

Funktion des Systemventrikels nach Fontan-Operation in normobarer Hypoxie und nach körperlicher Belastung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Hannah Quante
aus Gentofte / Dänemark
2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Ulrike Herberg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Tag der Mündlichen Prüfung: 07. August 2024

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde, Abteilung Kinderkardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.1.1 Fontan-Operation	6
1.1.2 Höhengaufenthalte nach Fontan-Operation	7
1.1.3 Fragestellung	7
1.2 Material und Methoden	8
1.2.1 Teilnehmende	8
1.2.2 Studiendesign	8
1.2.3 Echokardiographische Parameter	11
1.2.4 Statistische Auswertung	12
1.3 Ergebnisse	13
1.3.1 Teilnehmende	13
1.3.2 Echokardiographische Messungen	14
1.3.3 Reliabilität	20
1.4 Diskussion	20
1.5 Zusammenfassung	24
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	25
2. Veröffentlichung	30
Abstract	31
Introduction	32
Materials and Methods	32
Results	34
Discussion	37

References	41
3. Danksagung	42

Abkürzungsverzeichnis

APSE	Annular Plane Systolic Excursion
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DILV	Double Inlet Left Ventricle
ET	Ejektionszeit (<i>Ejection Time</i>)
FAC	Flächenverkürzungsfraktion (<i>Fractional Area Change</i>)
GLS	Longitudinaler Strain (<i>Global Longitudinal Strain</i>)
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
KI VCI	Kollapsibilitätsindex der Vena cava inferior
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit (<i>IsoVolumic Contraction Time</i>)
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit (<i>IsoVolumic Relaxation Time</i>)
LGM	Linear gemischtes Modell
MPI	Myokardialer Performance Index
NYHA	New York Heart Association
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
VTI	Geschwindigkeit-Zeit-Integral (<i>Velocity Time Integral</i>)

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten Anomalien bei Neugeborenen und betreffen etwa 10,8 von 1.000 Lebendgeburten in Deutschland (Lindinger et al., 2010). Schwere kongenitale Herzerkrankungen, die eine umgehende kinder-kardiologische Betreuung erfordern, treten in 2,5 bis 3 von 1.000 Lebendgeburten auf (Hoffman und Kaplan, 2002). Zu dieser Gruppe gehören unter anderem kardiale Fehlbildungen, die mit einer Hypoplasie eines Ventrikels und/oder der Atrioventrikularklappen einhergehen, wie das hypoplastische Linksherzsyndrom, Double Inlet Left Ventricle (DILV) oder die Trikuspidalatresie. Diese angeborenen Herzfehler resultieren in einem funktionell univentrikulären Herzen, da die Herstellung einer biventrikulären Zirkulation nicht möglich ist (Clift und Celermajer, 2016; Hedlund und Lundell, 2022). Ohne eine chirurgische Intervention ist die Langzeitprognose ungünstig und das Überleben bis ins Erwachsenenalter selten (Moodie et al., 1984).

1.1.1 Fontan-Operation

Die Fontan-Operation wurde 1971 von Fontan und Baudet beschrieben und wird heute in weiterentwickelter Form als standardisiertes palliatives Verfahren bei Kindern mit funktionell singulärem Ventrikel durchgeführt. Hierbei wird der systemische venöse Rückstrom aus der Vena cava superior und der Vena cava inferior meist über einen extrakardialen Tunnel in die Pulmonalarterien und somit in die pulmonale Zirkulation geleitet. Ein subpulmonaler Ventrikel fehlt. Das oxygenierte Blut aus der Lunge fließt über die Lungenvenen in den funktionsfähigen singulären Ventrikel, der den Körperkreislauf speist. Durch die Fontan-Operation werden demnach die zuvor parallel funktionierenden pulmonalen und systemischen Kreisläufe getrennt und in Serie geschaltet (Clift und Celermajer, 2016; Fontan und Baudet, 1971). Die entstandene Fontan-Zirkulation ist aufgrund des fehlenden subpulmonalen Ventrikels und der hieraus resultierenden passiven Lungenperfusion auf eine adäquate Funktion des Systemventrikels (Veldtman et al., 2017) und einen niedrigen pulmonalen Gefäßwiderstand angewiesen (Clift und Celermajer, 2016).

1.1.2 Höhengaufenthalte nach Fontan-Operation

In der heutigen Zeit überleben Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation meist bis in das Erwachsenenalter (Clift und Celermajer, 2016) und wünschen sich eine Teilhabe am täglichen Leben. Hierzu gehören neben Aufhalten und körperlicher Betätigung in der Höhe auch Flugreisen. Im Flugzeug ist der Kabinendruck zumeist äquivalent dem Druck, der auf einer Höhe von 2.500 m über dem Meeresspiegel (ü. d. M.) herrscht (Alvarez et al., 2003).

Mit zunehmender Höhenlage nimmt der Luftdruck progressiv ab, wodurch es zu einem korrespondierenden Abfall des Sauerstoffpartialdrucks kommt. Dies führt zu einer sogenannten hypobaren Hypoxie. Auf 2.500 m ü. d. M. entspricht die inspiratorische Sauerstofffraktion etwa 15 %, im Vergleich zu etwa 21 % auf Meereshöhe (Parati et al., 2018). Hypoxie verursacht eine pulmonale Vasokonstriktion und folglich einen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands (Bärtsch und Gibbs, 2007). Aufgrund der passiven Lungenperfusion in der Fontan-Zirkulation kann bereits ein milder Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands zu einer Verminderung der Vorlast und somit zu einem Abfall des Herzzeitvolumens führen (Gewillig und Mertens, 2016). Daher wurde der Aufenthalt in großer Höhe bislang als zu risikoreich für Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation postuliert.

1.1.3 Fragestellung

Entgegen der physiologischen Annahmen stellten bisher publizierte Studien fest, dass Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation eine kurzzeitige Exposition und körperliche Belastung in großer Höhe ohne wesentliche Einschränkungen tolerierten (Staempfli et al., 2016; Takken et al., 2019). Allerdings untersuchten diese Studien die Auswirkungen von Höhengaufhalten auf die Fontangruppe in Hinblick auf respiratorische und hämodynamische Parameter. Die myokardiale Funktion wurde in diesen Studien nicht evaluiert. Garcia et al. (1999) analysierten echokardiographische Parameter, jedoch waren die Ergebnisse aufgrund von mangelnder Bildqualität nicht verwertbar.

Daher befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Fragestellung, inwiefern sich die Funktion des singulären Ventrikels von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation in

Ruhe und nach körperlicher Belastung in großer Höhe im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe verändert. Angesichts der zugrunde liegenden Physiologie wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich die Funktion des Systemventrikels unter hypoxischen Bedingungen im Vergleich zu Normoxie und im Vergleich zu gesunden Personen verschlechtert.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Teilnehmende

In die Studie eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fontan-Zirkulation, die keine oder nur eine leichte Einschränkung der Belastbarkeit aufwiesen. Zur Beurteilung der Belastbarkeit wurde die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) verwendet und Patientinnen und Patienten mit Klasse I oder II rekrutiert. Als Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie galten ein Alter unter 14 Jahren, eine Schwangerschaft, das Versagen des Fontan-Kreislaufs oder die Unfähigkeit, eine Fahrradergometrie durchzuführen. Weiterhin wurde eine hinsichtlich Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index gematchte gesunde Vergleichsgruppe ausgewählt. Ausgeschlossen waren hierbei Athleten, Raucher oder Teilnehmende mit kardiovaskulären Erkrankungen.

1.2.2 Studiendesign

Zwischen Mai und September 2018 erhielten alle Teilnehmenden neben Blutuntersuchungen, der Erhebung der Vitalparameter und Lungenfunktionstests auch eine Echokardiographie. Für die Durchführung der Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikum Bonn vor (Nr. 335/14). Alle Teilnehmenden oder die gesetzlich Vertretenden unterschrieben vor ihrer Teilnahme eine schriftliche Einwilligungserklärung. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Auswertung und Interpretation der gewonnenen echokardiographischen Datensätze. Die Aufnahmen erfolgten in Ruhe, nach maximaler Belastung und nach Dauerbelastung jeweils in Normoxie unter Raumluft und

in normobarer Hypoxie (Abb. 1). Die Echokardiographie wurde transthorakal und in liegender Position durchgeführt. Die Simulation der Belastungsstufen erfolgte mit einem Fahrradergometer (ERG911 Plus, Ergosana GmbH Schiller, Bitz, Deutschland). Um eine vergleichbare subjektive Belastung zu erzielen, begann die Fontangruppe mit einer niedrigeren Belastung als die Kontrollgruppe (Abb. 1). Die maximale Belastung war erreicht, wenn eine Trittfrequenz von 60 Umdrehungen pro Minute unterschritten oder eine subjektive Erschöpfung auf der BORG-Skala von über 16 angegeben wurde. Die Durchführung der Dauerbelastung verlief über 60 Minuten unterhalb der während der maximalen Belastung ermittelten anaeroben Schwelle. Die hypoxischen Bedingungen auf 2.500 Höhenmetern wurden mit einer normobaren Höhenkammer simuliert (Höhenbalance, Going, Österreich). Bei einem konstanten Luftdruck von ca. 1.013 hPa konnte die Sauerstoffkonzentration auf 15,2 % abgesenkt und die Konzentration von Stickstoff auf 84,8 % gesteigert werden. Die Messungen in Normoxie und Hypoxie fanden durchschnittlich innerhalb von 14 Tagen statt.

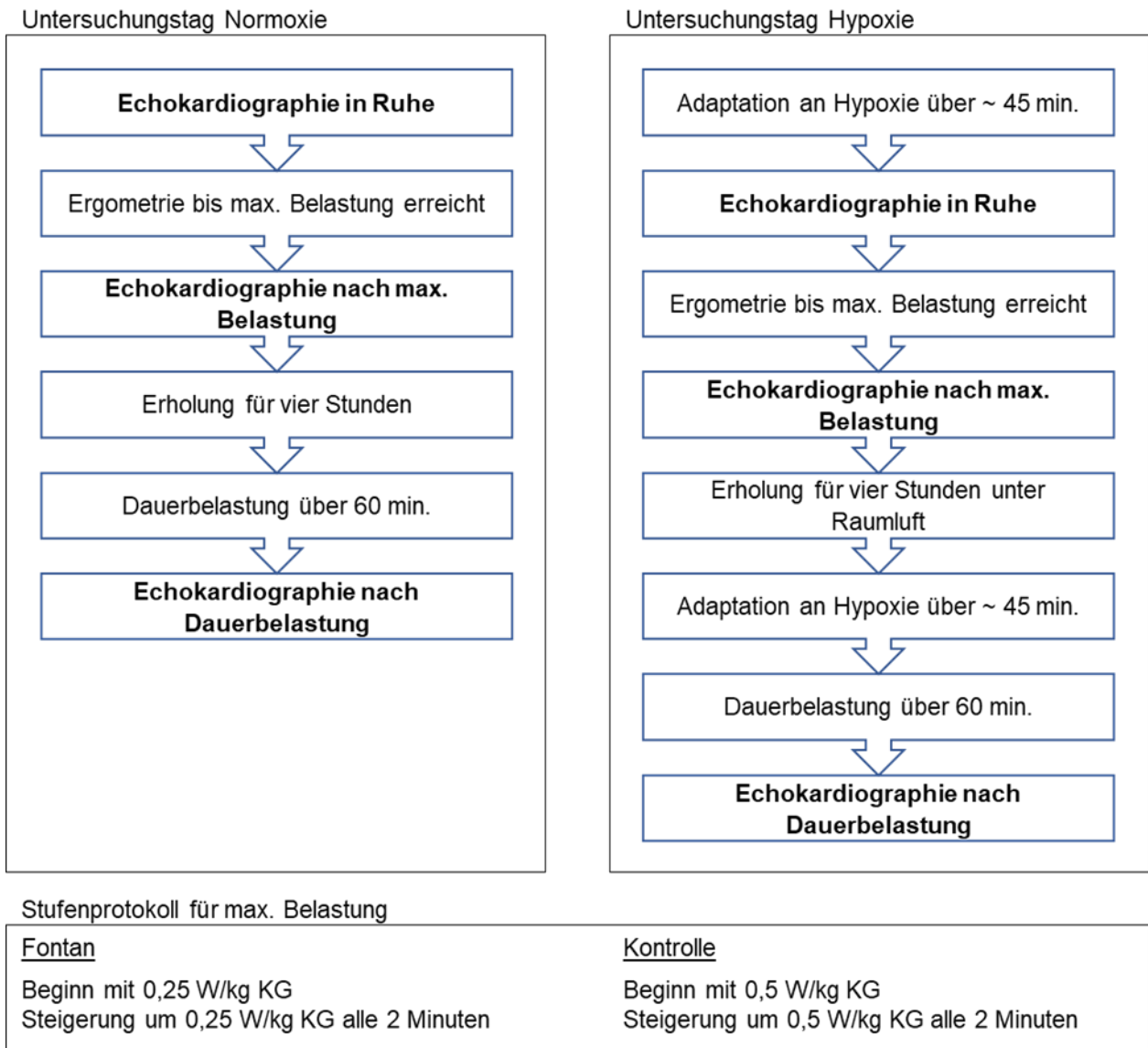


Abb. 1: Studiendesign. Modifiziert nach Quante et al. (2023).
W = Watt; kg KG = Kilogramm Körpergewicht.

1.2.3 Echokardiographische Parameter

Erfahrene Kinderkardiologinnen und Kinderkardiologen generierten die Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Datensätze mit einem Philips iE33 Ultraschallgerät und einem X5-1 Schallkopf (Philips, Andover, USA). Vor der Analyse der echokardiographischen Datensätze wurden durch Literaturrecherche diverse Parameter ermittelt, die sowohl für die Beurteilung einer uni- als auch einer biventrikulären Zirkulation geeignet sind. Ein und dieselbe Person wertete alle echokardiographischen DICOM-Datensätze zwischen November 2020 und März 2021 mithilfe der Software TomTec (Version 4.7, TomTec, Unterschleißheim, Deutschland) aus. Hierbei erfolgte die Betrachtung des Systemventrikels, welcher bei der gesunden Kontrollgruppe dem linken Ventrikel und in der Fontangruppe dem dominanten Ventrikel entspricht. Für alle Parameter wurde der arithmetische Mittelwert aus Messungen in mindestens zwei Herzzyklen errechnet. Ausgeschlossen von der Untersuchung waren Bilder mit unzulänglicher Qualität.

