. Abbildung 14.

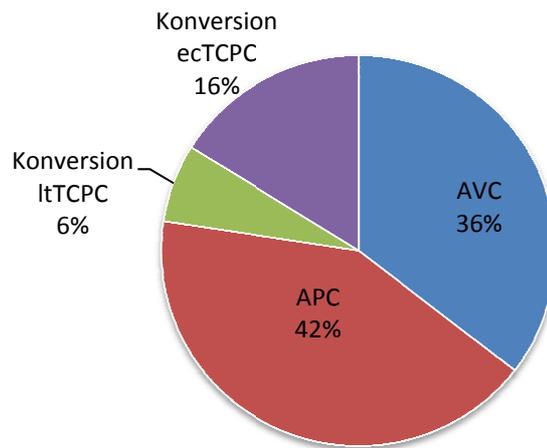


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der aktuellen Fontan-Korrekturen im Patientenkollektiv.

Eine Fenestration war bei vier Patienten zum Zeitpunkt der Herzfehlerkorrektur chirurgisch angelegt worden, konnte in der erfolgten echokardiographischen Nachuntersuchung allerdings nicht mehr festgestellt werden. Vor der Fontan-Korrektur hatten 27 der 36 Patienten eine Operation im Sinne der Stufentherapie erhalten. Als Voroperation wurde bei zwölf Patienten ein Blalock-Taussig-Shunt und bei fünf ein aortopulmonaler Shunt identifiziert. Neun Patienten hatten ein pulmonalarteriell Banding erhalten. Andere Voroperationen waren an den zugrunde liegenden Herzfehler angepasst (auch in Kombination angewandt) Brock'sche Klappensprengung, Waterston-Shunt, Atrioseptostomie und VSD-Erweiterung.

Zum Zeitpunkt der Studie befanden sich zehn der untersuchten Patienten nach Perloff et al. (2008) klinisch in der Funktionsklasse I (Beschwerdefreiheit, normale alltägliche, körperliche Belastbarkeit), 22 in Funktionsklasse II (leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung), zwei in Funktionsklasse III (Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung) und zwei in Funktionsklasse IV (Beschwerden bereits in Ruhe). Die aktuelle Medikation bestand aus

folgenden Wirkstoffklassen: Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten bei 29, β -Blocker bei 19, ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Inhibitoren bei neun, Diuretika bei elf, Amiodaron bei drei, Sotalol bei drei und Digoxin bei sechs Patienten. Sieben Patienten hatten einen Herzschrittmacher. Ein Patient litt unter intermittierendem oder persistierendem Eiweißverlustsyndrom mit einem zum Zeitpunkt der Studie nachgewiesenen Gesamteiweiß unter 5,5 g/dL im Serum.

4.2. Spiroergometrie

Alle Patienten wurden zweimalig bis zur subjektiven Ausbelastung untersucht. Von 36 Patienten wurden die Werte, die in der Spiroergometrie ohne Sildenafil (Basisdaten, „baseline“) erhoben wurden, mit den Werten aus der Spiroergometrie mit Sildenafil verglichen. Die Daten wurden mit dem *) zweiseitigen, abhängigen t-Test für verbundene Stichproben und mit dem **) zweiseitigen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ausgewertet. Einen Überblick dazu gibt Tabelle 3. Keiner der getesteten Patienten berichtete während oder nach der Untersuchung über Nebenwirkungen durch die Einnahme von Sildenafil.

n = 36		„baseline“	Sildenafil	p-Wert
peak $\dot{V}O_2$	mL/min/kg	23,1 ± 7,2	24,1 ± 7,2	0,0005*
	%Soll	64,5 ± 16,7	67,3 ± 16,2	0,0003*
$\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ slope		32,5 ± 6,4	32,9 ± 6,5	0,356*
SpO ₂ (%)	Ruhe	94,6 ± 4,8	94,8 ± 4,4	0,429**
	Peak	91,2 ± 4,4	91,7 ± 4,6	0,085**
RR (mmHg)	Ruhe	114 ± 15	110 ± 12	0,043*
	Peak	155 ± 26	150 ± 22	0,088*
RER	Peak	1,10 ± 0,08	1,10 ± 0,08	0,917*

Tabelle 3: Vergleichende Betrachtung Spiroergometrie ohne („baseline“) und mit Sildenafil (Sildenafil).

Die maximale Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung (peak $\dot{V}O_2$) stieg signifikant von 23,1 ± 7,2 mL/min/kg auf 24,1 ± 7,2 mL/min/kg unter Einfluss von Sildenafil an (p = 0,0005), entsprechend einem Anstieg von 64,5 ± 16,7 %Soll zu 67,3 ± 16,2 %Soll (p = 0,0003). Unter

dem Einfluss von Sildenafil kam es zu einer Erhöhung der peak $\dot{V}O_2$ um $5,1 \pm 8,0$ % der Spiroergometrie ohne Sildenafil (%baseline) verglichen mit den Werten aus der Untersuchung ohne Sildenafil. Diese Veränderung in der peak $\dot{V}O_2$ zeigte eine schwache negative Korrelation zur peak $\dot{V}O_2$ in der Untersuchung ohne Sildenafil ausgedrückt in %Soll (%predicted), ($r = -0,395$; $p = 0,017$), wie aus der Abb. 15 ersichtlich wird. Patienten mit schlechteren Ausgangswerten, schnitten also unter der Einwirkung von Sildenafil besser ab.

