

Fachinformationen für Ärzte, Kliniken und Interessierte über Forschungsprojekte von *kinderherzen*

Projekttitel:

Untersuchung der enzymatischen Leberfunktion bei Patienten mit einem Fontan-Kreislauf

Einleitung

Die Fontan-Operation stellt heutzutage den Therapiestandard für Patient*innen mit einem Einkammerherzen dar. Ziel der Operation ist eine chirurgische Kreislauftrennung von Lungen- und Körperkreislauf: Durch eine Verbindung der oberen und unteren Hohlvene mit den Lungenarterien wird die Lunge passiv, d.h. ohne Unterstützung einer Herzkammer durchblutet. Durch den medizinischen Fortschritt der letzten Jahrzehnte erreicht die Mehrheit der Fontan-Patient*innen das Erwachsenenalter (1,2). Dennoch bleibt die operative Kreislauftrennung eine Palliation und der unphysiologische Fontan-Kreislauf verursacht zahlreiche Komplikationen, welche die Überlebensprognose der Patient*innen limitieren (3,4).

Im Langzeitverlauf entstehen durch die passive Lungendurchblutung Folgeschäden im Bereich anderer Organe. Am häufigsten sind Patient*innen für die Entwicklung von Fontan-assoziierten Lebererkrankungen (FALD: Fontan-associated liver disease) prädisponiert, welche Leberfibrose, Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom umfassen (5,6). Zur frühzeitigen Erfassung von FALD erhalten Fontan-Patient*innen routinemäßig Laboruntersuchungen, Leberultraschall sowie Messungen der Lebersteifigkeit (Fibroscan®).

Leberfunktion von Fontan-Patienten

Allerdings lässt sich aus diesen Untersuchungen nur eine begrenzte Aussage zur Funktion der Leber und dem Ausmaß der FALD treffen. Daher wurde im Rahmen dieser Studie die Leberfunktion mittels LiMAX®-Test bei erwachsenen Fontan-Patient*innen untersucht. Bei dieser Untersuchung wird ¹³C-markiertes Methacetin über eine Vene verabreicht und gelangt über den Blutstrom in die Leber. In der Leber wird ¹³C-Methacetin zu Paracetamol und ¹³CO₂ verstoffwechselt. ¹³CO₂ wird über

den Blutstrom in die Lunge transportiert und kann in der Ausatemluft gemessen werden (Abb. 1). Mithilfe des Tests kann die Restfunktion der gesunden Leberzellen bestimmt werden. Dies ist insbesondere bei Patient*innen mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose bzw. einer beginnenden Leberzirrhose zur Einschätzung der restlichen Leberfunktion essentiell.

Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurde der LiMAX® Test bei 61 erwachsenen Fontan-Patient*innen durchgeführt. Die enzymatische Leberfunktion war bei 43/61 Patient*innen (70.5 %) normwertig (Abbildung 2A).

Bei 18/61 Patient*innen konnte eine **leichte bis moderate Einschränkung der Leberfunktion** nachgewiesen werden (Abbildung 2B). **Keine/r der untersuchten Patient*innen wies eine schwere Leberfunktionsstörung auf.**

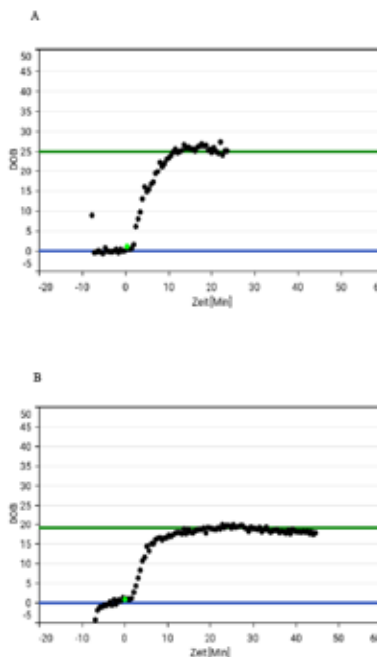


Abb. 2:

A. LiMAX® Test bei normaler Leberfunktion
B. LiMAX® Test bei eingeschränkter Leberfunktion

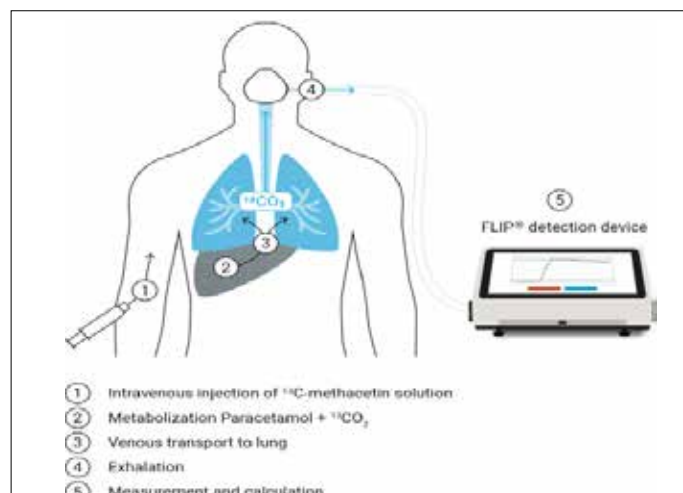


Abb. 1: Prinzip des LiMAX®-Test. <https://www.humedics.eu/de/warum-limax.html>

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die enzymatische Leberfunktion in keinem statistisch relevanten Zusammenhang mit der Lebersteifigkeit (Fibroscan®) sowie der Anzahl der mittels Leberultraschalluntersuchung erfassten strukturellen Leberveränderungen steht. Von den untersuchten Laborparametern konnte nur ein Zusammenhang zwischen dem Abbauprodukt Bilirubin, dem Leberenzym γ -Glutamyltransferase (γ GT) und der enzymatischen Leberfunktion erfasst werden. Eine weitere Erkenntnis des ersten Studienteils war der lineare Zusammenhang zwischen der Dauer des Fontan-Kreislaufes und der enzymatischen Leberfunktion, welche mit zunehmender Fontan-Dauer signifikant abnimmt (Abb. 3).

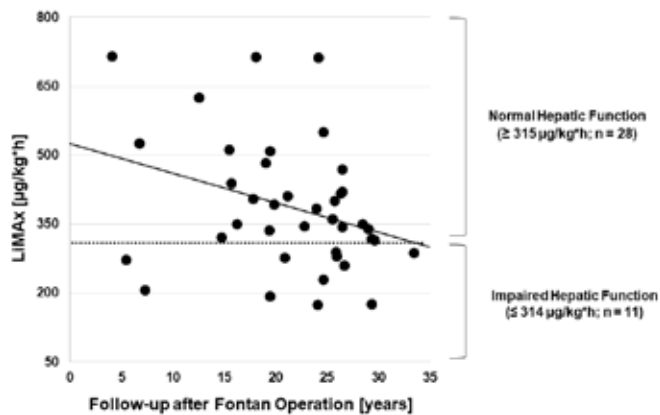


Abb. 3. Zusammenhang zwischen der Dauer des Fontan-Kreislaufs und der mittels LiMAX®-Test ermittelten enzymatischen Leberfunktion

Der **zweite Studienteil** befasste sich mit dem Zusammenhang zwischen der Hämodynamik des Fontan-Kreislaufes und der enzymatischen Leberfunktion. Hierbei wurden mittels Herzultraschall und Herzkatheteruntersuchung ermittelte Parameter (Herzfunktion, invasiv gemessene Drücke in den Lungengefäßen und in der Herzkammer) ins Verhältnis mit den Ergebnissen des LiMAX®-Tests gesetzt. **Bei Patient*innen mit erhöhten Lungengefäßdrücken und einer eingeschränkten Herzfunktion war die enzymatische Leberfunktion signifikant reduziert (Abb. 4A und B). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Patient*innen mit einem Versagen des Fontan-Kreislaufes signifikante Einschränkungen der Leberfunktion aufwiesen (Abb. 5).**

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in der Zeitschrift *Frontiers in Cardiovascular Medicine* in den Jahren 2021 und 2022 veröffentlicht (Titel und doi jeweils rechts im blauen Kasten).

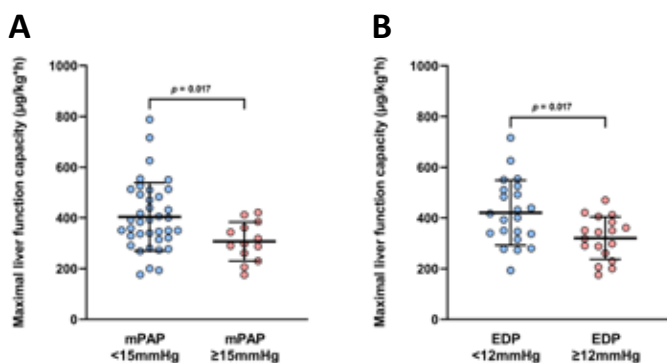


Abb. 4.