Die Fläche des Systemventrikels wurde mit der ‚Area-Length Methode‘ in einem apikalen Vierkammerblick erhoben (Lang et al., 2015). Zur Abschätzung der systolischen systemventrikulären Funktion erfolgte die Errechnung der Flächenverkürzungsfraktion (FAC) als $(\text{end-diastolische Fläche} - \text{end-systolische Fläche}) / \text{end-diastolische Fläche} \times 100 \%$ und die Längenänderung als $(\text{end-diastolische Länge} - \text{end-systolische Länge}) / \text{end-diastolische Länge} \times 100 \%$ (Lang et al., 2015). Stellvertretend für das Herzzeitvolumen (HZV) wurde das Produkt aus Herzfrequenz (HF) und Geschwindigkeit-Zeit-Integral (VTI) verwendet (Goldberg et al., 2012). VTI wurde über der Aorten- oder Neoaortenklappe mittels Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) erhoben (Navaratnam et al., 2017). Während der Untersuchung zeichnete ein Elektrokardiogramm die HF auf. Für die Betrachtung der Kontraktionsfähigkeit des Systemventrikels erfolgte die Messung der ‚Annular Plane Systolic Excursion‘ (APSE) mittels M-Mode über dem lateralen Trikuspidal- oder Mitralklappenannulus (Koestenberger et al., 2012; Koestenberger, 2012). Der longitudinale Strain (GLS) wurde mittels zweidimensionalem Speckle Tracking aus einem Vierkammerblick bestimmt. Hierfür wurde die ‚2D Cardiac Performance Analysis‘ von TomTec verwendet und die endokardiale Grenze des Systemventrikels halbautomatisch markiert und bei Bedarf manuell korrigiert. Als Parameter der diastolischen Funktion wurden die E- und A-Welle an der dominanten Atrioventrikularklappe mit PW-Doppler gemessen. Die E-Welle

stellt hierbei die frühe, passive Füllung und die A-Welle die späte, durch Vorhofkontraktion entstehende aktive Füllung des Ventrikels in der Diastole dar (Nagueh et al., 2016). Bei einer Fusion der E- und A-Welle erfolgte nur die Untersuchung der E-Welle (Michel et al., 2016). Die Erhebung der Parameter e' , a' und s' fand an der freien Seite des Systemventrikels mittels Gewebedoppler statt (Davis et al., 2019). Bei Vorliegen eines DILV wurde die laterale Seite gemessen. Für die Errechnung von E/e' wurden die Werte der E-Welle durch e' geteilt. Der Myokardiale Performance Index (MPI) als Parameter der kombinierten systolischen und diastolischen Funktion berechnete sich nach Erhebung der folgenden Zeitintervalle mittels Gewebedoppler als (isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) + isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT))/ Ejektionszeit (ET) (Tei et al., 1995). IVRT wurde durch das R-R-Intervall geteilt, um für die HF zu korrigieren (Lindqvist et al., 2006). Die Kollapsibilität der Vena cava inferior wurde im M-Mode bestimmt und der Kollapsibilitätsindex der Vena cava inferior (KI VCI) als (maximaler Durchmesser – minimaler Durchmesser)/ maximaler Durchmesser errechnet (de Vecchis und Baldi, 2015).

Im Rahmen der Promotionsarbeit wurden alle Parameter gemessen und evaluiert. Nach Sichtung der Daten erfolgte abhängig von der Anzahl der vorliegenden Messungen zu den verschiedenen Zeitpunkten der Datenerhebung eine Auswahl an Parametern. Die vorliegende Arbeit fokussierte sich auf die Parameter APSE, s' , GLS, VTI, HZV, Fläche, E/e' , E- und A-Welle.

1.2.4 Statistische Auswertung

Zunächst wurde die Verteilung der Daten mithilfe von Quantil-Quantil-Diagrammen überprüft. Um zu überprüfen, ob es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Fontangruppe und Kontrollgruppe) hinsichtlich ihrer demographischen Daten gab, fand bei gegebener Normalverteilung ein gepaarter t-Test Anwendung; bei Verletzung der Normalverteilungsannahme der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die Analyse der Effekte von Sauerstoffgehalt und Belastungsniveau auf die jeweiligen echokardiographischen Parameter erfolgte mit einem linearen gemischten Modell (LGM). Hierbei wurde der Interaktionseffekt von Belastungsniveau und Sauerstoffgehalt in alle Regressionsmodelle aufgenommen. Messwiederholungen innerhalb der Studienteilnehmer wurden mithilfe

von Individuen-spezifischen zufälligen Effekten berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Effekts der Hypoxie auf die echokardiographischen Parameter erfolgte die Errechnung der durchschnittlich vorhergesagten Differenz zwischen Normoxie und Hypoxie in beiden Gruppen für alle Belastungsstufen (Δ = Hypoxie–Normoxie) (Δ_r = in Ruhe, Δ_m = nach max. Belastung, Δ_d = nach Dauerbelastung). Zudem wurde die relative Differenz errechnet als $\Delta(\%) = ((\text{Hypoxie} - \text{Normoxie}) / \text{Normoxie}) \times 100 \%$. Um für multiples Testen zu korrigieren, wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet, sodass nur Ergebnisse mit einem p-Wert $<0,002$ als signifikant gelten. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 25.0, IBM SPSS Statistics, USA).

Zur Beurteilung der Intraobserver-Variabilität wurden jeweils zehn echokardiographische Datensätze in beiden Gruppen zufällig ausgewählt und von derselben Untersucherin nach sechs Wochen erneut ausgewertet. Für die Bewertung der Interobserver-Variabilität wurden dieselben Messungen von einer zweiten Untersucherin, der die vorherigen Ergebnisse nicht bekannt waren, wiederholt. Die Ergebnisse sind als Intraklassen-Korrelationskoeffizient angegeben.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Teilnehmende

An der Studie nahmen 21 Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation und 21 gesunde Probandinnen und Probanden teil. Tabelle 1 zeigt die Merkmale der Teilnehmenden und verdeutlicht die hohe Vergleichbarkeit beider Gruppen hinsichtlich demographischer und klinischer Daten wie Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index. Auch die Vitalparameter wiesen kaum Diskrepanzen auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich jedoch in der Sauerstoffsättigung in Ruhe unter Raumluft mit 95,0 % (93,0-96,8) in der Fontangruppe im Vergleich zu 99,0 % (98,5-100,0) in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Die Fontangruppe inkludierte zwei Teilnehmende mit Fenestrierung, deren Sauerstoffsättigungen in Ruhe mit 90 % und 85 % unter Raumluft sowie 88 % und 77 % in Hypoxie innerhalb des Messbereichs der Teilnehmenden mit Fontan-Zirkulation ohne Fenestrierung lagen. Insgesamt hatten die Patientinnen und Patienten der Fontangruppe mehrheitlich einen rechten Systemventrikel (62 %).

Die Fontangruppe erreichte eine niedrigere Spitzenbelastung von $112,7 \pm 31,9$ W als die Kontrollgruppe mit $209,0 \pm 52,3$ W unter Raumluft sowie in Hypoxie mit $104,2 \pm 29,8$ W im Vergleich zu $194,9 \pm 45,7$ W. Ebenfalls geringere Belastungswerte zeigten sich in der Dauerbelastung unter Raumluft ($42,5 \pm 10,4$ W in der Fontangruppe vs. $79,9 \pm 22,4$ W in der Kontrollgruppe) und in Hypoxie ($40,6 \pm 12,8$ W in der Fontangruppe vs. $62,7 \pm 18,7$ W in der Kontrollgruppe). Alle Teilnehmenden beendeten die Belastungstestungen ohne Angabe von Symptomen.

Tab. 1: Merkmale der Teilnehmenden in der Fontan- und der Kontrollgruppe, dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung, Median (Interquartilsabstand) oder als Prozentsatz. Modifiziert nach Quante et al. (2023).

	Fontan	Kontrolle	p-Wert
Gruppengröße (n)	21	21	
Alter zum Zeitpunkt der Studie (Jahre)	17,9 (16,1-23,9)	16,9 (15,9-25,2)	0,263
Alter während der Fontan-Komplettierung (Jahre)	2,9 (2,1-4,4)		
Weiblich	9 (42,9 %)	9 (42,9 %)	
BMI (kg/m ²)	22,9 \pm 3,8	22,5 \pm 3,2	0,356
Herzfrequenz in Ruhe (/min)	63,7 \pm 12,3	64,4 \pm 9,1	0,831
Sauerstoffsättigung in Normoxie (%)	95,0 (93,0-96,8)	99,0 (98,5-100,0)	<0,001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	63,5 \pm 10,3	65,4 \pm 7,1	0,501
Systolischer Blutdruck (mmHg)	114,2 \pm 9,5	116,8 \pm 7,8	0,356
Linker Systemventrikel	8 (38,1 %)	21 (100 %)	
Rechter Systemventrikel	13 (61,9 %)		
Offene Fenestrierung	2 (9,5 %)		

BMI = Body-Mass-Index

1.3.2 Echokardiographische Messungen

Nach Auswertung der echokardiographischen Parameter wies die Fontangruppe meist niedrigere absolute Werte auf als die Kontrollgruppe (Tab. 2). Der Vergleich der einzelnen absoluten Werte innerhalb einer Belastungsstufe zwischen den beiden Gruppen bildete allerdings nicht den Kern dieser Arbeit. Vielmehr stand die Betrachtung der Veränderung der Systemventrikelfunktion von Normoxie zu Hypoxie in den jeweiligen Belastungsstufen im Vordergrund. Daher lag der Fokus auf dem statistischen Vergleich der Effekte von Belastungs- und Sauerstoffniveau auf die Fontan- und die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse von ausgewählten linear gemischten Modellen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Im Ruhezustand wurde in der Fontangruppe eine geringfügige Verschlechterung der meisten systolischen Parameter in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie festgestellt. So betrug das Δr für GLS 10,2 %, für VTI -7,3 % und für HZV -12,0 % ($p=0,690$; $p=0,280$; $p=0,482$). Eine dezente Verbesserung in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie wies einzig der Parameter s' auf ($\Delta r = 2,5$ %, $p=0,645$). Allerdings zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt der Hypoxie lediglich für den Parameter APSE ($\Delta r = -9,6$ %, $p<0,001$) (Abb. 2). Dementgegen wurde in der Kontrollgruppe in Ruhe ein moderater Anstieg der systolischen Parameter (APSE, s' , VTI, HZV) in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie verzeichnet, welche allerdings ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichten. Die diastolischen Parameter (A-Welle, E-Welle, E/e') wiesen keine erheblichen Veränderungen in beiden Gruppen auf.

Nach maximaler Belastung in Hypoxie zeigte sich in der Kontrollgruppe im Vergleich zu Normoxie ein moderater Anstieg der Parameter s' , VTI und HZV ($\Delta m s' = 3,8$ %, $p=0,714$; $\Delta m VTI = 10,4$ %, $p=0,095$; $\Delta m HZV = 13,4$ %, $p=0,023$), während sich VTI und HZV in der Fontangruppe geringfügig verschlechterten ($\Delta m VTI = -8,2$ %, $p=0,280$; $\Delta m HZV = -5,6$ %, $p=0,482$). Allerdings waren die genannten Veränderungen statistisch nicht signifikant. In Hypoxie war der Parameter HZV in der Fontangruppe nach Dauerbelastung höher als nach maximaler Belastung ($\Delta = 1.630$ vs. 1.530), während in der Kontrollgruppe der Parameter HZV höher nach maximaler Belastung war ($\Delta = 2.302$ vs. 2.149) (Abb. 3). In beiden Gruppen wiesen die Parameter der diastolischen Funktion (A-Welle, E-Welle, E/e') keine erheblichen Veränderungen nach maximaler Belastung zwischen Normoxie und Hypoxie auf. Eine Ausnahme bildete ein Anstieg der A-Welle in der Kontrollgruppe ($\Delta m = 13,9$ %, $p=0,248$) und eine Verringerung von E/e' in der Fontangruppe ($\Delta m = -13,6$ %, $p=0,732$), welche allerdings nicht statistisch signifikant waren.

Tab. 2: Klinische und echokardiographische Parameter der Fontan- und Kontrollgruppe, dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilsabstand). Modifiziert nach Quante et al. (2023).