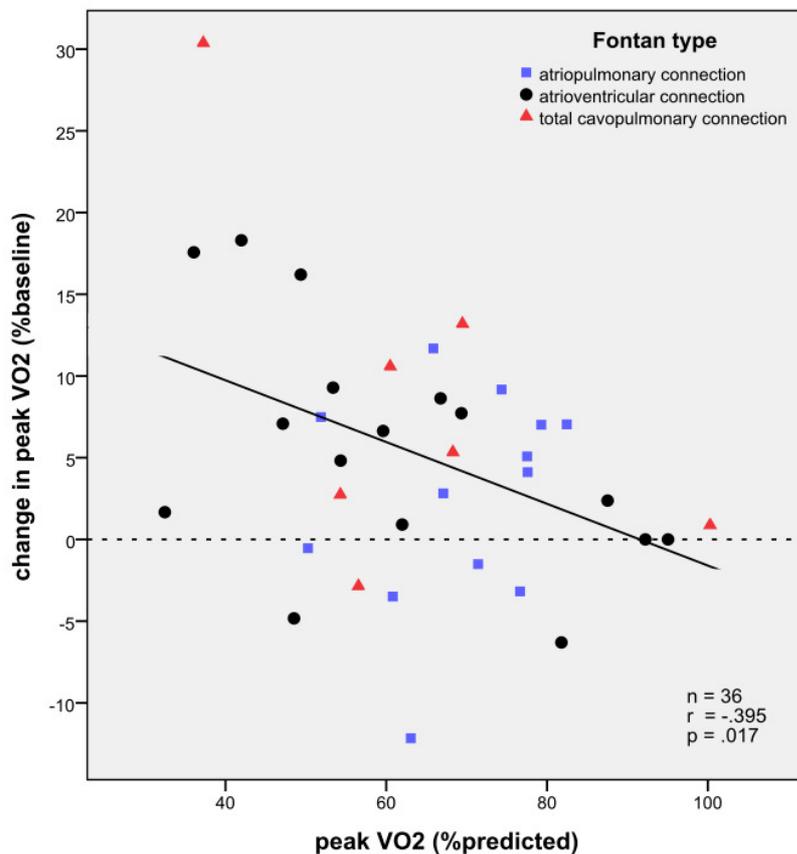


Abbildung 15: Korrelation: peak $\dot{V}O_2$ und Veränderung in peak $\dot{V}O_2$.

Es konnte keine Korrelation mit dem zu Grunde liegenden Typ der Fontan-Korrektur hergestellt werden.

Der respiratorische Quotient (RER) am Ende der Untersuchung war ausreichend gut mit $1,10 \pm 0,08$ und in der Untersuchung mit und ohne Sildenafil ähnlich (t-Test $p = 0,917$). Eine Erhöhung der peak $\dot{V}O_2$ durch eine Erhöhung des RER im „peak“-Bereich der Untersuchung konnte ausgeschlossen werden ($r = -0,174$; $p = 0,310$). Dies stellt deutlich dar, dass die Ausbelastung am Ende der Spiroergometrie in beiden Untersuchungen von vergleichbarem Niveau war und keinen Einfluss auf Veränderungen in der peak $\dot{V}O_2$ hatte.

Die Auswertung zeigte keine statistisch signifikante Änderung in der Atemäquivalentsteigung ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) zwischen den beiden Untersuchungen. Es konnte somit keine Verbesserung der Ventilation nachgewiesen werden.

Es konnte ein statistisch signifikanter, leichter Abfall des systolischen Blutdrucks in Ruhe von 114 ± 15 mmHg ohne Sildenafil und 110 ± 12 mmHg mit Sildenafil beobachtet werden ($p = 0,043$).

Alle anderen beobachteten Untersuchungsvariablen konnten keinen signifikanten Zusammenhang zeigen (alle $|r| < 0,330$; $p > 0,05$). Folgende Variablen wurden untersucht:

- Anthropometrische Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und BMI (Body Mass Index)
- Anatomische Daten wie Diagnose oder Typ des funktionell singulären Ventrikels
- Chirurgische Daten wie Zeitpunkt der Operation, Zeit seit der Korrektur, primärer Korrekturtyp oder aktueller Fontan-Typ
- Andere Daten aus der ersten Belastungsuntersuchung wie Ruhe- und „peak“-Herzfrequenz, Ruhe- und „peak“-SpO₂
- Aktuelle Laborwerte aus dem Blut wie Hämoglobin, NT-pro-BNP, Albumin, Gesamtprotein, Gamma-Glutamyl-Transferase, Bilirubin, Kreatinin
- Aktuelle echokardiographische Daten wie Ventrikelfunktion, atrioventrikuläre Regurgitation, Rückstrom über die Aortenklappe, Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts
- Weitere Daten aus dem Follow-Up wie Fragebogen zur Lebensqualität, Aktivitätsmesser, EKG, Langzeit-EKG.

Tendenziell besser auf Sildenafil (registriert durch einen prozentualen und absoluten Anstieg in der Belastungsuntersuchung mit Sildenafil) reagierten jüngere Patienten, Patienten mit besserer Atemreserve in der ersten Belastungsuntersuchung, Patienten mit schlechterer forcierter Vitalkapazität in der Spirometrie, Patienten mit niedrigeren Werten in der Kategorie der allgemeinen Gesundheit im Fragebogen zur Lebensqualität (SF36) und Patienten mit einer reduzierten Herzfrequenz im Langzeit-EKG. Ohne statistisch nachgewiesene Signifikanz ist allerdings keine Vorhersage auf die Sildenafil-Reaktion möglich.

Dennoch spricht es im Gesamtbild für die Aussage, dass Patienten in einem klinisch schlechteren Zustand deutlicher auf Sildenafil reagieren.

5. Diskussion

Die Lungendurchblutung bei Patienten mit Fontan-Kreislauf ist abhängig von dem Wechselspiel zwischen chronisch erhöhtem, systemvenösen Blutdruck, intrathorakalem Druckunterschied bei der Atmung und dem Widerstand in den pulmonalen Blutgefäßen. Eine Studie von Gewillig et al. (2010) konnte zeigen, dass Veränderungen im pulmonalvaskulären Widerstand einen deutlichen Einfluss auf das Herzminutenvolumen bei Patienten mit Fontan-Kreislauf haben. Zudem kann das Herzkreislaufsystem bei Patienten nach einer Fontan-Korrektur keine hämodynamisch normale Reaktion auf Belastung zeigen. Dadurch kommt es zu einer verminderten Leistungsfähigkeit bei den Patienten.

Sildenafil:

Die Wirksamkeit von Sildenafil konnte bereits bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und chronischem Herzversagen gezeigt werden (Guazzi et al., 2004), (Galie et al., 2005). Eine medikamentöse Veränderung des pulmonalvaskulären Widerstandes könnte von großem Nutzen für die Patienten mit Fontan-Kreislauf sein (Ciliberti et al., 2012).

Im Vergleich zu anderen Vasodilatoren (wie Iloprost, ein Prostazyklin-Analogen, oder Bosentan, ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist) ist Sildenafil gut erprobt, handlich oral einzunehmen und mittlerweile preiswerter. In unserer Studie wurden zudem keine unerwünschten Wirkungen bei der Einmalgabe registriert. In der prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten Crossover-Studie von Rhodes et al. (2013) wurde eine Steigerung der Leistungsfähigkeit bei 18 Patienten mit Fontan-Kreislauf in der Belastungsuntersuchung unter Einwirkung von inhalativem Iloprost gezeigt. Allerdings litten zehn von 18 Patienten an Nebenwirkungen, ein Patient konnte die Studie deshalb nicht abschließen (Rhodes et al., 2013). In einer prospektiven, randomisierten, multi-zentrischen Studie von Schuurin et al. (2013) an 42 Patienten mit Fontan-Kreislauf konnte die Therapie mit Bosentan keine Veränderungen und keine Leistungssteigerung zeigen.