A. Zusammenhang zwischen dem mittels Herzkatheteruntersuchung gemessenem Lungengefäßdruck (mittlerer Pulmonalarteriendruck, mPAP) und der enzymatischen Leberfunktion.

B. Zusammenhang zwischen dem Füllungsdruck (end-diastolischer Füllungsdruck, EDP) in der singulären Herzkammer und der enzymatischen Leberfunktion.

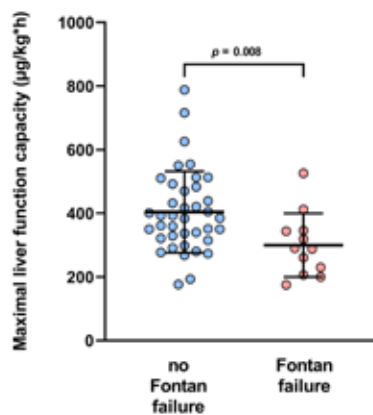


Abb. 5. Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Versagens des Fontan-Kreislaufes und der enzymatischen Leberfunktion.

Literatur:

- Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA, et al.: 40-year follow up after the Fontan operation. Long-term outcomes of 1052 patients. *J Am Coll Cardiol.* (2015) 66:1700-1710.
- d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR et al. (2014). Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure. Twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation.*130,32-38.
- Veldtman GR, Opatowsky AR, Wittekind SG, Rychik J, Penny DJ, Fogel M, et al.: Cardiovascular adaptation to the Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* (2017) 12:699-710.
- Mondesert B, Marcotte F, Mongeon FP, Dore A, Mercier LA, Ibrahim R, et al.: Fontan circulation: success or failure? *Can J Cardiol.* (2013) 9:811-820.
- Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, Dodds K, O'Byrne ML, Lin HC et al (2017). Hepatic fibrosis is universal following Fontan operation, and severity is associated with time from surgery: a liver biopsy and hemodynamic study. *J Am Heart Assoc.*doi: 10.1161/JAHA.116.004809.
- Musterman ID, Duijnhouwer AL, Kendall TJ, Bronkhorst CM, Ronot M, vanWettere M et al. (2019). The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: results from a prospective multimodality screening cohort. *Eu Heart J.*40,1057-68.

Durchführende Stelle:

Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin

Projektleitung: Prof. Dr. Stanislav Ovrouski, Dr. Anastasia Schleiger
Klinikleiter: Prof. Dr. Felix Berger

Im Rahmen der Studie wurden u.a. folgende Publikationen erstellt:

- Schleiger A, Kramer P, Sallmon H, Jentsch N, Pileckaite M, et al. Morphologic Alterations Precede Functional Hepatic Impairment as Determined by ¹³C-Methacetin Liver Function Breath Test in Adult Fontan Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Dec 23;8:764009. doi: 10.3389/fcvm.2021.764009. eCollection 2021.
- Schleiger A, Kramer P, Sallmon H, Jentsch N, Pileckaite M et al. Functional hepatic deterioration determined by ¹³C-methacetin breath test is associated with impaired hemodynamics and late Fontan failure in adults. *Front Cardiovasc Med.* . 2022 Sep 7;9:952080. doi: 10.3389/fcvm.2022.952080. eCollection 2022.

kinderherzen forscht und fördert Forschungsvorhaben im Bereich der Kinderherzmedizin – mit Schwerpunkt Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie – und stellt im „**kinderherzen Research Report**“ Kliniken und Ärzten die Inhalte aktuell laufender sowie Ergebnisse abgeschlossener Projekte vor. Antragstellungen zu Forschungsvorhaben sind jeweils zum 31.03. und 30.09. eines Jahres einzureichen.

Impressum: V.i.S.d.P.: Jörg Gattenlöhner, Geschäftsführer **kinderherzen Text:** Dr. Anastasia Schleiger **Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats:**

Prof. Dr. Thomas Paul (Sprecher), Prof. Dr. Oliver Dewald (Stellv. Sprecher), Prof. Dr. Philipp Beerbaum, Prof. Dr. Felix Berger, Prof. Dr. Robert Cesnjevar, Prof. Dr. Ina Michel-Behnke, Prof. Dr. Dr. Christian Schlensak, Prof. Dr. Brigitte Stiller

Spendenkonto: Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE47 3702 0500 0008 1242 00 | BIC: BFSWDE33XXX

kinderherzen Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

Elsa-Brändström-Straße 21 · 53225 Bonn

Tel.: +49 (0) 228 | 42 28 0-0 · Fax: +49 (0) 228 | 42 28 0-222

Ansprechpartnerin: Tanja Schmitz · tanja.schmitz@kinderherzen.de

www.kinderherzen.de