		In Ruhe, Normoxie	DB, Normoxie	MB, Normoxie	In Ruhe, Hypoxie	DB, Hypoxie	MB, Hypoxie
Sauerstoffsättigung (%)	Fontan	93,0 (90,5-95,0)	90,5 (87,0-93,0)	91,0 (86,5-92,0)	88,0 (85,0-89,0)	83,0 (81,0-88,0)	84,0 (77,0-86,0)
	Kontrolle	99,0 (98,0-100,0)	96,0 (95,0-96,5)	97,0 (96,0-98,5)	93,0 (92,0-95,5)	89,0 (88,0-90,0)	90,0 (87,0-94,0)
Systolischer RR (mmHg)	Fontan	113,6 \pm 10,3	133,4 \pm 13,1	154,9 \pm 23,0	114,3 \pm 14,4	126,5 \pm 12,9	150,0 \pm 27,4
	Kontrolle	124,2 \pm 12,7	158,2 \pm 28,0	171,5 \pm 31,8	122,6 \pm 12,5	154,9 \pm 25,0	176,0 \pm 28,4
Diastolischer RR (mmHg)	Fontan	74,8 \pm 10,6	64,1 \pm 11,1	72,8 \pm 11,5	72,3 \pm 12,7	73,0 \pm 13,5	71,2 \pm 11,8
	Kontrolle	76,3 \pm 11,3	61,9 \pm 12,5	72,4 \pm 17,5	73,3 \pm 9,4	63,0 \pm 13,6	71,5 \pm 18,5
Länge Diastole (mm)	Fontan	65,9 \pm 11,1	64,9 \pm 9,7	64,5 \pm 11,3	67,9 \pm 9,8	67,5 \pm 9,8	67,8 \pm 9,6
	Kontrolle	80,4 \pm 8,1	78,5 \pm 8,0	77,1 \pm 6,3	78,9 \pm 7,8	78,1 \pm 7,5	80,5 \pm 7,5
Länge Systole (mm)	Fontan	56,0 \pm 11,1	55,3 \pm 11,0	55,1 \pm 11,2	59,2 \pm 10,7	56,2 \pm 9,9	56,7 \pm 10,4
	Kontrolle	63,2 \pm 8,2	61,9 \pm 7,9	59,7 \pm 7,1	62,4 \pm 8,3	62,2 \pm 6,2	63,5 \pm 8,5
Längenänderung (%)	Fontan	15,3 (10,8-21,3)	13,0 (12,0-17,6)	14,7 (9,7-20,5)	11,8 (9,8-15,7)	16,1 (13,7-20,1)	15,0 (12,6-17,9)
	Kontrolle	22,1 (18,6-24,2)	21,5 (19,0-23,6)	24,7 (19,5-27,2)	21,7 (18,7-24,3)	21,0 (18,5-22,8)	21,5 (16,9-23,8)
Fläche Diastole (cm²)	Fontan	30,1 (27,7-37,4)	30,6 (27,9-34,6)	30,7 (26,5-35,5)	31,7 (28,0-34,9)	29,5 (25,0-33,8)	29,9 (25,6-37,8)
	Kontrolle	32,1 (29,3-38,4)	31,8 (28,9-36,0)	30,4 (27,8-35,7)	31,9 (27,5-39,6)	32,4 (29,5-37,0)	33,1 (28,6-38,4)
Fläche Systole (cm²)	Fontan	17,6 (11,7-23,6)	17,3 (13,8-22,5)	18,2 (13,5-22,6)	18,8 (13,4-24,2)	17,6 (13,3-19,4)	17,7 (13,2-22,5)
	Kontrolle	18,9 (15,6-23,6)	18,5 (17,2-20,1)	18,6 (14,5-19,9)	16,9 (15,2-22,6)	18,5 (15,4-21,2)	18,9 (15,8-21,9)
FAC (%)	Fontan	40,5 (36,7-46,1)	40,5 (37,2-47,4)	39,5 (34,2-44,5)	39,2 (34,8-45,8)	41,5 (37,8-49,7)	40,6 (36,0-44,9)
	Kontrolle	41,9 (37,6-44,7)	41,7 (38,2-45,6)	42,9 (38,8-47,8)	42,9 (34,4-48,3)	42,5 (37,7-47,4)	43,7 (38,3-46,1)
VTI (cm)	Fontan	19,43 (15,00-24,30)	18,18 (16,87-18,93)	19,00 (16,67-23,47)	19,63 (15,83-24,30)	18,07 (15,37-20,53)	19,03 (15,50-21,70)
	Kontrolle	23,58 (20,73-26,07)	25,07 (23,23-27,30)	21,10 (19,93-22,77)	24,75 (22,20-25,83)	24,83 (21,13-28,77)	24,27 (21,23-25,37)
HF (/min)	Fontan	67 \pm 10	79 \pm 10	78 \pm 14	65 \pm 14	85 \pm 16	81 \pm 16
	Kontrolle	69 \pm 12	82 \pm 11	96 \pm 12	71 \pm 9	85 \pm 12	98 \pm 11
HZV (VTI x HF)	Fontan	1460 (1095-1677)	1411 (1339-1472)	1539 (1274-1816)	1362 (1069-1495)	1520 (1347-1828)	1534 (1310-1659)
	Kontrolle	1453 (1300-1827)	2080 (1729-2253)	2023 (1696-2254)	1622 (1487-1762)	2056 (1733-2610)	2268 (1986-2540)
APSE (mm)	Fontan	11,96 (10,52-14,48)	14,83 (12,18-15,50)	12,79 (11,45-14,77)	11,03 (9,30-14,12)	11,90 (9,30-14,00)	10,68 (8,51-13,73)
	Kontrolle	16,28 (15,69-17,96)	16,28 (14,62-18,54)	15,79 (14,45-16,94)	16,91 (14,55-18,53)	17,52 (15,48-19,06)	15,38 (14,15-16,24)
s' (cm/s)	Fontan	6,93 (6,05-7,64)	7,70 (7,07-8,74)	6,90 (6,20-8,52)	7,18 (6,01-7,90)	7,79 (7,02-8,30)	8,07 (7,20-8,49)
	Kontrolle	10,17 (9,17-11,95)	11,66 (11,05-12,63)	12,20 (11,05-13,85)	10,90 (9,56-12,68)	12,39 (10,33-14,60)	13,31 (11,08-15,20)
IVCT (ms)	Fontan	62,0 (56,5-88,0)	61,5 (60,5-67,0)	64,0 (58,0-82,0)	67,0 (59,0-88,0)	71,5 (67,8-79,0)	71,3 (58,5-74,8)
	Kontrolle	68,0 (50,5-77,5)	59,0 (52,0-65,8)	64,0 (58,0-73,0)	64,0 (58,0-71,5)	57,0 (53,5-67,0)	53,5 (52,0-59,5)
GLS (%)	Fontan	-22,81 \pm 4,78	-20,71 \pm 3,05	-22,12 \pm 4,03	-20,49 \pm 4,39	-20,77 \pm 5,40	-20,91 \pm 5,27
	Kontrolle	-22,61 \pm 3,63	-22,91 \pm 3,76	-23,53 \pm 3,97	-22,17 \pm 3,09	-23,03 \pm 2,97	-21,94 \pm 2,59
E (m/s)	Fontan	0,70 (0,61-0,81)	0,75 (0,72-0,85)	0,80 (0,74-0,90)	0,74 (0,66-0,79)	0,75 (0,64-0,93)	0,81 (0,63-0,92)
	Kontrolle	0,98 (0,76-1,05)	0,91 (0,75-1,01)	0,90 (0,81-1,00)	0,89 (0,80-1,07)	0,95 (0,73-1,01)	0,89 (0,79-0,94)
A (m/s)	Fontan	0,51 (0,36-0,57)	0,50 (0,43-0,56)	0,50 (0,37-0,65)	0,49 (0,37-0,58)	0,61 (0,39-0,73)	0,53 (0,41-0,63)
	Kontrolle	0,40 (0,35-0,55)	0,65 (0,46-0,74)	0,68 (0,56-0,88)	0,51 (0,41-0,62)	0,55 (0,49-0,64)	0,81 (0,64-0,97)
e' (cm/s)	Fontan	11,41 \pm 3,10	12,90 \pm 3,88	13,18 \pm 4,33	10,95 \pm 2,51	13,23 \pm 3,84	13,19 \pm 3,03
	Kontrolle	17,54 \pm 2,24	17,34 \pm 2,95	16,96 \pm 3,10	17,39 \pm 3,09	16,91 \pm 2,90	16,75 \pm 3,01
E/e'	Fontan	6,31 (4,88-9,01)	6,34 (5,25-8,21)	7,28 (5,62-9,42)	6,78 (5,12-8,45)	5,26 (5,19-8,64)	5,58 (5,38-6,89)
	Kontrolle	5,54 (4,90-5,73)	4,98 (4,88-5,67)	5,37 (5,09-5,68)	5,54 (4,31-6,76)	5,17 (4,91-5,96)	5,02 (4,74-5,76)
IVRT (ms)	Fontan	65,5 (61,0-80,5)	62,5 (59,5-81,5)	70,0 (55,0-86,5)	65,5 (56,5-74,5)	67,5 (62,5-76,0)	68,0 (62,5-74,5)
	Kontrolle	58,0 (53,5-71,0)	52,5 (46,8-56,5)	52,0 (43,0-59,0)	59,0 (49,0-67,0)	55,0 (51,5-58,5)	53,5 (46,7-59,5)
IVRT/RR	Fontan	0,08 \pm 0,02	0,09 \pm 0,03	0,09 \pm 0,03	0,08 \pm 0,02	0,10 \pm 0,02	0,09 \pm 0,02
	Kontrolle	0,07 \pm 0,02	0,08 \pm 0,02	0,08 \pm 0,02	0,07 \pm 0,02	0,08 \pm 0,01	0,08 \pm 0,01
KI VCI (%)	Fontan	21,6 (14,4-33,8)	22,1 (15,3-25,5)	16,2 (13,1-22,3)	27,7 (17,4-38,7)	18,3 (13,0-24,2)	21,3 (13,7-32,4)
	Kontrolle	55,4 (37,2-64,1)	61,2 (50,7-69,9)	58,0 (41,0-69,0)	49,6 (41,6-61,4)	64,9 (45,1-75,7)	58,7 (44,3-71,3)
MPI	Fontan	0,44 (0,38-0,52)	0,45 (0,42-0,51)	0,51 (0,43-0,61)	0,49 (0,40-0,54)	0,55 (0,47-0,63)	0,48 (0,43-0,57)
	Kontrolle	0,41 (0,36-0,47)	0,40 (0,36-0,45)	0,42 (0,37-0,53)	0,42 (0,38-0,46)	0,41 (0,37-0,42)	0,40 (0,37-0,42)

DB = Dauerbelastung; MB = max. Belastung; RR = Blutdruck; FAC = Flächenverkürzungsfraction; VTI = Geschwindigkeit-Zeit-Integral; HF = Herzfrequenz; HZV = Herzzeitvolumen; APSE = Annular Plane Systolic Excursion; IVCT = Isovolumetrische Kontraktionszeit; GLS = Longitudinaler Strain; IVRT = Isovolumetrische Relaxationszeit; KI VCI = Kollapsibilitätsindex der Vena cava inferior; MPI = Myokardialer Performance Index.

Tab. 3: Assoziation zwischen Belastungs- und Sauerstoffniveau und ausgewählten echokardiographischen Parametern in der Fontan- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind die aus dem linearen gemischten Modell durchschnittlich vorhergesagten Werte \pm Standardfehler, stratifiziert nach Belastungs- und Sauerstoffniveau. Die Differenz der vorhergesagten Werte (Δ) ist zusätzlich in Prozent abgebildet. Modifiziert nach Quante et al. (2023).

		In Ruhe			Nach maximaler Belastung			Nach Dauerbelastung			p-Wert ^a	p-Wert ^b	p-Wert ^c
		Normoxie	Hypoxie	Δ_r (%)	Normoxie	Hypoxie	Δ_m (%)	Normoxie	Hypoxie	Δ_d (%)			
APSE (mm)	Fontan	12,80 \pm 0,89	11,57 \pm 0,88	-9,6 %	13,21 \pm 0,89	10,78 \pm 0,88	-18,4 %	13,70 \pm 0,90	11,70 \pm 0,89	-14,6 %	<0,001*	0,157	0,805
	Kontrolle	16,67 \pm 0,97	17,09 \pm 0,96	2,5 %	16,09 \pm 0,97	15,07 \pm 0,98	-6,3 %	16,32 \pm 0,96	17,63 \pm 0,95	8,0 %	0,765	0,006	0,116
s' (cm/s)	Fontan	6,67 \pm 0,57	6,84 \pm 0,55	2,5 %	7,42 \pm 0,57	7,69 \pm 0,56	3,6 %	8,02 \pm 0,60	7,60 \pm 0,57	-5,2 %	0,645	0,011	0,831
	Kontrolle	10,38 \pm 0,79	11,14 \pm 0,79	7,3 %	12,72 \pm 0,79	13,2 \pm 0,79	3,8 %	11,98 \pm 0,80	12,50 \pm 0,79	4,3 %	0,714	<0,001*	0,953
GLS (%)	Fontan	-22,81 \pm 1,36	-20,49 \pm 1,34	10,2 %	-22,12 \pm 1,36	-20,91 \pm 1,34	5,5 %	-20,71 \pm 1,38	-20,77 \pm 1,34	-0,3 %	0,690	0,380	0,273
	Kontrolle	-22,61 \pm 1,08	-22,17 \pm 1,08	1,9 %	-23,53 \pm 1,07	-21,94 \pm 1,11	6,8 %	-22,91 \pm 1,08	-23,03 \pm 1,08	-0,5 %	0,149	0,602	0,310
VTI (cm)	Fontan	21,85 \pm 1,38	20,25 \pm 1,43	-7,3 %	21,15 \pm 1,40	19,41 \pm 1,39	-8,2 %	18,83 \pm 1,43	19,68 \pm 1,40	4,5 %	0,280	0,580	0,692
	Kontrolle	23,18 \pm 1,35	24,20 \pm 1,27	4,4 %	21,26 \pm 1,39	23,47 \pm 1,26	10,4 %	24,39 \pm 1,27	25,17 \pm 1,27	3,2 %	0,095	0,018	0,685
HZV (VTI\timesHF)	Fontan	1472 \pm 113	1296 \pm 118	-12,0 %	1622 \pm 115	1530 \pm 114	-5,6 %	1479 \pm 118	1630 \pm 115	10,2 %	0,482	<0,001*	0,284
	Kontrolle	1590 \pm 144	1725 \pm 136	8,5 %	2031 \pm 149	2302 \pm 135	13,4 %	2016 \pm 136	2149 \pm 136	6,6 %	0,023	<0,001*	0,636
Fläche Systole (cm²)	Fontan	19,53 \pm 0,83	20,71 \pm 0,84	6,0 %	19,56 \pm 0,83	20,08 \pm 0,84	2,7 %	19,20 \pm 0,85	18,78 \pm 0,84	-2,2 %	0,108	0,067	0,036
	Kontrolle	19,80 \pm 0,79	19,41 \pm 0,8	-2,0 %	18,18 \pm 0,79	19,56 \pm 0,8	7,6 %	19,03 \pm 0,79	18,49 \pm 0,8	-2,8 %	0,892	0,040	0,059
Fläche Diastole (cm²)	Fontan	33,07 \pm 1,21	34,17 \pm 1,22	3,3 %	32,98 \pm 1,21	33,59 \pm 1,22	1,9 %	33,02 \pm 1,23	32,87 \pm 1,22	-0,5 %	0,507	0,786	0,307
	Kontrolle	33,51 \pm 0,98	32,82 \pm 0,99	-2,1 %	31,75 \pm 0,97	33,18 \pm 0,99	4,5 %	32,68 \pm 0,97	32,28 \pm 0,99	-1,2 %	0,890	0,146	0,139
A-Welle (m/s)	Fontan	0,48 \pm 0,06	0,48 \pm 0,06	0,0 %	0,54 \pm 0,06	0,53 \pm 0,06	-1,9 %	0,52 \pm 0,06	0,60 \pm 0,06	15,4 %	0,426	0,049	0,393
	Kontrolle	0,45 \pm 0,06	0,51 \pm 0,06	13,3 %	0,72 \pm 0,06	0,82 \pm 0,06	13,9 %	0,63 \pm 0,06	0,57 \pm 0,06	-9,5 %	0,248	<0,001*	0,047
E-Welle (m/s)	Fontan	0,74 \pm 0,05	0,76 \pm 0,05	2,7 %	0,83 \pm 0,05	0,81 \pm 0,05	-2,4 %	0,80 \pm 0,05	0,79 \pm 0,05	-1,3 %	0,630	0,004	0,721
	Kontrolle	0,94 \pm 0,05	0,93 \pm 0,05	-1,1 %	0,90 \pm 0,05	0,89 \pm 0,05	-1,1 %	0,90 \pm 0,05	0,92 \pm 0,05	2,2 %	0,757	0,070	0,681
E/e'	Fontan	7,28 \pm 0,78	7,54 \pm 0,77	3,6 %	7,35 \pm 0,80	6,35 \pm 0,78	-13,6 %	7,04 \pm 0,81	6,37 \pm 0,81	-9,5 %	0,732	0,356	0,498
	Kontrolle	5,45 \pm 0,35	5,57 \pm 0,35	2,2 %	5,42 \pm 0,35	5,31 \pm 0,35	-2,0 %	5,30 \pm 0,35	5,53 \pm 0,35	4,3 %	0,293	0,490	0,784

Δ (%) = ((Hypoxie–Normoxie)/Normoxie) \times 100 %, APSE = Annular Plane Systolic Excursion, GLS = Longitudinaler Strain, VTI = Geschwindigkeit-Zeit-Integral, HZV = Herzzeitvolumen, HF = Herzfrequenz. p-Wert^a: Haupteffekt Hypoxie, p-Wert^b: Haupteffekt Belastungsniveau, p-Wert^c: Interaktionseffekt (Hypoxie*Belastungsniveau). *p-Werte <0,002 waren statistisch signifikant.