Das Wissen über die Wirksamkeit bei Patienten mit Fontan-Kreislauf ist noch gering (Giardini et al., 2008), (Ciliberti et al., 2012). Allerdings zeichnet sich durch unsere Studie eine kurzfristige Wirksamkeit ab.

Leistungsfähigkeit:

Diese Studie zeigte eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung (peak $\dot{V}O_2$) bei Patienten mit einem Fontan-Kreislauf nach einer Einmalgabe von 50 mg Sildenafil.

Eine Studie von Giardini et al. (2008) untersuchte 27 Patienten mit Fontan-Kreislauf. Die Patienten wurden im 2:1 Verhältnis randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt, die entweder 0,7 mg/kg Körpergewicht Sildenafil als Einmalgabe oder keine Therapie erhielten. Das Patientenkollektiv unserer Untersuchung ist mit 36 Patienten größer und mit einem mittleren Alter von $29,8 \pm 6,2$ Jahren älter als das Patientengut von Giardini et al. ($22,8 \pm 4,9$ Jahre). In unsere Studie wurden auch Patienten in der klinischen Funktionsklasse IV eingeschlossen. In beiden Studien wurden die Patienten zweimalig an einem Tag mit einem kardiopulmonalen Belastungstest auf dem Fahrradergometer untersucht. Beide Studien zeigten einen direkten Anstieg der peak $\dot{V}O_2$ nach der oralen Einmalgabe von einer deutlichen Dosis an Sildenafil. Die Dosierung richtete sich bei Giardini et al. nach dem Gewicht der Patienten, belief sich aber insgesamt auf 25 bis max. 50 mg Sildenafil. Für unsere Studie wurde eine Einmaldosis von 50 mg Sildenafil für jeden Patienten verwendet.

Goldberg et al. (2011) untersuchten die Leistungsfähigkeit von Patienten mit Fontan-Kreislauf in der Spiroergometrie unter der Langzeitanwendung von dreimal täglich 20 mg Sildenafil über sechs Wochen. Diese Studie war die erste doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Crossover-Untersuchung bei 28 (27 schlossen die Studie komplett ab) Kindern und jungen Erwachsenen nach Fontan-Operation ($14,9 \pm 5,1$ Jahre). Die Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt und erhielten in Phase 1 ein Placebo oder 20 mg Sildenafil dreimal täglich für sechs Wochen. Nach einer Zeit von sechs Wochen ohne orale Einnahme von Placebo oder Medikament, wurde die Behandlung in Phase 2 getauscht und wieder über sechs Wochen fortgeführt. Jeder Patient erhielt zu Beginn und am Ende der Phasen eine Spiroergometrie, also insg. vier Belastungsuntersuchungen. Es wurde vor allem die submaximale Leistungsfähigkeit an der VAT evaluiert. Die Studie von Goldberg et al. konnte nämlich keinen Einfluss von Sildenafil auf die maximale Leistungsfähigkeit der Patienten zeigen. Es kam zu keiner Veränderung in der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastung unter der Einwirkung von Sildenafil. Es wurde allerdings ein relativ junges und gesundes Patientenkollektiv von ambulanten Patienten ohne relevante Komplikationen

untersucht. Dies drückte sich in einer $\text{peak } \dot{V}O_2$ in der Untersuchung ohne Sildenafil („baseline“-Untersuchung) von $30,5 \pm 6,9 \text{ mL/kg/min}$ aus, was für Patienten mit Fontan-Kreislauf deutlich im oberen Leistungsbereich rangiert (Paridon et al., 2008). Die Patienten unserer Studie erreichten nur eine $\text{peak } \dot{V}O_2$ von $23,1 \pm 7,2 \text{ mL/kg/min}$ in der „baseline“-Untersuchung und waren damit deutlich schlechter leistungsfähig und außerdem deutlich älter. Dies könnte im Vergleich zu unserer Studie, in der gesundheitlich eingeschränkte Patienten mehr von Sildenafil profitieren, der Grund für das Fehlen eines Effektes von Sildenafil sein. Es sollten daher bei folgenden Untersuchungen auch klinisch eingeschränkte Patienten in die Studien zur Effektivität von Sildenafil eingeschlossen werden.

Zusätzlich gibt es weitere Gründe, warum die Studie von Goldberg et al. keine Verbesserung in der Leistungsfähigkeit zeigen konnte.

Erstens, Sildenafil wurde dreimal täglich von nur 20 mg mit einer täglichen Gesamtdosis von 60 mg oral verabreicht. Da Sildenafil eine kurze Halbwertszeit hat, ist davon auszugehen, dass sich nur Effekte der zuletzt stattgehabten Einnahme von Sildenafil in der Studie von Goldberg et al. widerspiegeln. Im Gegensatz dazu erhielten die Patienten in der Studie von Giardini et al. einmalig gewichtsadaptiert 25 bis 50 mg, in unserer Studie 50 mg Sildenafil als Einzeldosis vor der Belastungsuntersuchung. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie werden erst bei höheren Dosierungen von bis zu 80 mg Sildenafil vermehrt hämodynamische Effekte registriert. Das gilt für Erwachsene (Galie et al., 2005) und für Kinder, für die ab einem Körpergewicht von 20 kg die gleichen Dosierungen wie für Erwachsene empfohlen werden (Barst et al., 2012). Auch bei der Therapie des „Failing Fontan“ werden höhere Dosierungen von 0,5 bis 1,8 mg/kg drei- bis viermal täglich empfohlen (Morchi et al., 2009).

Zweitens, das zeitliche Verhältnis der letzten Gabe von Sildenafil vor der Belastungsuntersuchung und der Beginn der Belastungsuntersuchung selbst sind in der Studie von Goldberg et al. nicht angegeben. In unserer sowie auch in der Studie von Giardini et al. wurde die optimale Zeitspanne von 30 bis 60 Minuten nach der Gabe von Sildenafil eingehalten. Durch die bekannte Pharmakokinetik des Medikaments und die in den Studien eingesetzten Dosierungen, ist davon auszugehen, dass die Gewebkonzentration von Sildenafil in den Studien mit der Einzeldosis zum Zeitpunkt der Belastungsuntersuchung höher war. Eben diese beiden Studien konnten positive Effekte auf die Leistungsfähigkeit zeigen, der therapeutischen Studie von Goldberg et al. gelang dies nicht.