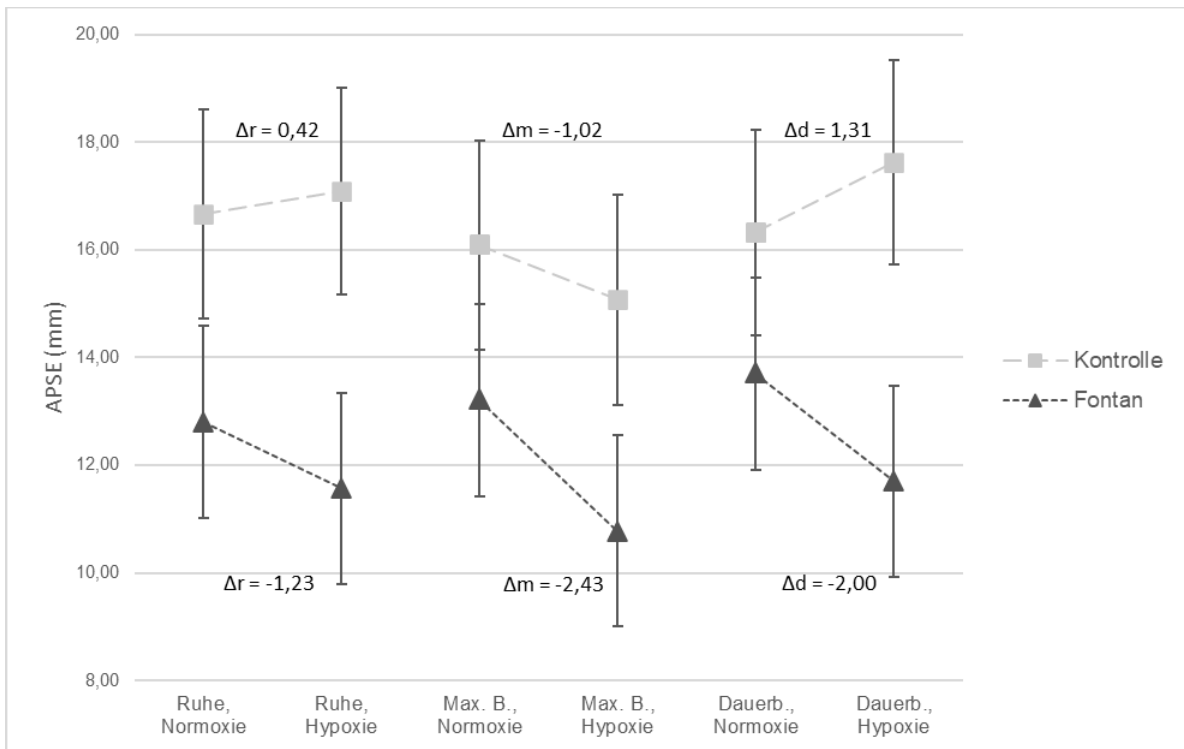


Abb. 2: Assoziation zwischen Belastungs- und Sauerstoffniveau und Annular Plane Systolic Excursion (APSE) in der Fontan- und Kontrollgruppe. Modifiziert nach Quante et al. (2023).

Auf der x-Achse sind die drei Belastungsstufen in jeweils Normoxie und Hypoxie aufgetragen. Dargestellt ist der aus dem linearen gemischten Modell durchschnittlich vorhergesagte Wert mit 95 % Konfidenzintervall in der Fontangruppe (dunkles Dreieck) und der Kontrollgruppe (helles Quadrat). Die Differenz der vorhergesagten Werte ist als Delta abgebildet (Δ = Hypoxie – Normoxie); Δr = in Ruhe, Δm = nach maximaler Belastung, Δd = nach Dauerbelastung).

In der Fontangruppe zeigte Hypoxie einen statistisch signifikanten Effekt auf APSE ($p < 0,001$).

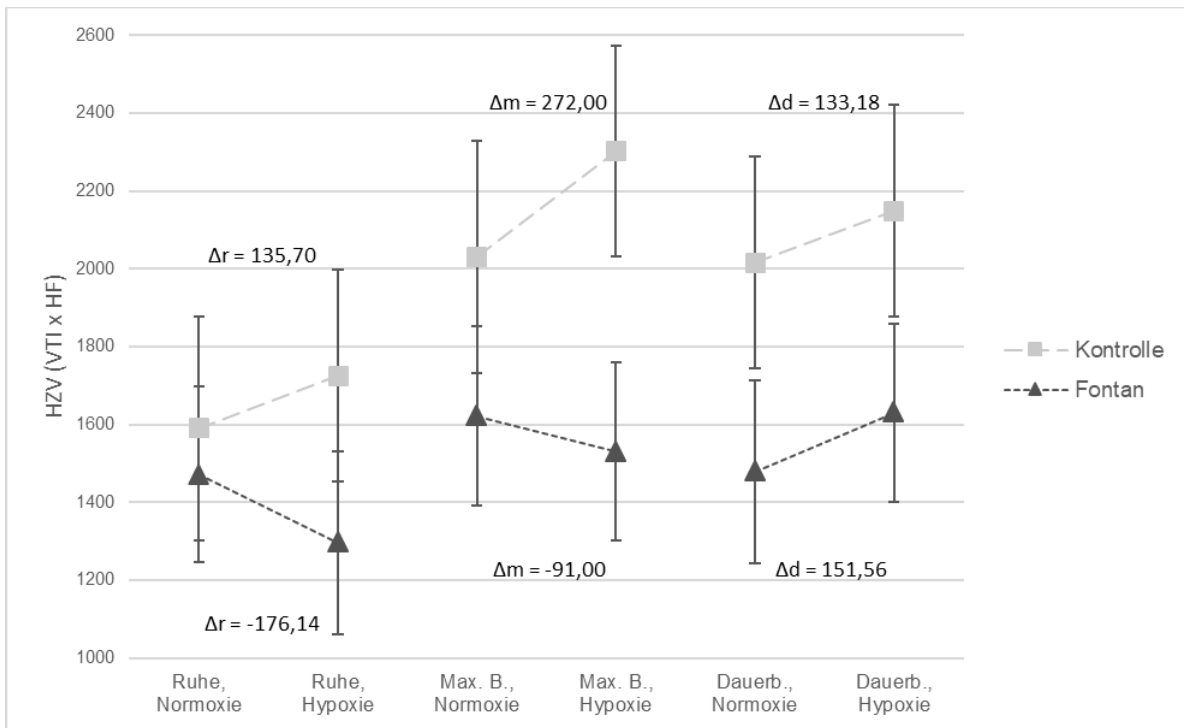


Abb. 3: Assoziation zwischen Belastungs- und Sauerstoffniveau und das durch das Geschwindigkeit-Zeit-Integral (VTI) x Herzfrequenz (HF) abgeschätzte Herzzeitvolumen (HZV) in der Fontan- und Kontrollgruppe. Modifiziert nach Quante et al. (2023).

Auf der x-Achse sind die drei Belastungsstufen in jeweils Normoxie und Hypoxie aufgetragen. Dargestellt ist der aus dem linearen gemischten Modell durchschnittlich vorhergesagte Wert mit 95 % Konfidenzintervall in der Fontangruppe (dunkles Dreieck) und der Kontrollgruppe (helles Quadrat). Die Differenz der vorhergesagten Werte ist als Delta abgebildet (Δ = Hypoxie – Normoxie); Δ_r = in Ruhe, Δ_m = nach maximaler Belastung, Δ_d = nach Dauerbelastung).

Ein statistisch signifikanter Effekt von Belastung auf HZV bestand in der Fontan- und der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

1.3.3 Reliabilität

Die zufriedenstellenden Ergebnisse der Intra- und Interobserver-Variabilität sind in Tabelle 4 abgebildet.

Tab. 4: Intra- und Interobserver-Variabilität, dargestellt als Intraklassen-Korrelationskoeffizient mit 95 % Konfidenzintervall. Modifiziert nach Quante et al. (2023).

	<u>Intraobserver-Variabilität</u>		<u>Interobserver-Variabilität</u>	
APSE (mm)	0,979	(0,948, 0,992)	0,960	(0,889, 0,986)
s' (cm/s)	0,999	(0,996, 0,999)	0,994	(0,963, 0,998)
GLS (%)	0,837	(0,583, 0,937)	0,867	(0,654, 0,950)
VTI (cm)	0,996	(0,984, 0,999)	0,978	(0,938, 0,992)
Fläche Systole (cm ²)	0,994	(0,985, 0,998)	0,969	(0,918, 0,988)
Fläche Diastole (cm ²)	0,998	(0,995, 0,999)	0,972	(0,917, 0,990)
A-Welle (m/s)	0,998	(0,987, 0,999)	0,997	(0,993, 0,999)
E-Welle (m/s)	0,984	(0,951, 0,994)	0,991	(0,977, 0,996)
E/e'	0,989	(0,964, 0,996)	0,989	(0,964, 0,996)

APSE = Annular Plane Systolic Excursion, GLS = Longitudinaler Strain, VTI = Geschwindigkeit-Zeit-Integral.

1.4 Diskussion

Die Funktion des Systemventrikels von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation ist in Ruhe und in Normoxie bereits in einigen vorangegangenen Studien untersucht worden. Auch in den Studien von Yamazaki et al. (2021) und Tomkiewicz-Pajak et al. (2014) wiesen Teilnehmende mit univentrikulärer Zirkulation niedrigere echokardiographische Ergebnisse auf als Teilnehmende mit biventrikulärer Zirkulation. Hieraus lässt sich die erwartete insgesamt schlechtere ventrikuläre Funktion von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Kreislauf ableiten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war jedoch die Evaluation der Veränderung der kardialen Funktion von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation in Hypoxie in einer simulierten Höhe von 2.500 m ü. d. M. im Vergleich zu Normoxie in Ruhe, aber auch nach maximaler Belastung und nach Dauerbelastung. Entgegen der zu Beginn formulierten

Hypothese, dass sich die Funktion des Systemventrikels von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation unter hypoxischen Bedingungen verschlechtert, wurde kein konsistenter Rückgang der echokardiographischen Parameter festgestellt. Vielmehr zeigten sich variable Veränderungen, die im Folgenden diskutiert werden.

Werden gesunde Personen einer akuten Hypoxie ausgesetzt, reagieren diese normalerweise mit einer Stimulation des Sympathikus und folglich mit einer Zunahme der myokardialen Kontraktilität und einem Anstieg der Herzfrequenz und somit mit einer Erhöhung des Herzzeitvolumens (Bärtsch und Gibbs, 2007). Die Kontrollgruppe der vorliegenden Studie zeigte die erwarteten Veränderungen in Ruhe. In der Fontangruppe hingegen wurde in Ruhe eine abnehmende systolische und diastolische Funktion in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie festgestellt. Allerdings war die Verschlechterung nur geringfügig und der Effekt der Hypoxie auf die systolischen Parameter erreichte bis auf APSE keine statistische Signifikanz. Ursächlich für die fehlende Zunahme der echokardiographischen Werte der Fontangruppe in Ruhe in Hypoxie kann eine myokardiale Dysfunktion, eine Reduktion der Vorlast oder ein Anstieg der Nachlast sein. In akuter Hypoxie führt eine systemische Vasodilatation allerdings häufig zu einem Blutdruckabfall und somit zu einer reduzierten Nachlast (Bärtsch und Gibbs, 2007). Dies zeigte sich auch an den gemessenen Blutdrücken, sodass eine erhöhte Nachlast als Ursache ausgeschlossen scheint. Die Messung der Vorlast ist mittels Echokardiographie nicht möglich. Mithilfe der ventrikulären Flächenmessung können die Vorlast und die ventrikuläre Füllung allerdings abgeschätzt werden. In Anbetracht der konstanten Flächenmessungen in Normoxie und Hypoxie erscheint eine Reduktion der Vorlast unwahrscheinlich. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Staempfli et al. (2016) überein, die die körperliche Belastbarkeit und den pulmonalen Blutfluss in großer Höhe untersuchten. Die Autoren stellten eine Zunahme des pulmonalen Blutflusses um das 2-fache in der Fontangruppe und das 2,5-fache in der Kontrollgruppe während submaximaler Belastung in großer Höhe fest (Staempfli et al., 2016). Jedoch verwendeten die Autorinnen und Autoren ebenfalls indirekte Methoden zur Abschätzung der Vorlast. Die Ursache für die fehlende Zunahme der systolischen Funktion in der Fontangruppe in Ruhe in Hypoxie ist daher nicht abschließend geklärt, möglich bleiben eine inadäquate Vorlast im Rahmen der Hypoxie oder eine intrinsische kardiale Dysfunktion. Hierfür sind weitere Studien unter simulierten Höhenbedingungen beispielsweise mit Magnetresonanztomographie erforderlich.

Die echokardiographische Untersuchung von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation ist insgesamt herausfordernd, da einige etablierte Parameter für die Analyse der univentrikulären Zirkulation ungeeignet sind (Avitabile et al., 2014; Rhodes et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb das Geschwindigkeit-Zeit-Integral über der Aorta oder Neoaorta stellvertretend für das Schlagvolumen (Tan et al., 2017) und das Produkt aus Geschwindigkeit-Zeit-Integral und Herzfrequenz für das Herzzeitvolumen verwendet (Goldberg et al., 2012).

Während körperlicher Belastung steigern gesunde Personen das Herzzeitvolumen durch eine Zunahme des Schlagvolumens und der Herzfrequenz gleichermaßen. Das Schlagvolumen wiederum wird unter anderem durch eine gesteigerte Kontraktilität und unbegrenzte Vorlast bestimmt. Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation weisen jedoch unter körperlicher Belastung in Normoxie meist eine Verringerung des Schlagvolumens auf. Ursächlich hierfür könnte eine Reduktion der systolischen Kontraktilität und eine reduzierte Füllung des Ventrikels sein. Folglich wird der Anstieg des Herzzeitvolumens unter körperlicher Belastung häufig nicht durch die Zunahme des Schlagvolumens und der Herzfrequenz gleichermaßen erreicht, sondern vorwiegend durch die bloße Steigerung der Herzfrequenz. Mitunter können Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation das maximale Herzzeitvolumen daher schon frühzeitig erreichen (Claessen et al., 2019). Diese Überlegungen können den beobachteten Rückgang des Parameters HZV, errechnet als $VTI \times HF$, nach maximaler Belastung in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie in der Fontangruppe begründen. Entsprechend erreichte die Fontangruppe deutlich niedrigere Spitzenbelastungswerte als die Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe ist wie erwartet ein Anstieg des Parameters HZV verzeichnet worden. Die Verringerung des Herzzeitvolumens in der Fontangruppe nach maximaler Belastung war jedoch nur geringfügig und nicht statistisch signifikant. In Zusammenschau aller systolischen Parameter konnte eine signifikante Reduktion der Systemventrikelfunktion nach Belastung nicht nachgewiesen werden. Weiterhin tolerierte die Fontangruppe die erreichte Belastung, sodass die klinische Implikation dieser Ergebnisse strittig bleibt.

Indes wurde eine Zunahme des Geschwindigkeit-Zeit-Integrals als Parameter für das Schlagvolumen in der Fontangruppe nach Dauerbelastung in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie festgestellt. Zusammen mit einer Steigerung der Herzfrequenz resultierte dies

in einem Anstieg des Parameters HZV. Die Untersuchungen in Dauerbelastung spiegeln realistische körperliche Aktivitäten in großer Höhe wie Ski fahren oder Wandern wider. Auch wenn im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere Belastungswerte erreicht wurden, scheint die Fontangruppe diese Form der körperlichen Aktivität besser zu tolerieren als maximale Belastungen. Dies bestätigt die vorherige Überlegung des Unvermögens, das benötigte Herzzeitvolumen während höherer Belastung zu steigern. Daher sind weitere Studien, die auch die Dauerbelastung untersuchen, erforderlich.

Für die Evaluation der Funktion des Systemventrikels ist auch die Betrachtung der diastolischen Funktion notwendig. Unter akuten hypoxischen Bedingungen wird eine diastolische Dysfunktion meist durch die Steigerung der atrialen Kontraktion verhindert (Allemann et al., 2004). Die erwartete Zunahme der aktiven ventrikulären Füllung in der Diastole, gemessen durch die A-Welle, konnte anders als in der Kontrollgruppe in der Fontangruppe in Ruhe und nach maximaler Belastung in Hypoxie im Vergleich zu Normoxie nicht nachgewiesen werden. Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation weisen häufig diastolische Funktionsstörungen auf, jedoch ist die Untersuchung durch fehlende etablierte und standardisierte echokardiographische Parameter erschwert (Budts et al., 2020; Gewillig und Mertens, 2016).

Als Limitationen der vorliegenden Arbeit müssen die relativ kleine Fallzahl sowie der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation und NYHA-Klasse \geq III angeführt werden. Die Ergebnisse sind daher nicht auf Personen mit schwerwiegender Symptomatik oder ausgeprägter ventrikulärer Funktionsstörung übertragbar. Weiterhin wurden die echokardiographischen Datensätze nicht während, sondern umgehend nach Beendigung der Belastungstestung erhoben. Jedoch fand in beiden Gruppen dasselbe Protokoll Anwendung, sodass die Ergebnisse zwischen den Gruppen vergleichbar sind. Das Protokoll sah eine Höhensimulation mit normobarer Hypoxie vor. Zwar sollen normobare und hypobare Hypoxie ähnliche Reaktionen hervorrufen (Woods et al., 2017), allerdings sollte bedacht werden, dass unter realen Höhenbedingungen eine hypobare Hypoxie herrscht (Parati et al., 2018). Die maximale Aufenthaltsdauer in der Höhenkammer betrug 120 Minuten für alle Teilnehmenden. Aufgrund der kurzen Dauer sind die Erkenntnisse möglicherweise nicht auf jegliche Alltagssituationen anzuwenden.

1.5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Veränderungen der Funktion des Systemventrikels von Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation in normobarer Hypoxie im Vergleich zu Normoxie in Ruhe und nach körperlicher Belastung zu evaluieren. Bislang wurde der Aufenthalt in großer Höhe angesichts des fehlenden subpulmonalen Ventrikels und der daraus resultierenden Notwendigkeit eines niedrigen pulmonalen Gefäßwiderstandes als zu risikoreich für Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation postuliert. Aktuelle Studien zeigten jedoch auf, dass Teilnehmende mit univentrikulärem Kreislauf Aufenthalte und körperliche Aktivität in großer Höhe tolerierten (Staempfli et al., 2016; Takken et al., 2019). Die ventrikuläre Funktion ist bisher nicht untersucht worden.

Daher wurden in der vorliegenden Studie echokardiographische Datensätze von 21 Teilnehmenden mit Fontan-Zirkulation (Fontangruppe) und 21 gesunden Teilnehmenden (Kontrollgruppe) generiert. Diese wurden in Ruhe, nach maximaler Belastung und nach Dauerbelastung jeweils in Normoxie unter Raumluft und in simulierter Höhe von 2.500 m über dem Meeresspiegel in normobarer Hypoxie aufgenommen.

Die Ergebnisse zeigten, dass ein kurzzeitiger Aufenthalt und körperliche Aktivität in simulierter Höhe von der Fontangruppe toleriert wurde. Nach Dauerbelastung wies die Fontangruppe jedoch bessere Ergebnisse auf als nach maximaler Belastung. Ein konsistenter Rückgang der echokardiographischen Parameter wurde in der Fontangruppe nicht festgestellt. Im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe und zu Normoxie stiegen Parameter der myokardialen Kontraktilität, die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen in der Fontangruppe in Hypoxie allerdings nicht wie erwartet an. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich multifaktoriell und kann eine intrinsische kardiale Dysfunktion, eine inadäquate Vorlast sowie die fehlende Zunahme der atrialen Kontraktion beinhalten. Insgesamt zeigten die in dieser Studie inkludierten Patientinnen und Patienten mit Fontan-Zirkulation und NYHA-Klasse I oder II nur geringfügige Veränderungen der echokardiographischen Parameter und bei bekannt reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit eine klinische Toleranz der simulierten Höhenbedingungen. Es sind weitere Studien erforderlich, die eine Belastungsechokardiographie und/oder invasive Messtechniken sowie längerfristige Höhengaufenthalte umfassen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Allemann Y, Rotter M, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Scherrer U, Seiler C. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H856–H862

Alvarez DX, Bagshaw M, Campbell MR, Davis JR, Hastings JD, Jennings RT, Johnson EG, Johnston RV, Jones DR, Kikuchi R, Kohn GM, Kruyer WB, McCrary BF, Orford RR, Profenna L, Rayman RB, Thibeault C, Younge BR. Medical Guidelines for Airline Travel. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74: A1–A19

Avitabile CM, Whitehead K, Fogel M, Mercer-Rosa L. Tricuspid annular plane systolic excursion does not correlate with right ventricular ejection fraction in patients with hypoplastic left heart syndrome after Fontan palliation. *Pediatr Cardiol* 2014; 35: 1253–1258

Bärtsch P, Gibbs JSR. Effect of Altitude on the Heart and the Lungs. *Circulation* 2007; 116: 2191–2202

Budts W, Ravekes WJ, Danford DA, Kutty S. Diastolic Heart Failure in Patients With the Fontan Circulation: A Review. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 590–597

Claessen G, La Gerche A, van de Bruaene A, Claeys M, Willems R, Dymarkowski S, Bogaert J, Claus P, Budts W, Heidbuchel H, Gewillig M. Heart Rate Reserve in Fontan Patients: Chronotropic Incompetence or Hemodynamic Limitation? *J Am Heart Assoc* 2019; 8: 1–10

Clift P, Celermajer D. Managing adult Fontan patients: where do we stand? *Eur Respir Rev* 2016; 25: 438–450

Davis EK, Ginde S, Stelter J, Frommelt P, Hill GD. Echocardiographic assessment of single-ventricle diastolic function and its correlation to short-term outcomes after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2019; 14: 720–725

de Vecchis R, Baldi C. Inferior Vena Cava and Hemodynamic Congestion. *Res Cardiovasc Med* 2015; 4: 1–8

Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240–248

Garcia JA, McMinn SB, Zuckerman JH, Fixler DE, Levine BD. The role of the right ventricle during hypobaric hypoxic exercise: insights from patients after the Fontan operation. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 269–276

Gewillig M, Mertens L. Echocardiographic Assessment of Functionally Single Ventricles after the Fontan Operation. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, Hrsg. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2016: 541–557

Goldberg DJ, French B, Szwaast AL, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, Wernovsky G, Paridon SM, Rychik J. Impact of sildenafil on echocardiographic indices of myocardial performance after the Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 689–696

Hedlund E, Lundell B. Fontan circulation has improved life expectancy for infants born with complex heart disease over the last 50 years but has also resulted in significant morbidity. *Acta Paediatr* 2022; 111: 11–16

Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890–1900

Koestenberger M. Transthoracic echocardiography in children and young adults with congenital heart disease. *ISRN Pediatr* 2012; 2012: 1–15

Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, Fandl A, Rehak T, Gamillscheg A. Left ventricular long-axis function: reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *Am Heart J* 2012; 164: 125–131

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1–39

Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010; 222: 321–326

Lindqvist P, Waldenström A, Wikström G, Kazzam E. Right ventricular myocardial isovolumic relaxation time and pulmonary pressure. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26: 1–8

Michel M, Logoteta J, Entenmann A, Hansen JH, Voges I, Kramer H-H, Petko C. Decline of Systolic and Diastolic 2D Strain Rate During Follow-Up of HLHS Patients After Fontan Palliation. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 1250–1257

Moodie DS, Ritter DG, Tajik AJ, O'Fallon W. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1124–1128

Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314

Navaratnam M, Punn R, Ramamoorthy C, Tacy TA. LVOT-VTI is a Useful Indicator of Low Ventricular Function in Young Patients. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1148–1154

Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, Festi L, Giardini G, Lironcurti A, Luks AM, Maggiorini M, Modesti PA, Swenson ER, Williams B, Bärtsch P, Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian

Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J* 2018; 39: 1546–1554

Quante H, Müller N, Härtel JA, Jung T, Manunzio U, Breuer J, Herberg U. Systemic ventricular function in Fontan patients at rest and after exercise at altitude. *Front Pediatr* 2023; 10: 1–11

Rhodes J, Margossian R, Sleeper LA, Barker P, Bradley TJ, Lu M, Fogel M, Harris MA, Lai WW, Powell AJ, Puchalski MD, Shirali G, Colan SD. Non-geometric echocardiographic indices of ventricular function in patients with a Fontan circulation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1213–1219

Staempfli R, Schmid J-P, Schenker S, Eser P, Trachsel LD, Deluigi C, Wustmann K, Thomet C, Greutmann M, Tobler D, Stambach D, Wilhelm M, Schwerzmann M. Cardio-pulmonary adaptation to short-term high altitude exposure in adult Fontan patients. *Heart* 2016; 102: 1296–1301

Takken T, Evertse A, de Waard F, Spoorenburg M, Kuijpers M, Schroer C, Hulzebos EH. Exercise responses in children and adults with a Fontan circulation at simulated altitude. *Congenit Heart Dis* 2019; 14: 1005–1012

Tan C, Rubenson D, Srivastava A, Mohan R, Smith MR, Billick K, Bardarian S, Thomas Heywood J. Left ventricular outflow tract velocity time integral outperforms ejection fraction and Doppler-derived cardiac output for predicting outcomes in a select advanced heart failure cohort. *Cardiovasc Ultrasound* 2017; 15: 1–8

Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function -a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366

Tomkiewicz-Pajak L, Podolec P, Drabik L, Pajak J, Kolcz J, Plazak W. Single ventricle function and exercise tolerance in adult patients after Fontan operation. *Acta Cardiol* 2014; 69: 155–160

Veldtman GR, Opotowsky AR, Wittekind SG, Rychik J, Penny DJ, Fogel M, Marino BS, Gewillig M. Cardiovascular adaptation to the Fontan circulation. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 699–710

Woods DR, O'Hara JP, Boos CJ, Hodgkinson PD, Tsakirides C, Hill NE, Jose D, Hawkins A, Phillipson K, Hazlerigg A, Arjomandkhah N, Gallagher L, Holdsworth D, Cooke M, Green NDC, Mellor A. Markers of physiological stress during exercise under conditions of normoxia, normobaric hypoxia, hypobaric hypoxia, and genuine high altitude. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 893–900

Yamazaki S, Akazawa Y, Obinata H, Motoki N, Takei K, Yasukochi S, Takigiku K. Ventricular myocardial response to exercise in patients with Fontan circulation. *J Echocardiogr* 2021; 19: 212–221

2. Veröffentlichung

Die folgende Publikation dient als Grundlage der vorliegenden Dissertationsschrift:

Quante H, Müller N, Härtel JA, Jung T, Manunzio U, Breuer J, Herberg U. Systemic ventricular function in Fontan patients at rest and after exercise at altitude. *Front Pediatr* 2023; 10: 1–11.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1084468>



OPEN ACCESS

EDITED BY

Ornella Milanesi,
University of Padua, Italy

REVIEWED BY

Jenny Zablah,
University of Colorado Hospital, United States
Inga Voges,
University Medical Center Schleswig-Holstein,
Germany

*CORRESPONDENCE

Ulrike Herberg
✉ uherberg@ukaachen.de

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Pediatric
Cardiology, a section of the journal Frontiers in
Pediatrics

RECEIVED 30 October 2022

ACCEPTED 13 December 2022

PUBLISHED 06 January 2023

CITATION

Quante H, Müller N, Härtel JA, Jung T,
Manunzio U, Breuer J and Herberg U (2023)
Systemic ventricular function in Fontan patients
at rest and after exercise at altitude.
Front. Pediatr. 10:1084468.
doi: 10.3389/fped.2022.1084468

COPYRIGHT

© 2023 Quante, Müller, Härtel, Jung, Manunzio,
Breuer and Herberg. This is an open-access
article distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).
The use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Systemic ventricular function in Fontan patients at rest and after exercise at altitude

Hannah Quante, Nicole Müller, Julian Alexander Härtel,
Thomas Jung, Ursula Manunzio, Johannes Breuer
and Ulrike Herberg*

Department of Pediatric Cardiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

Objective: Physical activity at high altitude is expected to pose risks for patients with Fontan circulation and to impair systemic ventricular function. This study aims to determine the effect of high-altitude hypoxia on ventricular function in Fontan patients at rest and after exercise. We hypothesize that systemic ventricular function deteriorates under hypoxic conditions in Fontan patients.

Methods: In this prospective study, 21 Fontan patients (NYHA class I-II) and 21 age-, gender- and body mass index-matched healthy controls were enrolled (median age 17.9 and 16.9 years). Transthoracic echocardiography was performed at rest, after peak (PE) and after continuous exercise (CE) in normoxia and hypoxia at simulated altitude (2,500 m above sea level). The effect of hypoxia on echocardiographic parameters was quantified by linear mixed-effects models and the difference between normoxia and hypoxia (Δ = hypoxia-normoxia).