Drittens, in der Studie von Goldberg et al. wurden überwiegend Kinder und Jugendliche untersucht. Das Patientenkollektiv war dadurch deutlich jünger als die Patienten aus der Studie von Giardini et al. und unserer Studie vom Deutschen Herzzentrum München. Barst et al. (2012) konnten ebenfalls nur marginale Effekte von Sildenafil auf die Leistungsfähigkeit bei Kindern (1-17 Jahre) mit pulmonaler Hypertonie zeigen. Die Analyse von Subgruppen konnte für jüngere Patienten weniger hämodynamische Effekte unter Einwirkung von Sildenafil zeigen (Barst et al., 2012). Die Kinder in der Studie von Goldberg et al. könnten die positiven Effekte, die möglicherweise in Jugendlichen und Erwachsenen stärker ausgeprägt waren, vermindert haben.

Einflussfaktoren:

Es ist als Erfolg unserer Studie zu werten, dass ein Einflussfaktor auf die Veränderung unter Einwirkung von Sildenafil gefunden werden konnte. Es konnte in dieser Studie eine negative Korrelation zwischen der Veränderung der $\text{peak } \dot{V}O_2$ und den Ausgangswerten von $\text{peak } \dot{V}O_2$ in der „baseline“-Untersuchung hergestellt werden ($r = -0,395$; $p = 0,017$). Dadurch konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer schlechteren Leistungsfähigkeit in der ersten Untersuchung, bessere Ergebnisse in der zweiten Untersuchung erzielten. Patienten mit einer relativ guten Leistungsfähigkeit in der ersten Untersuchung konnten sich unter der Einwirkung von Sildenafil kaum steigern. Das bedeutet, dass ein Patient in einem schlechteren klinischen Zustand mit verminderter Leistungsfähigkeit mehr von Sildenafil profitiert. Ein Patient in einem optimalen Gesundheitszustand profitiert weniger von der Gabe des Medikaments. Bei Giardini et al. wurde die Veränderung der $\text{peak } \dot{V}O_2$ durch Sildenafil nur mit der Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Kontrollgruppe verglichen. Goldberg et al. untersuchten nur relativ gesunde Patienten mit Fontan-Kreislauf. Das könnte der Grund dafür sein, weshalb sie diesen Einflussfaktor nicht zeigen konnten.

Während sich eine Verbesserung der $\text{peak } \dot{V}O_2$ mit den Ergebnissen von Giardini et al. vergleichen lässt, konnte unsere Studie nicht die Verringerung der $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ slope wie bei Giardini et al. zeigen. Auch Goldberg et al. zeigten eine Verbesserung in der Effektivität der Atmung. Damit konnte unsere Studie für die Untersuchung mit Sildenafil keine Verbesserung in der Abstimmung von Ventilation und Perfusion der Lunge gezeigt werden. Ein möglicher

Grund dafür könnten die besseren Ausgangswerte für die $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope in der „baseline“-Untersuchung im Patientenkollektiv unserer Studie von $32,9 \pm 6,5$ (Goldberg et al.: $40,0 \pm 6,9$, Giardini et al.: $35,8 \pm 6,9$) sein. Es könnte aber auch zu einer vermehrten Ventilation der Patienten bedingt durch die Anstrengung in der zweiten Belastungsuntersuchung gekommen sein. Eine Verbesserung der Lungenperfusion durch Sildenafil wäre dann zwar nicht darstellbar, möglicherweise aber dennoch vorhanden gewesen. Einen Hinweis auf die Wirksamkeit könnte der leicht erniedrigte Ruheblutdruck von 110 ± 12 mmHg unter Sildenafil im Vergleich zu einem Ruheblutdruck von 114 ± 15 mmHg in der „baseline“-Untersuchung liefern ($p = 0,043$).

Eine Subgruppenanalyse für die verschiedenen Fontan-Korrekturen ergab kein signifikantes Ergebnis und lässt sich mit den beiden genannten Studien schwer vergleichen. Das Patientenkollektiv bei Giardini et al. enthielt 78% Patienten mit TCPC, während unsere Studie sich auf Patienten mit primär „alten“ Fontan-Korrekturen konzentrierte. Die 22% Patienten mit TCPC in unserer Studie waren allesamt konvertiert von einem früheren Fontan-Typ. Darüber finden sich keine Angaben in der Studie von Giardini et al. Bei der Studie von Goldberg et al. wurde nur eine Einteilung nach der Morphologie des führenden Ventrikels vorgenommen, ohne auf den Typ der Fontan-Korrektur genau einzugehen.

Die Erwachsenen im Patientenkollektiv unserer Studie erreichten mit der Fontan-Korrektur ein höheres Alter und zählen so vielleicht zu den „besseren“ Überlebenden. In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten mit Fontan-Kreislauf und Veränderungen, die auf die Wirkung von Sildenafil zurückzuführen waren, festgestellt werden. Die Patienten unserer Studie erreichten eine fast zweifache Überlebensdauer seit der Fontan-Korrektur ($22,2 \pm 3,5$ Jahre), verglichen mit den Patienten aus der Studie von Goldberg et al. ($11,3 \pm 3,8$ Jahre). Unsere Patienten wurden später operiert (mit $7,9 \pm 4,8$ Jahren) als Patienten aus der Studie von Giardini et al. (mit $5,3 \pm 1,5$ Jahren). Sie könnten deshalb eine Gruppe darstellen, die nicht repräsentativ für die zukünftigen Erwachsenen mit Fontan-Kreislauf sind (Gewillig, 2005). Dieser scheinbare Vorteil könnte sich durch eine zukünftige, weitere Verbesserung der klinischen Betreuung der jungen Patienten mit Fontan-Kreislauf nivellieren.

Doppeltestung:

Die zweimalige Untersuchung von Patienten in der Spiroergometrie (ohne und mit medikamentöser Testung) dient der physiologisch korrekten Umsetzung der Fragestellung. Mit der Spiroergometrie unter Sildenafil wird die pulmonalvaskuläre Reagibilität getestet. Es erscheint zudem als durchaus logisch, das kleine Patientenkollektiv nicht noch zusätzlich durch weitere Aufteilung in unterschiedliche Therapiegruppen zu verkleinern. Außerdem müssen die interindividuell unterschiedlichen Reaktionen auf die Einnahme von Sildenafil, die medizinisch bekannt sind, beachtet werden. Die Wirksamkeit ist auch davon abhängig in welchem gesundheitlichen Zustand sich der Patient befindet und welche Mahlzeiten er zu sich genommen hat. Deshalb kann es auch intraindividuell unterschiedliche Reaktionen auf Sildenafil geben. Daher erscheint es sinnvoller, die Belastungsuntersuchungen in einem kurzen Abstand zueinander durchzuführen.