Results: At rest, cardiac output (CO) estimated by outflow tract velocity time integral \times heart rate and annular plane systolic excursion (APSE) were lower in hypoxia compared to normoxia in Fontan patients (CO: Δ = -12.0%, n.s.; APSE: Δ = -9.6%, $p < 0.001$), an increase was observed in controls (CO: Δ = 8.5%, n.s.; APSE: Δ = 2.5%, n.s.). Other parameters of systolic and diastolic function did not show relevant changes. After exercise under hypoxic conditions, Fontan patients did not show relevant deterioration of systolic function compared to normoxia. Late, active diastolic filling reflected by A-wave velocity remained unchanged in Fontan patients, but increased in controls. Under hypoxic conditions, CO and workload were higher after CE than PE in Fontan patients (CO: PE Δ = 1,530 vs. CE 1630), whereas controls showed higher work load and CO estimates after PE than CE as expected (CO: PE Δ = 2,302 vs. CE 2149).

Conclusion: Fontan patients clinically tolerated short-term altitude exposure up to two hours and exercise and showed no consistent deterioration of systolic systemic ventricular function, but parameters of myocardial contractility, heart rate and cardiac output did not increase as observed in controls. This is likely to be multifactorial and may include intrinsic cardiac dysfunction as well as preload inadequacy and the lack of augmented atrial contraction. CE may be better tolerated than PE.

KEYWORDS

Fontan, high altitude, echocardiography, exercise, ventricular function

Abbreviations

A4CV, apical four-chamber view; APSE, annular plane systolic excursion; Asl, above sea level; BMI, body mass index; CE, continuous exercise; CO, cardiac output; ET, ejection time; FAC, fractional area change; GLS, global longitudinal strain; HR, heart rate; IVC CI, inferior vena cava collapsibility index; IVCT, isovolumic contraction time; IVRT, isovolumic relaxation time; LMM, linear mixed-effects model; MPI, myocardial performance index; NYHA, new york heart association; PE, peak exercise; PW, pulsed wave doppler; TDI, tissue doppler imaging; VTI, velocity time integral; W, watt.

1. Introduction

The Fontan operation has been performed for decades as a palliative procedure in children born with a functionally univentricular circulation (1). A growing number of Fontan patients survive into adulthood (1) and wish to participate in 'normal' life. This includes excursions and physical activity at high altitude as well as air travel.

Due to the lack of a contractile subpulmonary ventricle, the Fontan circulation is dependent on low pulmonary vascular resistance to preserve ventricular preload (1), and adequate ventricular function of the systemic ventricle (2). At heights of 2,500 m above sea level (asl), the partial pressure of inspired oxygen drops, corresponding to a decline in fraction of inspired oxygen from ~21% to ~15% (3). This hypoxia may induce pulmonary vasoconstriction (4). Consequently, pulmonary vascular resistance may rise, which can lead to a significant decline in cardiac output in Fontan patients (1, 5). This is why high-altitude exposure is expected to pose a risk to patients with Fontan circulation. Moreover, during exercise, cardiac output needs to be augmented (6) putting even higher stresses on the Fontan circulation.

Previous studies reported that short-term exposure and exercise at high altitude was tolerated by Fontan patients (7, 8). These studies investigated the impact of short-term altitude exposure and exercise on hemodynamic and pulmonary responses in Fontan patients.

This study aims to determine to what extent systemic ventricular function changes at rest and after various forms of exercise at simulated altitude in Fontan patients compared to healthy controls. We hypothesize that systemic ventricular function in Fontan patients deteriorates under hypoxic conditions compared to normoxia and compared to healthy controls.

2. Materials and methods

2.1. Study population

We conducted a prospective, single-center, observational study. Patients with Fontan circulation in good current health status (New York Heart Association (NYHA) class I or II) were recruited. Exclusion criteria were failing Fontan, inability to perform bicycle ergometry, pregnancy, and age below 14 years. Additionally, age-, gender- and body mass index (BMI)-matched healthy controls were enrolled, but those with cardiovascular disorders, athlete status or smoking history were excluded.

2.2. Study design and protocol

All participants underwent physical examination including weight, height, blood pressure, oxygen saturation and resting

heart rate. Medical records were reviewed for ventricular anatomy and surgical history. Transthoracic echocardiographic imaging was performed at rest, after peak exercise (PE) and after continuous exercise (CE) under conditions of normoxia at ambient air breathing, and hypoxia at simulated altitude in all participants (Figure 1). Imaging was conducted in supine position after exercise as preliminary echocardiographic examinations during ergometry did not yield evaluable results in Fontan patients. Measurements in normoxia and hypoxia were obtained within a mean time period of 14 days.

To simulate an altitude of 2,500 m asl, a normobaric altitude chamber (Höhenbalance, Going, Austria) was used. Ambient oxygen was reduced to 15.2% and nitrogen increased to 84.8% at constant air pressure (~1,013 hPa).

Exercise testing was conducted using a sitting bicycle ergometer (ERG911 Plus, Ergosana GmbH Schiller, Bitz, Germany). Different ramp protocols were applied in the Fontan and control group to achieve similar subjective loading in a comparable time period (Figure 1) (9). Peak exercise was stopped when subjective exhaustion (BORG-scale >16) was reached or a pedal frequency of 60 revolutions per minute could not be sustained. Continuous exercise, performed for 60 min, was conducted below the anaerobic threshold.

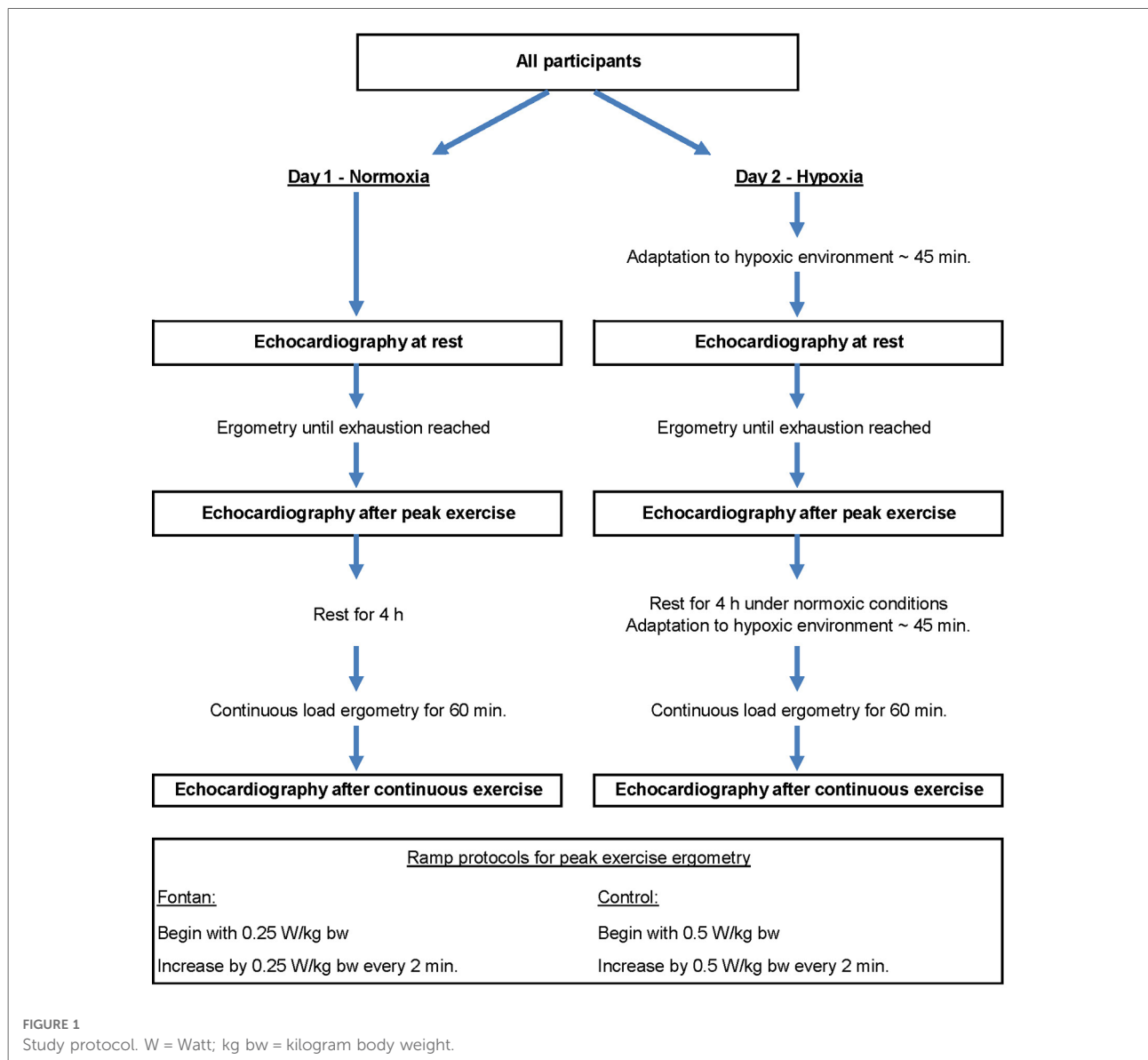
The institutional ethical review board approved the study (application number 335/14) and written informed consent was obtained from all participants and/or their guardian. The study protocol conformed to the principles of the Declaration of Helsinki.

2.3. Echocardiographic image acquisition and analysis

All transthoracic echocardiographic studies were performed by experienced senior pediatric cardiologists following a standardized protocol. Images were conducted using a Philips iE33 ultrasound machine with X5-1 transducer (Philips Healthcare, Andover, MA, United States), which was appropriate for the age and weight of all participants.

Analysis was performed off-line using TomTec version 4.7 (TomTec, Unterschleissheim, Germany). Images with inadequate quality were excluded. All measurements were conducted in at least two different cardiac cycles and the results were averaged. In both groups, only the systemic ventricle was used for analysis. In healthy controls, the left ventricle was assessed, whereas the dominant ventricle was measured in the Fontan group.

Analyzing ventricular function by echocardiography is challenging in Fontan patients due to the complex geometry and morphology of the ventricles, therefore echocardiographic parameters suitable for the assessment of both uni- and biventricular circulations were selected and are displayed in **Supplementary Table S1**.



Ventricular area measurements were obtained from the apical four-chamber view (A4CV) by the Area-Length method (10). Length change was calculated as $(\text{end-diastolic length} - \text{end-systolic length}) / \text{end-diastolic length} \times 100\%$ and fractional area change (FAC) as $(\text{end-diastolic area} - \text{end-systolic area}) / \text{end-diastolic area} \times 100\%$ (10). The velocity time integral (VTI) was measured by pulsed wave Doppler (PW) over the aortic or neo-aortic valve (11). An electrocardiogram connected to the ultrasound machine recorded heart rate (HR) during imaging. The product of VTI and HR at the time of VTI measurement was regarded as a surrogate of cardiac output (CO) (12). Annular plane systolic excursion (APSE) was obtained by M-mode at the lateral tricuspid or mitral annulus as appropriate (13, 14). E- and A-waves were measured by PW at the dominant atrioventricular valve (15). If E- and A-wave fusion occurred, only the E-wave was assessed (16).

Tissue Doppler imaging (TDI) (e' , a' , s') was performed at the free wall of the systemic ventricle (17) corresponding to the lateral wall in healthy controls. In double inlet left ventricles, the lateral wall was chosen. Values of E-wave were divided by e' to compute E/e' ratio. Time intervals measured by TDI include isovolumic contraction time (IVCT), isovolumic relaxation time (IVRT) and ejection time (ET). Myocardial performance index (MPI) was calculated as $(\text{IVCT} + \text{IVRT}) / \text{ET}$ (18). Further, IVRT was divided by RR interval to correct for heart rate (19). Inferior vena cava collapsibility index (IVC CI) was calculated as $(\text{maximal diameter} - \text{minimal diameter}) / \text{maximal diameter}$ (20). The mentioned diameters were obtained by M-Mode (20). Global longitudinal strain (GLS) was measured by two-dimensional speckle tracking from the A4CV using 2D cardiac performance analysis (TomTec version 4.7, Unterschleissheim, Germany). The endocardial

border of the systemic ventricle was semi-automatically traced and manually corrected if necessary.

We focused on the following parameters: APSE, s' , GLS, HR, VTI, CO, E-wave velocity, A-wave velocity, E/e'.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS version 25.0 for Windows (IBM SPSS Statistics, United States). Data are expressed as mean \pm standard deviation, median (interquartile range) or counts (percentages) as appropriate. Testing for normality was performed using Q-Q plots. For baseline characteristic comparisons between groups, paired t-tests or Wilcoxon-tests were used as appropriate. In each group, we analyzed the effects of oxygen level and exercise level by linear mixed-effects models (LMM) for all echocardiographic parameters. To evaluate whether the effect of exercise level differs between the two oxygen levels, the interaction term of exercise level and oxygen level was included in all regression models. We accounted for repeated measurements within the study participants by subject-specific intercepts (as random effects). We corrected for multiple testing by Bonferroni correction. A p -value of 0.002 was considered statistically significant. To quantify the effect of high-altitude hypoxia on each parameter, mean predicted difference between normoxia and hypoxia was calculated for all exercise levels in each group (Δ = hypoxia–normoxia) (Δ_r = at rest, Δ_p = after peak exercise, Δ_c = after continuous exercise). Furthermore, the relative difference was calculated as $\Delta(\%) = ((\text{hypoxia} - \text{normoxia}) / \text{normoxia}) \times 100\%$.

Intra- and interobserver variability

Ten echocardiographic studies of each group were randomly selected for analysis. For intraobserver variability assessment, single measurements were repeated by the same investigator after 6 weeks. Measurements were repeated by a second observer blinded to the previous results to determine interobserver variability. Intra- and interobserver variability was expressed by intra-class correlation.

3. Results

3.1. Study population

21 Fontan patients and 21 healthy controls were enrolled. The participants' characteristics are shown in **Table 1**. All participants were able to perform continuous and peak exercise testing until exhaustion both at sea level and at simulated high altitude with no additional symptoms declared. There were two subjects who did not participate in either normoxic or hypoxic examinations due to time constraints. Oxygen saturation under normoxic conditions was reduced in the Fontan group compared to controls (95.0% (93.0–96.8) vs.

99.0% (98.5–100.0), $p < 0.001$). 2 Fontan patients with fenestration were included in this study showing oxygen saturations of 90% and 85% at rest in normoxia and 88% and 77% at rest in hypoxia. These values were within the range of oxygen saturation in the rest of the Fontan group without fenestration. Fontan patients achieved a mean peak load of 112.7 ± 31.9 Watts (W) in normoxia compared to 209.0 ± 52.3 W in healthy controls. In hypoxia, mean peak loadings of 104.2 ± 29.8 W (Fontan) and 194.9 ± 45.7 W (controls) were achieved. On continuous exercise in normoxia, mean loadings of 42.5 ± 10.4 W were measured in Fontan patients compared to 79.9 ± 22.4 W in healthy controls. Under hypoxic conditions, mean loadings of 40.6 ± 12.8 W (Fontan) and 62.7 ± 18.7 W (controls) were achieved.

3.2. Echocardiographic measurements

Results of echocardiographic parameters of the Fontan and control group are displayed in **Supplementary Table S2**. As expected, most of the systolic and diastolic parameters were reduced in Fontan patients compared to controls: FAC, VTI, CO, APSE, s' , GLS, E, e', IVC CI.

The aim of our study was to determine the changes of cardiac performance in hypoxia at rest and after peak as well as continuous exercise compared to normoxia. Hence, we focused on the statistical comparison of the effects of exercise level and oxygen level on echocardiographic parameters within the Fontan and the control group. Results of selected LMM analyses are summarized in **Table 2**.

3.2.1. Effect of high-altitude hypoxia on systemic ventricular function at rest

Except for s' , echocardiographic parameters of systolic function decreased at rest in hypoxia compared to normoxia in the Fontan group. The observed changes of s' (**Supplementary Figure S1**), FAC, CO and GLS (**Supplementary Figure S2**) were mild and without clinical relevance. However, a statistically significant negative effect of hypoxia was found on APSE ($\Delta_r = -9.6\%$, $p < 0.001$) (**Figure 2**). In contrast to the Fontan group, parameters of systolic function moderately increased in the control group (APSE, s' , VTI, CO) although this was not statistically significant. Parameters of diastolic function did not considerably change between normoxia and hypoxia in both groups.

3.2.2. Effect of high-altitude hypoxia on systemic ventricular function after peak and continuous exercise

In the control group, a moderate rise of systolic function was observed after peak exercise in hypoxia compared to normoxia (s' , VTI (**Figure 3**), CO). In the Fontan group,

TABLE 1 Demographic data.

	Fontan (<i>n</i> = 21)	Control (<i>n</i> = 21)	<i>p</i> -value Fontan vs. Control
Age at study (years)	17.9 (16.1-23.9)	16.9 (15.9-25.2)	0.263
Female	9 (42.9%)	9 (42.9%)	
Height (cm)	166.3 ± 9.1	172.0 ± 10.0	0.001
Weight (kg)	63.9 ± 14.3	67.2 ± 14.0	0.114
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.8	22.5 ± 3.2	0.356
Body surface area (Haycock)	1.72 ± 0.23	1.79 ± 0.23	0.035
Resting heart rate (bpm)	63.7 ± 12.3	64.4 ± 9.1	0.831
Saturation in normoxia (%)	95.0 (93.0-96.8)	99.0 (98.5-100.0)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	63.5 ± 10.3	65.4 ± 7.1	0.501
Systolic blood pressure (mmHg)	114.2 ± 9.5	116.8 ± 7.8	0.356
Mean arterial pressure (mmHg)	80.4 ± 9.5	82.5 ± 6.2	0.424
Pacemaker	3 (14.3%)		
<i>Systemic ventricle</i>			
LV	8 (38.1%)	21 (100%)	
RV	13 (61.9%)		
Rudimentary ventricle	4		
Open fenestration	2		
<i>Cardiac defects</i>			
Hypoplastic left heart syndrome	6 (28.6%)		
Hypoplastic left heart complex	1 (4.8%)		
Hypoplastic left ventricle with TGA	6 (28.6%)		
Tricuspid atresia	3 (14.3%)		
Double inlet left ventricle	5 (23.8%)		
<i>Type of Fontan connection</i>			
TCPC lateral tunnel	16 (76.2%)		
TCPC extracardiac conduit	5 (23.8%)		
<i>ECG rhythms at rest in normoxia</i>			
Sinus rhythm	14 (66.7%)		
Pacemaker rhythm	3 (14.3%)		
Atrioventricular junctional rhythm	2 (9.5%)		
Atrial rhythm	1 (4.8%)		
<i>Medication</i>			
Cardioselective β -blocker	6 (28.6%)		
ACE inhibitors	10 (47.6%)		
Age at Fontan operation (years)	2.9 (2.1-4.4)		

Data are expressed as mean ± SD, median (IQR) or numbers (percentages).

The group 'hypoplastic left ventricle with TGA' summarizes the following cardiac defects: 1 × Double outlet right ventricle and pulmonary atresia, 1 × heterotaxia-syndrome, 3 × pulmonary atresia. The systemic ventricle is the RV but with TGA. A Norwood operation was not needed.

BMI, body mass index; bpm, beats per minute; LV, left ventricle; RV, right ventricle; TGA, transposition of the great arteries; TCPC, total cavo-pulmonary connection; ACE, angiotensin-converting enzyme.

TABLE 2 Effects of exercise level and oxygen level on selected echocardiographic parameters in Fontan patients and healthy controls.

		At rest			After peak exercise			After continuous exercise			<i>p</i> -value ^a	<i>p</i> -value ^b	<i>p</i> -value ^c
		Normoxia	Hypoxia	Δ_r (%)	Normoxia	Hypoxia	Δ_p (%)	Normoxia	Hypoxia	Δ_c (%)			
APSE (mm)	Fontan	12.80 ± 0.89	11.57 ± 0.88	−9.6%	13.21 ± 0.89	10.78 ± 0.88	−18.4%	13.70 ± 0.90	11.70 ± 0.89	−14.6%	<0.001*	0.157	0.805
	Control	16.67 ± 0.97	17.09 ± 0.96	2.5%	16.09 ± 0.97	15.07 ± 0.98	−6.3%	16.32 ± 0.96	17.63 ± 0.95	8.0%	0.765	0.006	0.116
<i>s'</i> (cm/s)	Fontan	6.67 ± 0.57	6.84 ± 0.55	2.5%	7.42 ± 0.57	7.69 ± 0.56	3.6%	8.02 ± 0.60	7.60 ± 0.57	−5.2%	0.645	0.011	0.831
	Control	10.38 ± 0.79	11.14 ± 0.79	7.3%	12.72 ± 0.79	13.2 ± 0.79	3.8%	11.98 ± 0.80	12.50 ± 0.79	4.3%	0.714	<0.001*	0.953
GLS (%)	Fontan	−22.81 ± 1.36	−20.49 ± 1.34	10.2%	−22.12 ± 1.36	−20.91 ± 1.34	5.5%	−20.71 ± 1.38	−20.77 ± 1.34	−0.3%	0.690	0.380	0.273
	Control	−22.61 ± 1.08	−22.17 ± 1.08	1.9%	−23.53 ± 1.07	−21.94 ± 1.11	6.8%	−22.91 ± 1.08	−23.03 ± 1.08	−0.5%	0.149	0.602	0.310
VTI (cm)	Fontan	21.85 ± 1.38	20.25 ± 1.43	−7.3%	21.15 ± 1.40	19.41 ± 1.39	−8.2%	18.83 ± 1.43	19.68 ± 1.40	4.5%	0.280	0.580	0.692
	Control	23.18 ± 1.35	24.20 ± 1.27	4.4%	21.26 ± 1.39	23.47 ± 1.26	10.4%	24.39 ± 1.27	25.17 ± 1.27	3.2%	0.095	0.018	0.685
CO (VTI×HR)	Fontan	1472 ± 113	1296 ± 118	−12.0%	1622 ± 115	1530 ± 114	−5.6%	1479 ± 118	1630 ± 115	10.2%	0.482	<0.001*	0.284
	Control	1590 ± 144	1725 ± 136	8.5%	2031 ± 149	2302 ± 135	13.4%	2016 ± 136	2149 ± 136	6.6%	0.023	<0.001*	0.636
Area systole (cm ²)	Fontan	19.53 ± 0.83	20.71 ± 0.84	6.0%	19.56 ± 0.83	20.08 ± 0.84	2.7%	19.20 ± 0.85	18.78 ± 0.84	−2.2%	0.108	0.067	0.036
	Control	19.80 ± 0.79	19.41 ± 0.8	−2.0%	18.18 ± 0.79	19.56 ± 0.8	7.6%	19.03 ± 0.79	18.49 ± 0.8	−2.8%	0.892	0.040	0.059
Area diastole (cm ²)	Fontan	33.07 ± 1.21	34.17 ± 1.22	3.3%	32.98 ± 1.21	33.59 ± 1.22	1.9%	33.02 ± 1.23	32.87 ± 1.22	−0.5%	0.507	0.786	0.307
	Control	33.51 ± 0.98	32.82 ± 0.99	−2.1%	31.75 ± 0.97	33.18 ± 0.99	4.5%	32.68 ± 0.97	32.28 ± 0.99	−1.2%	0.890	0.146	0.139
A-wave (m/s)	Fontan	0.48 ± 0.06	0.48 ± 0.06	0.0%	0.54 ± 0.06	0.53 ± 0.06	−1.9%	0.52 ± 0.06	0.60 ± 0.06	15.4%	0.426	0.049	0.393
	Control	0.45 ± 0.06	0.51 ± 0.06	13.3%	0.72 ± 0.06	0.82 ± 0.06	13.9%	0.63 ± 0.06	0.57 ± 0.06	−9.5%	0.248	<0.001*	0.047
E-wave (m/s)	Fontan	0.74 ± 0.05	0.76 ± 0.05	2.7%	0.83 ± 0.05	0.81 ± 0.05	−2.4%	0.80 ± 0.05	0.79 ± 0.05	−1.3%	0.630	0.004	0.721
	Control	0.94 ± 0.05	0.93 ± 0.05	−1.1%	0.90 ± 0.05	0.89 ± 0.05	−1.1%	0.90 ± 0.05	0.92 ± 0.05	2.2%	0.757	0.070	0.681
E/e'	Fontan	7.28 ± 0.78	7.54 ± 0.77	3.6%	7.35 ± 0.80	6.35 ± 0.78	−13.6%	7.04 ± 0.81	6.37 ± 0.81	−9.5%	0.732	0.356	0.498
	Control	5.45 ± 0.35	5.57 ± 0.35	2.2%	5.42 ± 0.35	5.31 ± 0.35	−2.0%	5.30 ± 0.35	5.53 ± 0.35	4.3%	0.293	0.490	0.784

Data are presented as mean predicted values ± standard error or percentage as appropriate.

Δ (%) = ((hypoxia−normoxia)/normoxia) × 100%.

^a*p*-value: main effect hypoxia.

^b*p*-value: main effect exercise level.

^c*p*-value: interaction effect (hypoxia*exercise level).

**p*-values <0.002 are considered statistically significant.

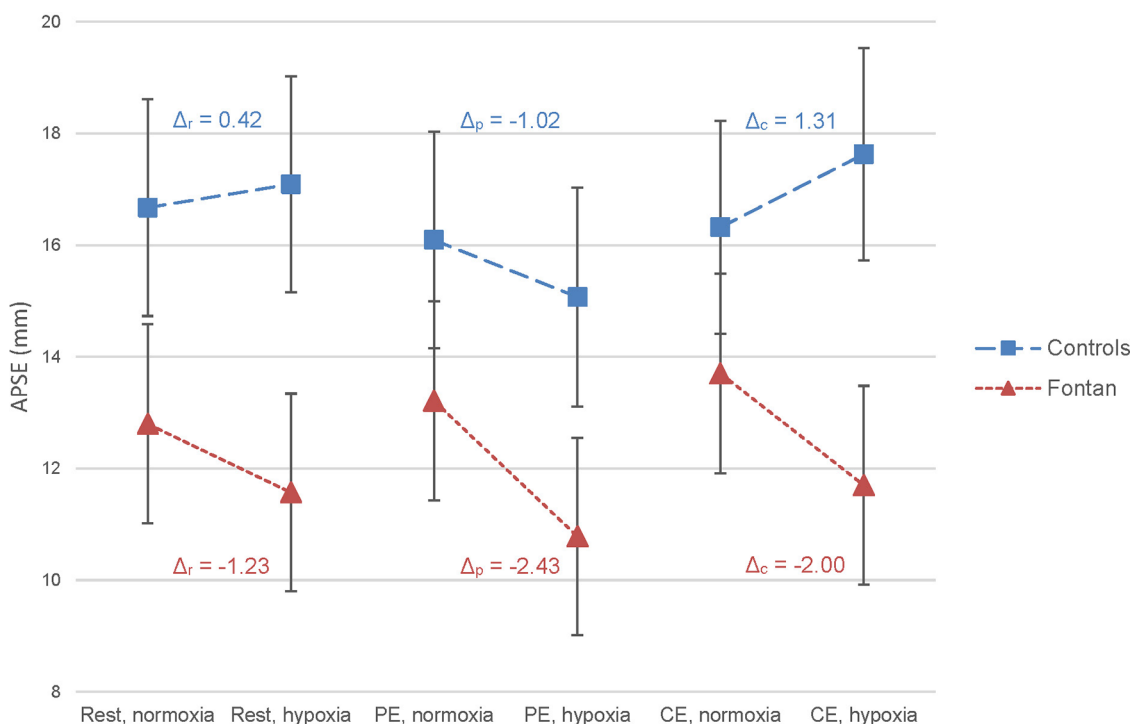


FIGURE 2 Effect of exercise and hypoxia on annular plane systolic excursion (APSE) in Fontan patients and controls analyzed by linear mixed-effects model (LMM). The figure displays the mean predicted values with 95% confidence interval in the Fontan group (red triangle) and in the control group (blue square) as calculated by LMM. On the x-axis, the studied conditions are presented. Within an exercise level and group, the changes in mean predicted value between normoxia and hypoxia were visually linked by dashed lines and numerically corroborated by the calculation of Δ (Δ = (mean predicted APSE in hypoxia – mean predicted APSE in normoxia) in mm). Δ_r = at rest, Δ_p = after peak exercise, Δ_c = after continuous exercise. In Fontan patients, hypoxia showed a significant effect on APSE ($p < 0.001$).

surrogate markers for systolic function did not show relevant deterioration after exercise under hypoxic conditions compared to normoxia. Remarkably, CO in Fontan patients was higher after CE than PE in hypoxia ($\Delta = 1,630$ vs. 1,530), whereas healthy controls showed higher CO estimates after PE as expected ($\Delta = 2,302$ vs. 2,149) (Figure 4). Parameters of diastolic function did not considerably change between normoxia and hypoxia after PE in both groups except for an increase in A-wave in the control group ($\Delta_p = 13.9\%$, $p = 0.248$), which was not statistically significant (Supplementary Figures S3–S5).