Bei Giardini et al. wurden die Patienten nach der ersten Belastungsuntersuchung randomisiert einer Placebo- oder einer Sildenafil-Gruppe zugeteilt und verblieben in diesen Gruppen. Das Hauptaugenmerk wurde dabei auf den Unterschied in der Veränderung der $\text{peak } \dot{V}O_2$ zwischen den beiden Gruppen gelegt. Die Gruppen waren nicht gleich groß und nur hinsichtlich des zugrunde liegenden Fontan-Typs exakt gleich aufgebaut.

Bei Goldberg et al. wurden die Patienten zwar unterschiedlichen Gruppen zugeteilt, das Behandlungsregime wurde aber im Laufe der Studie getauscht. Durch das Studiendesign diente jeder Patient als seine eigene Kontrollperson. Allerdings wiesen die Testungen einen mindestens sechs Wochen betragenden Abstand zueinander auf. Die Vergleichbarkeit der pulmonalvaskulären Reagibilität des einzelnen Patienten ist daher fragwürdig.

In unserer Studie dienten die Patienten als ihre eigene Vergleichsgruppe. Die beiden Spiroergometrien wurden an einem Tag mit mindestens eineinhalb Stunden Pause dazwischen durchgeführt. Die erste Belastungsuntersuchung wurde ohne Sildenafil („baseline“-Untersuchung) und die zweite Belastungsuntersuchung mit Sildenafil durchgeführt. So konnte einer über die erste Spiroergometrie hinaus anhaltenden Wirkung von Sildenafil vorgebeugt werden. Ein Nicht-Übersteigen der $\text{peak } \dot{V}O_2$ in der zweiten Untersuchung im Vergleich zu dem Wert aus der „baseline“-Untersuchung könnte bei manchen Patienten dennoch für die Wirksamkeit von Sildenafil sprechen. Für Patienten mit Fontan-Kreislauf waren zwei Belastungsuntersuchungen an einem Tag durchaus körperlich anstrengend. Allerdings wussten aber auch die Patienten, dass sie bei der zweiten Untersuchung ein wirksames

Medikament erhalten würden. Deshalb kann eine Beeinflussung durch die Erwartungshaltung der Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden.

Weder in unserer Studie noch bei Giardini et al. wurde eine Unterscheidung von „Responder“ und „Non-Responder“ in der Gruppe der Sildenafil-Testung vorgenommen. Wir definierten „Responder“, wenn sich eine Veränderung von über 10% ergibt, „Non-Responder“, wenn die Veränderung kleiner als 10% ist. Bei den gemessenen Werten und der statistischen Signifikanz, ist davon auszugehen, dass die Veränderung durch die Einwirkung von Sildenafil zustande kam. Eine gewisse Schwankungsbreite in der Messung der spiroergometrischen Daten (Hansen et al., 2004) wurde berücksichtigt.

Neben dem therapeutischen Aspekt, könnte die Doppeltestung mit Sildenafil auch als diagnostisches Instrument eingesetzt werden. Es könnte einen Hinweis auf die Güte des Lungengefäßbettes geben. Hsu et al. (2006) konnten zeigen, dass gesunde Probanden nicht auf die Einnahme von Sildenafil reagieren. Wenn man davon ausgeht, dass die Lungengefäße dieser gesunden Probanden normal sind, kommt es unter Belastung zu einer maximalen Dilatation. Ein Ansprechen auf Sildenafil könnte einen Hinweis auf ein nicht gesundes Gefäßbett geben und die Patienten könnten von der Einnahme von Sildenafil profitieren. Wohingegen ein Patient, der nicht auf die medikamentöse Testung anspricht, weitgehend gesunde Lungengefäße haben könnte und damit therapeutisch kein Sildenafil benötigt.

5.1. Studienlimitierung und Ausblick

Die Zahl der Patienten in unserer Studie ist gering für die zahlreichen Variablen, die getestet wurden.

Es wurde keine Verblindung bei der medikamentösen Testung durchgeführt.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der Effekte durch die Regression zur Mitte zustande kam.

Die klinische Bedeutung für Patienten, die eine Therapie erhalten oder erhalten sollen, konnte noch nicht bewiesen werden. Es ist nicht bekannt, ob die kurzfristig reproduzierbaren Effekte von Sildenafil auch in der Dauertherapie bestehen blieben. Deshalb sollte diese Studie als

Untersuchung angesehen werden, die Inspirationen für weitere Arbeiten generiert. Durch multi-zentrische Zusammenschlüsse und größeren Fallzahlen könnten die Trends, die sich abgezeichnet haben, vielleicht bestätigt werden.

De facto, konnte die Einmalgabe von 50 mg Sildenafil in dieser Studie eine unmittelbare Leistungssteigerung bei Patienten mit Fontan-Kreislauf in der Spiroergometrie zeigen. Eine größere Leistungssteigerung konnte bei Patienten mit schlechteren Ausgangswerten erreicht werden. Zukünftige Studien sollten also den Fokus auf Patienten mit Symptomen von fortgeschrittenem Herzversagen und eingeschränkter Leistungsfähigkeit setzen. So könnten PDE-5-Hemmer wie Sildenafil (und auch andere Vasodilatoren) für die Therapie des „schlechten“ Patienten und des „Failing Fontan“ in Betracht gezogen werden.

6. Zusammenfassung

Die Fontan-Korrektur (Operation nach Fontan, 1971) wurde ursprünglich als operative Therapie der Trikuspidalatresie beschrieben. Bei der Trikuspidalatresie kommt es durch Fehlen einer funktionstüchtigen rechtsseitigen atrioventrikulären Klappe zu begleitenden Veränderungen am Herzen. Durch Vorhofseptumdefekt oder persistierendes Foramen ovale, Ventrikelseptumdefekt und persistierenden Ductus arteriosus Botalli kommt es stets zu einer Vermischung von sauerstoffarmen und sauerstoffreichem Blut. Die Lungendurchblutung ist dabei deutlich verringert und es entsteht das klinische Leitbild der Zyanose. Diese Art von Herzfehler und einer Reihe weiterer Herzfehler werden unter dem Begriff des funktionell univentrikulären Herzens zusammengefasst. Eine Korrektur im Sinne eines normalen Kreislaufes ist nicht möglich. Während zu Beginn der chirurgischen Therapie Shunt-Operationen im Mittelpunkt standen um die Lungenperfusion zu steigern, werden diese heutzutage nur noch als Zwischenschritte angewandt. Das Behandlungsziel stellt die Trennung der Kreisläufe im Sinne eines Fontan-Kreislaufes dar. Bei einem Fontan-Kreislauf wird sauerstoffarmes Blut des Körpers mit Umgehung der nicht funktionstüchtigen Herzkammer in die Lungenarterien geleitet. Dazu werden auch heute noch die zahlreichen Modifikationen der Operation nach Fontan eingesetzt. Ohne pumpende Herzkammer ist der pulmonale Blutfluss abhängig vom venösen Blutdruck im Körperkreislauf, dem intrathorakalen Druckunterschied bei der Atmung und dem pulmonalvaskulären Widerstand. Das kardiovaskuläre System bei Patienten mit Fontan-Kreislauf ist weniger effizient, da der pulmonalvaskuläre Widerstand einen großen Einfluss auf das Herzminutenvolumen der Patienten hat.

Zur Überwachung der Patienten und objektiven Beurteilung der Leistungsfähigkeit kommt am Deutschen Herzzentrum München regelmäßig die klinische Untersuchung zusammen mit der Spiroergometrie zum Einsatz. Die Patienten werden auf einem Fahrradergometer mit steigender Schwierigkeit belastet. Dabei werden Atemzug für Atemzug Werte für Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe bestimmt. Für die Gesamtbeurteilung der Leistungsfähigkeit steht vor allem die maximale Sauerstoffaufnahme im Mittelpunkt.

Durch den veränderten Fluss in den pulmonalen Blutgefäßen, bedingt durch die Physiologie des Fontan-Kreislaufes, kommt es zu einer Dysfunktion des Endothels und zur Widerstandserhöhung in den pulmonalen Blutgefäßen. Ein Medikament, das in die Endothelvermittelte Dilatation des pulmonalen Gefäßbettes eingreift, könnte also den pulmonalen Blutfluss bei Patienten mit Fontan-Kreislauf erhöhen und demnach zu einer

Leistungssteigerung führen. Der Hauptsignalweg der Gefäßdilatation wird durch Stickstoffmonoxid vermittelt. Es führt über Aktivierung des Second Messengers cGMP zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen. cGMP wird von der Phosphodiesterase 5 abgebaut und inaktiviert. Sildenafil als Hemmstoff der Phosphodiesterase 5 führt also zu einer Erhöhung von cGMP und damit zu einer prolongierten Relaxation und besseren Blutversorgung der Lungen. Die Wirksamkeit von Sildenafil im Sinne einer Leistungssteigerung konnte bei Patienten mit Herzversagen und pulmonaler arterieller Hypertonie, nicht aber bei gesunden Individuen, gezeigt werden.

Diese Studie sollte zeigen, ob es durch Sildenafil zu einer Veränderung in der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit Fontan-Kreislauf kommt. Zudem sollten Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit gefunden werden.

Es wurden 36 Patienten mit Fontan-Kreislauf des Deutschen Herzzentrums München in zwei Spiroergometrien belastet. Dabei wurden Werte der Patienten einmal ohne und einmal mit medikamentösem Einfluss von einer oralen Einmalgabe von 50 mg Sildenafil gemessen. Die Ergebnisse der beiden Belastungsuntersuchungen wurden verglichen und ausgewertet und mit den aus Krankenakte und klinischer Untersuchung erhobenen Daten der Patienten korreliert.

Diese Studie konnte eine Leistungssteigerung gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme zeigen. Die maximale Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung (peak $\dot{V}O_2$) stieg signifikant von $23,1 \pm 7,2$ mL/min/kg auf $24,1 \pm 7,2$ mL/min/kg unter Einfluss von Sildenafil an ($p = 0,0005$), entsprechend einem Anstieg von $64,5 \pm 16,7$ %Soll zu $67,3 \pm 16,2$ %Soll ($p = 0,0003$).

Zusätzlich konnte der gesundheitliche Zustand der Patienten als neuer Einflussfaktor auf die Wirksamkeit von Sildenafil identifiziert werden. Patienten mit schlechteren Ausgangswerten der maximalen Sauerstoffaufnahme konnten in der zweiten Belastungsuntersuchung bessere Maximalwerte erreichen ($r = -0,395$; $p = 0,017$). Das heißt, Patienten im gesundheitlich schlechten Zustand konnten so von der Einnahme von Sildenafil profitieren.

So sollten zukünftig auch klinisch eingeschränkte Patienten in Studien zur Wirksamkeit von Sildenafil eingeschlossen werden und eventuell einer Therapie zugeführt werden.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: Gesundes Herz.	4
Abbildung 2: Formen der Trikuspidalatresie in ventrikuloarterieller Konkordanz.	7
Abbildung 3: Formen der Trikuspidalatresie mit D-Transposition der großen Gefäße.	7
Abbildung 4: Klassische Korrektur nach Fontan.	10
Abbildung 5: Korrektur nach Fontan-Kreutzer.	11
Abbildung 6: Korrektur nach Fontan-Björk.	11
Abbildung 7: Korrektur nach Fontan-Lins.	12
Abbildung 8: Laterale TCPC (dargestellt mit Fenestration).	13
Abbildung 9: TCPC mit extrakardialer Rohrprothese.	13
Abbildung 10: Schemazeichnung der glatten Muskelzelle.	16
Abbildung 11: Einschluss und Verlauf der Patienten im Follow-Up.	21
Abbildung 12: Zeitlicher Ablauf der Studie am Tag der Untersuchung.	22
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Herzfehler im Patientenkollektiv.	30
Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der aktuellen Fontan-Korrekturen im Patientenkollektiv.	31
Abbildung 15: Korrelation: peak $\dot{V}O_2$ und Veränderung in peak $\dot{V}O_2$	33

Tabellen:

Tabelle 1: Klassifikation der Trikuspidalatresie.	8
Tabelle 2: Isoenzyme der Phosphodiesterase, Aufgabe und Vorkommen.	17
Tabelle 3: Vergleichende Betrachtung Spiroergometrie ohne („baseline“) und mit Sildenafil (Sildenafil).	32

8. Literaturverzeichnis

1. Backer, C. L., Deal, B. J., Mavroudis, C., Franklin, W. H., Stewart, R. D. (2006). Conversion of the failed Fontan circulation. *Cardiol Young* 16 Suppl 1: 85-91
2. Barst, R. J., Ivy, D. D., Gaitan, G., Szatmari, A., Rudzinski, A., Garcia, A. E., Sastry, B. K., Pulido, T., Layton, G. R., Serdarevic-Pehar, M., Wessel, D. L. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 125(2): 324-334
3. Beaver, W. L., Wasserman, K., Whipp, B. J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985) 60(6): 2020-2027
4. Björk, V. O., Olin, C. L., Bjarke, B. B., Thoren, C. A. (1979). Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77(3): 452-458
5. Blalock, A., Taussig, H. B. (1984). Landmark article May 19, 1945: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig. *JAMA* 251(16): 2123-2138
6. Bridges, N. D., Lock, J. E., Castaneda, A. R. (1990). Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 82(5): 1681-1689
7. Ciliberti, P., Schulze-Neick, I., Giardini, A. (2012). Modulation of pulmonary vascular resistance as a target for therapeutic interventions in Fontan patients: focus on phosphodiesterase inhibitors. *Future Cardiol* 8(2): 271-284
8. Cooper, C. B., Storer, T. W. (2001). Exercise testing and interpretation. A practical approach. University Press, Cambridge, 278 Seiten
9. Cooper, D. M., Weiler-Ravell, D. (1984). Gas exchange response to exercise in children. *Am Rev Respir Dis* 129(2 Pt 2): S47-48
10. 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

11. 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
12. Deal, B. J., Jacobs, M. L. (2012). Management of the failing Fontan circulation. *Heart* 98(14): 1098-1104
13. Dick, M., Fyler, D. C., Nadas, A. S. (1975). Tricuspid atresia: clinical course in 101 patients. *Am J Cardiol* 36(3): 327-337
14. Driscoll, D. J., Danielson, G. K., Puga, F. J., Schaff, H. V., Heise, C. T., Staats, B. A. (1986). Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricle. *J Am Coll Cardiol* 7(5): 1087-1094
15. Driscoll, D. J., Offord, K. P., Feldt, R. H., Schaff, H. V., Puga, F. J., Danielson, G. K. (1992). Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 85(2): 469-496
16. Edwards, J. E., Burchell, H. B. (1949). Congenital tricuspid atresia; a classification. *Med Clin North Am* 33: 1177-1196
17. Epstein, M. L. (2008). Tricuspid Atresia, Stenosis, and Regurgitation. In: "Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Including the Fetus and Young Adult" 7th Edition. Allen, H. D., Driscoll, D. J., Shaddy, R. E., Feltes, T. F. (Hrsg). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Vol. 2: S. 817-834
18. Fontan, F., Baudet, E. (1971). Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26(3): 240-248
19. Forstermann, U., Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 33(7): 829-837, 837a-837d
20. Galie, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A., Barst, R. J., Rubin, L. J., Badesch, D., Fleming, T., Parpia, T., Burgess, G., Branzi, A., Grimminger, F., Kurzyna, M., Simonneau, G., Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension Study, G. (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353(20): 2148-2157
21. Gewillig, M. (2005). The Fontan circulation. *Heart* 91(6): 839-846

22. Gewillig, M., Brown, S. C., Eyskens, B., Heying, R., Ganame, J., Budts, W., La Gerche, A., Gorenflo, M. (2010). The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10(3): 428-433
23. Giardini, A., Balducci, A., Specchia, S., Gargiulo, G., Bonvicini, M., Picchio, F. M. (2008). Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 29(13): 1681-1687
24. Gibbons, R. J., Balady, G. J., Bricker, J. T., Chaitman, B. R., Fletcher, G. F., Froelicher, V. F., Mark, D. B., McCallister, B. D., Mooss, A. N., O'Reilly, M. G., Winters, W. L., Jr., Gibbons, R. J., Antman, E. M., Alpert, J. S., Faxon, D. P., Fuster, V., Gregoratos, G., Hiratzka, L. F., Jacobs, A. K., Russell, R. O., Smith, S. C., Jr., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G. (2002). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 106(14): 1883-1892
25. Glenn, W. W., Ordway, N. K., Talner, N. S., Call, E. P., Jr. (1965). Circulatory Bypass of the Right Side of the Heart. Vi. Shunt between Superior Vena Cava and Distal Right Pulmonary Artery; Report of Clinical Application in Thirty-Eight Cases. *Circulation* 31: 172-189
26. Goldberg, D. J., French, B., McBride, M. G., Marino, B. S., Mirarchi, N., Hanna, B. D., Wernovsky, G., Paridon, S. M., Rychik, J. (2011). Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 123(11): 1185-1193
27. Guazzi, M., Tumminello, G., Di Marco, F., Fiorentini, C., Guazzi, M. D. (2004). The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 44(12): 2339-2348
28. Hansen, J. E., Sun, X. G., Yasunobu, Y., Garafano, R. P., Gates, G., Barst, R. J., Wasserman, K. (2004). Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 126(3): 816-824
29. Hsu, A. R., Barnholt, K. E., Grundmann, N. K., Lin, J. H., McCallum, S. W., Friedlander, A. L. (2006). Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J Appl Physiol* 100(6): 2031-2040

30. Inai, K., Saita, Y., Takeda, S., Nakazawa, M., Kimura, H. (2004). Skeletal muscle hemodynamics and endothelial function in patients after Fontan operation. *Am J Cardiol* 93(6): 792-797
31. Jacobs, M. L., Mayer, J. E., Jr. (2000). Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *Ann Thorac Surg* 69(4 Suppl): S197-204
32. 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
33. Khambadkone, S., Li, J., de Leval, M. R., Cullen, S., Deanfield, J. E., Redington, A. N. (2003). Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation* 107(25): 3204-3208
34. Kirklin, J. K., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W., Pacifico, A. D., Bargeron, L. M., Jr. (1986). The Fontan operation. Ventricular hypertrophy, age, and date of operation as risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92(6): 1049-1064
35. Kleber, F. X., Vietzke, G., Wernecke, K. D., Bauer, U., Opitz, C., Wensel, R., Sperfeld, A., Glaser, S. (2000). Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 101(24): 2803-2809
36. Klemrath, M., BILD Digital GmbH & Co. KG (2013). Viagra: 15 harte Fakten zum Jubiläum. Von <http://www.bild.de> Stand: 27.03.2013
37. Kreutzer, G., Galindez, E., Bono, H., De Palma, C., Laura, J. P. (1973). An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66(4): 613-621
38. Kreysig, F. L. (1817). Die Krankheiten des Herzens, systematisch bearbeitet und durch eigenen Beobachtungen erläutert. Neunzehnter Fall. Berlin. Dritter Teil: 104-111
39. Lange, R., Hörer, J. (2010). Funktionell singulärer Ventrikel und Fontan-Operation. In: "Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen" 3., völlig neu bearb. Aufl. Ziemer, G., Haverich, A. (Hrsg). Springer-Verlag GmbH, Berlin Heidelberg: S. 331-363
40. Lins, R. F., Lins, M. F., Cavalcanti, C., Miranda, R. P., Mota, J. H. (1982). Orthoterminal correction of congenital heart disease: double cava-pulmonary anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84(4): 633-635

41. Maeda, K., Yamaki, S., Kado, H., Asou, T., Murakami, A., Takamoto, S. (2004). Reevaluation of histomorphometric analysis of lung tissue in decision making for better patient selection for fontan-type operations. *Ann Thorac Surg* 78(4): 1371-1381; discussion 1371-1381
42. Marcelletti, C., Corno, A., Giannico, S., Marino, B. (1990). Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100(2): 228-232
43. Morchi, G. S., Ivy, D. D., Duster, M. C., Claussen, L., Chan, K. C., Kay, J. (2009). Sildenafil Increases Systemic Saturation and Reduces Pulmonary Artery Pressure in Patients with Failing Fontan Physiology. *Congenit Heart Dis* 4(2): 107-111
44. Müller, 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
45. Müller, W. H., Jr., Dammann, J. F., Jr. (1952). The surgical significance of pulmonary hypertension. *Ann Surg* 136(3): 495-509
46. Paridon, S. M., Mitchell, P. D., Colan, S. D., Williams, R. V., Blaufox, A., Li, J. S., Margossian, R., Mital, S., Russell, J., Rhodes, J., Pediatric Heart Network, I. (2008). A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 52(2): 99-107
47. Patessio, A., Casaburi, R., Carone, M., Appendini, L., Donner, C. F., Wasserman, K. (1993). Comparison of gas exchange, lactate, and lactic acidosis thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 148(3): 622-626
48. Perloff, J. K., Miner, P. D., Houser, L. (2008). Specialized Facilities for Adults with Congenital Heart Disease. In: "Congenital Heart Disease in Adults" Third Edition. Perloff, J. K., Child, J. S., Aboulhosn, J. (Hrsg). WB Saunders, Philadelphia: S. 21
49. Pfizer, Pfizer Deutschland GmbH (2013). Fachinformation Viagra® Von <http://www.pfizer.de> Stand: 05.03.2013
50. Reffelmann, T., Kloner, R. A. (2006). Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Curr Pharm Des* 12(27): 3485-3494
51. Restivo, A., Ho, S. Y., Anderson, R. H., Cameron, H., Wilkinson, J. L. (1982). Absent left atrioventricular connection with right atrium connected to morphologically left

- ventricular chamber, rudimentary right ventricular chamber, and ventriculoarterial discordance. Problem of mitral versus tricuspid atresia. *Br Heart J* 48(3): 240-248
52. Rhodes, J., Ubeda-Tikkanen, A., Clair, M., Fernandes, S. M., Graham, D. A., Milliren, C. E., Daly, K. P., Mullen, M. P., Landzberg, M. J. (2013). Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: A demonstration of concept. *Int J Cardiol*
53. Rubin, L. J., Hopkins, W. (2013). Pathogenesis of pulmonary hypertension. In: "UpToDate" Basow, D. S. (Hrsg). UpToDate, Waltham, MA: S.
54. Sano, S., Ishino, K., Kawada, M., Arai, S., Kasahara, S., Asai, T., Masuda, Z., Takeuchi, M., Ohtsuki, S. (2003). Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126(2): 504-509; discussion 509-510
55. Schuurig, M. J., Vis, J. C., van Dijk, A. P., van Melle, J. P., Vliegen, H. W., Pieper, P. G., Sieswerda, G. T., de Bruin-Bon, R. H., Mulder, B. J., Bouma, B. J. (2013). Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*
56. Spicer, R. L., Uzark, K. C., Moore, J. W., Mainwaring, R. D., Lamberti, J. J. (1996). Aortopulmonary collateral vessels and prolonged pleural effusions after modified Fontan procedures. *Am Heart J* 131(6): 1164-1168
57. Stein, R. A. (2003). Endothelial dysfunction, erectile dysfunction, and coronary heart disease: the pathophysiologic and clinical linkage. *Rev Urol* 5 Suppl 7: S21-27
58. Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., Sietsema, K. E., Sun, X.-G., Whipp, B. J. (2012). Principles of Exercise Testing and Interpretation. Including Pathophysiology and Clinical Applications. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 572 Seiten

9. Publikationen

Es wurden wesentliche Ergebnisse aus dieser Dissertation veröffentlicht in:

Hager, A., Weber, R., Müller, J., Hess, J. (2014). Predictors of sildenafil effects on exercise capacity in adolescents and adults with Fontan circulation. Clin Res Cardiol

Poster:

Hager, A., Weber, R., Müller, J., Hess, J. (2012) Predictors of sildenafil effects on exercise capacity in adults with Fontan circulation. EuroPREvent 2012, Dublin/IE, 3.-5. May 2012; Eur J Prevent Cardiol 2012; 19(Suppl 1): S129, P643 [A]

Daten aus dem Follow-Up gingen in diese Veröffentlichung mit ein:

Heck, P. B., Müller, J., Weber, R., Hager, A. (2013). Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide levels in different types of Fontan circulation. Eur J Heart Fail 15(6): 644-649

10. Danksagung

Mein Dank geht an Prof. Dr. med. J. Hess und Prof. Dr. med. P. Ewert, die als Leiter der Klinik ihre schützende Hand über das Projekt gehalten haben.

Mein größter Dank geht an meinen Doktorvater, PD Dr. med. Alfred Hager, der mich im Rhetorik-Seminar „entdeckt“ und mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit zu erstellen. Ich danke Ihnen für Ihre faszinierende Genauigkeit, Ihre Motivation, Ihr Verständnis und dafür, dass ich Sie immer gut erreichen konnte.

Lieber [Dr. rer. nat.] Jan [Müller], ich danke Dir für die sehr gute Zusammenarbeit und Deinen stets interessierten Umgang mit der täglich produzierten Datenflut.

Ich möchte auch Andrea Engelhardt und allen Ärzten und Pflegekräften der Ambulanz, die meine Patienten mit betreut haben, und allen Assistenzärzten auf Station, denen ich vor dem LZ-EKG-Auswertungsgerät Platz weggenommen habe, meine Anerkennung aussprechen.

Danke an das stets freundlich kooperierende Personal vom Archiv, dem ich noch immer den versprochenen Kuchen schulde.

Meinen lieben Eltern, Rosemarie Weber-Tieber und Helmut Weber, und meinen Freunden danke ich ganz besonders. Sie haben sich geduldig meine Klagen angehört und mich auf gute Ideen gebracht, meine eigenen Hürden und die des Internets und diverser Programme zu überwinden.

*„Dankbarkeit ist
das Gedächtnis des Herzens.“
Jean-Baptiste Massillon
(1663-1742)*