3.3. Feasibility and reproducibility

Due to imaging artefacts immediately after exercise, 80.5% of the parameters could be analyzed on average (ranging from 65.3% to 87.8%).

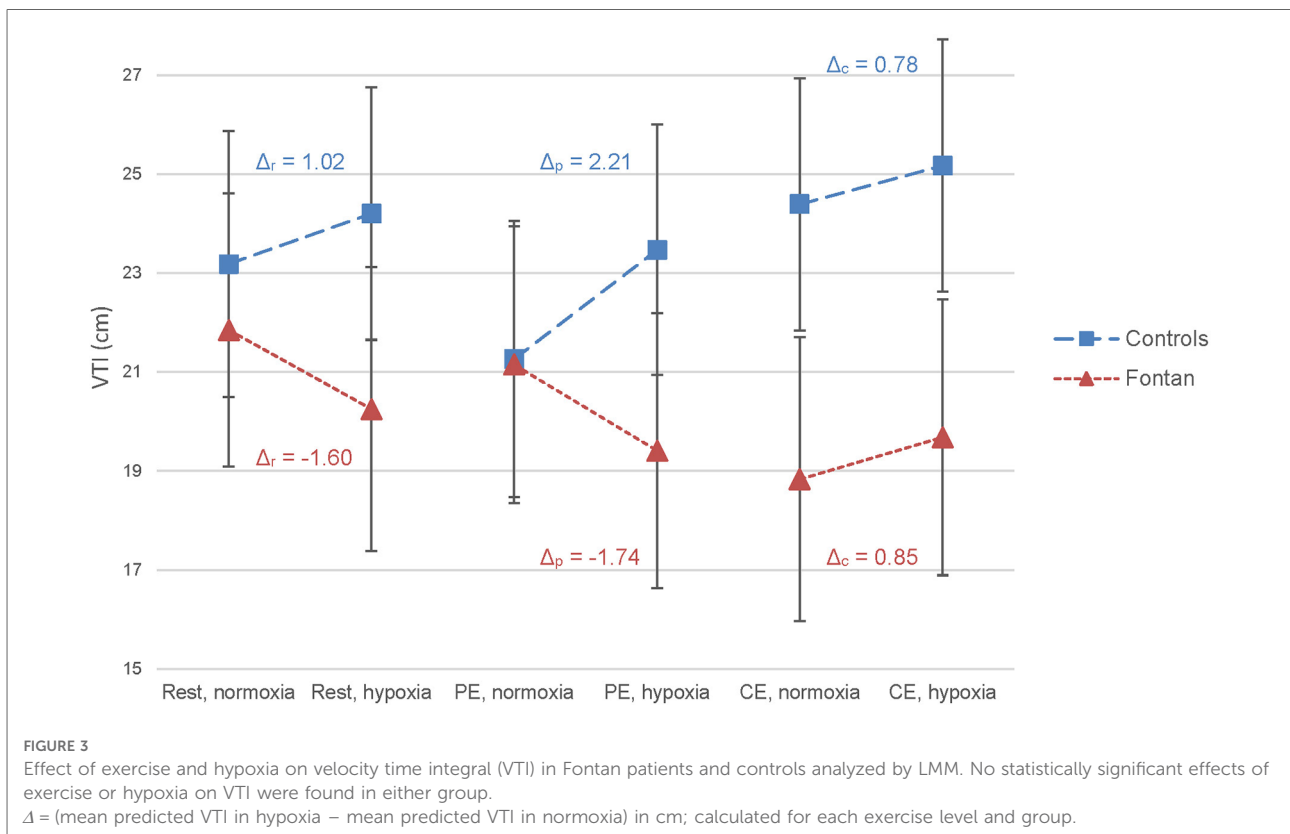
Results of intra- and interobserver variability analysis are displayed in Supplementary Table S3. Both intraobserver and interobserver variability were within reasonable range.

4. Discussion

Summary of the most important findings:

- Short-term exposure to high-altitude hypoxia and exercise was clinically tolerated by Fontan patients.
- No consistent decline in echocardiographic parameters was observed in the Fontan group at simulated altitude.
- Increased values of myocardial contractility, heart rate and cardiac output at rest and after peak exercise were not observed in Fontan patients as in healthy controls.

This study aimed to evaluate the effect of high-altitude hypoxia (2,500 m asl) on cardiac function in Fontan patients at rest and after peak as well as continuous exercise using echocardiography. Contrary to our hypothesis assuming that systemic ventricular function deteriorates under hypoxic conditions in Fontan patients, a consistent decline in echocardiographic parameters was not seen in hypoxia in this group. In fact, variable changes of functional parameters were observed. In comparison to the control group, parameters of myocardial contractility, heart rate and cardiac output did not increase as expected under hypoxic



conditions in Fontan patients. However, short-term exposure to these circumstances was clinically tolerated.

Several studies evaluating systemic ventricular function at rest and during exercise by echocardiography in normoxia exist in Fontan patients (21, 22). Yamazaki et al. (21), Tomkiewicz et al. (22) and our study showed that echocardiographic parameters were reduced in patients with single ventricle circulation compared to biventricular circulation.

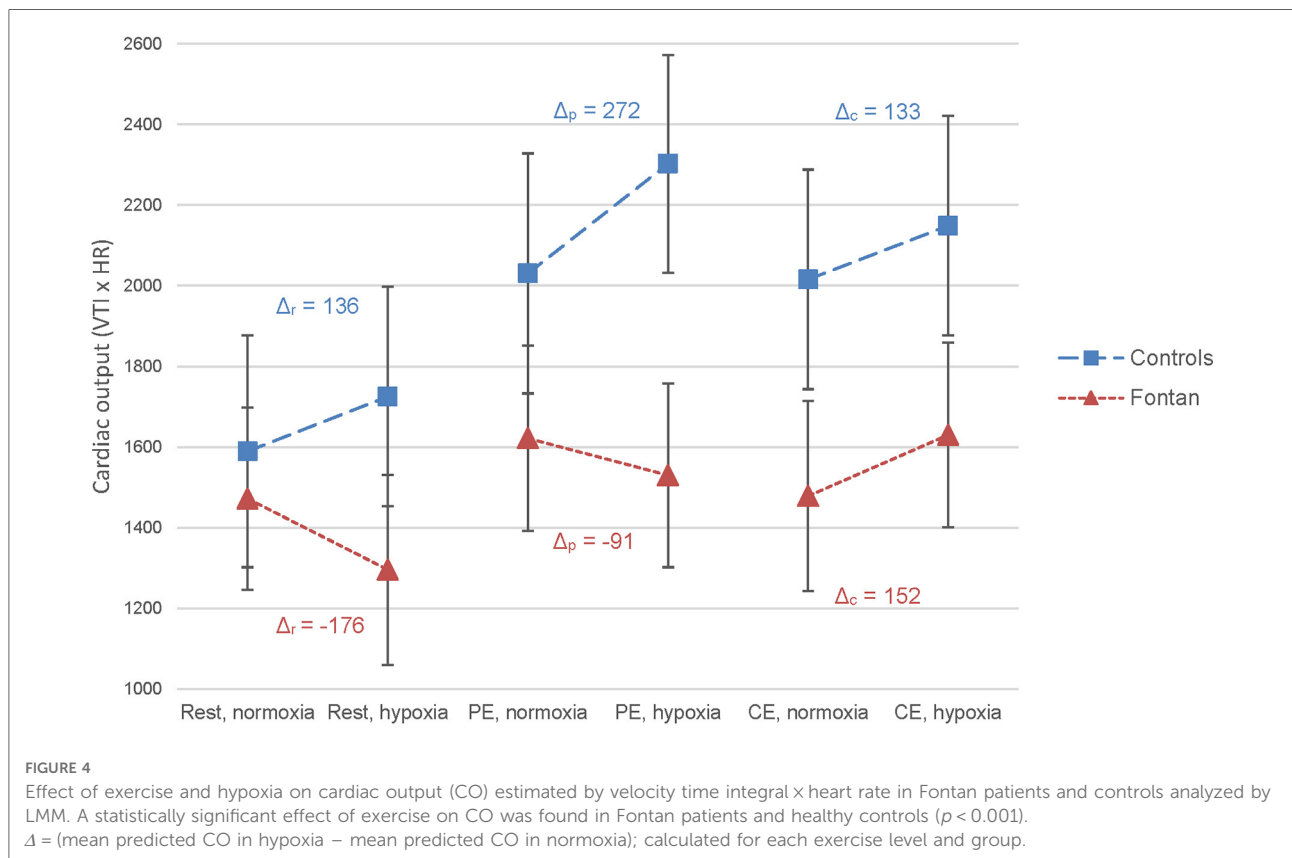
Hence, the functionally univentricular circulation has been hypothesized to have a poorer adaptation to the changing requirements of high-altitude hypoxia as well as exercise. This stems from the following physiological considerations: Partial pressure of inspired oxygen declines progressively with increasing altitude inducing pulmonary vasoconstriction (3, 4). As Fontan patients rely on passive pulmonary perfusion, factors increasing pulmonary vascular resistance such as hypoxic pulmonary vasoconstriction are expected to lead to a decline in preload, ventricular function and cardiac output (1, 5). However, Staempfli et al. examined the exercise capacity and pulmonary blood flow at low and high altitude and observed a 2.0-fold increase in pulmonary blood flow in Fontan patients and a 2.5-fold increase in the control group during submaximal exercise at high altitude (7). Likewise, Takken et al. found a comparable impact of high altitude on hemodynamic and pulmonary responses in Fontan patients and healthy controls (8). Both studies concluded that short-

term exposure and exercise at high altitude was tolerated by Fontan patients which is in line with our results (7, 8). However, myocardial function measured by echocardiography was not addressed in these studies. To our knowledge, only Garcia et al. (23) measured echocardiographic parameters, but results were poor due to inadequate image quality.

4.1. Effect of high-altitude hypoxia on systemic ventricular function at rest

On acute exposure to hypoxia, an increase in myocardial contractility, heart rate and cardiac output can normally be observed in healthy individuals due to sympathetic activation (4). In our study, these changes were demonstrated in the healthy control group, but a mild decline in systolic as well as diastolic function was observed at rest in hypoxia compared to baseline values in normoxia in the Fontan group. However, the decrease was mild and the effect of hypoxia on systolic echocardiographic parameters did not reach statistical significance with the exception of APSE.

The absent increase in functional echocardiographic parameters at rest in hypoxia in the Fontan group may be due to intrinsic myocardial dysfunction or because of changes in pre- and/or afterload. As demonstrated by peripheral blood pressure measurements, increased afterload is not likely to play a



role in short-term altitude exposure as hypoxic vasodilation leads to a mild decline in blood pressure and hence afterload (4). Although we are not able to measure preload by conventional echocardiography, the estimation of ventricular area may be used as a surrogate marker for preload and ventricular filling. Considering the constant area measurements at normoxia and hypoxia, a reduction in preload is unlikely. This is in line with the findings of Staempfli et al. (7). However, both Staempfli et al. (7) and this study applied indirect methods to estimate preload; hence both studies are not able to reliably differentiate whether the lacking rise of myocardial systolic function in Fontan patients is related to intrinsic cardiac dysfunction or preload inadequacy caused by hypoxia. This could potentially be extrapolated by further examinations under hypoxic conditions like magnetic resonance imaging. Generally, echocardiographic assessment of the univentricular circulation remains challenging as many well-known parameters are not applicable in Fontan patients (24, 25). Instead, VTI across the aorta/neo-aorta may be used as a surrogate of stroke volume (26) and $\text{VTI} \times \text{HR}$ as a surrogate of cardiac output (12). Based on this computation of cardiac output and the area measurements, our paper supports the findings of previous studies that high altitude does not lead to a severe reduction of cardiac output in Fontan patients (7).

On acute exposure to hypoxia, ventricular diastolic dysfunction is usually prevented by an augmentation of atrial contraction in healthy individuals (27). In our study, however,

the expected increase of late, active diastolic filling (A-wave) at rest in hypoxia was only found in healthy controls and not in the Fontan group. Diastolic dysfunction is commonly observed in Fontan patients, but evaluation remains challenging as standardized and well-studied echocardiographic parameters are still lacking (5, 28).

4.2. Effect of high-altitude hypoxia on systemic ventricular function after peak and continuous exercise

According to Claessen et al. (29), inadequate cardiac filling and reductions in systolic contractility may lead to a decline in stroke volume during exercise in normoxia in Fontan patients. As a consequence, exercise-related cardiac output may mainly be augmented by heart rate and not by a combined increase in stroke volume and heart rate as in healthy individuals (29). This may lead to a premature plateau in cardiac output in Fontan patients (29). This may explain why a fall in cardiac output was observed after PE in hypoxia compared to normoxia in Fontan patients, whereas an increase was found in the control group. As discussed by Claessen et al. (29), diastolic active filling may play a role which is in line with our findings. In comparison to healthy controls, augmented atrial contraction in diastolic filling (A-wave) was not observed in the Fontan group after PE.

However, a significant reduction in systemic ventricular function after exercise was also not demonstrated as hypothesized, because the changes were mild and Fontan patients clinically tolerated PE in hypoxia. The clinical implications of these findings remain debatable.

To our knowledge, this is the first study to include data after continuous exercise that reflects more realistic physical activity at high altitude such as skiing or hiking. Overall, Fontan patients seem to tolerate CE more than PE at high altitude which is in line with the incapability to increase the necessary cardiac output at higher exercise levels. In this study, an augmentation of VTI as a surrogate of stroke volume was only observed after CE in hypoxia in our Fontan group. Together with a rise in heart rate, this led to an increase in cardiac output after CE but not after PE in hypoxia compared to normoxia. However, further studies including CE are needed.

4.3. Limitations

The limitations of this study include its relatively small sample size. It is important to point out that echocardiographic examination was not performed during peak and continuous exercise but was carried out immediately after exercise testing. However, the same protocol was applied to both groups allowing comparison of the results within our study. Furthermore, only Fontan patients with NYHA class I or II were included so that our results cannot be generalized to patients with more severe symptoms and more pronounced ventricular dysfunction. Although it is thought that normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia lead to similar responses (30), it should be considered that only normobaric hypoxia was used in this study. The maximal time period at simulated altitude was 120 min in all participants which may not reflect everyday scenarios.

5. Conclusion

In hypoxia, a consistent decline in echocardiographic parameters was not observed in patients with univentricular circulation. Short-term exposure to high-altitude hypoxia and exercise was clinically tolerated by this group, but continuous exercise appeared to be better tolerated than peak exercise as measured by echocardiography. However, Fontan patients did not show increased values of myocardial contractility, heart rate and cardiac output at rest and after peak exercise as observed in healthy controls. This is likely to be multifactorial and may include intrinsic cardiac dysfunction as well as preload inadequacy and the lack of augmented atrial contraction. Further studies including stress echocardiography and/or invasive measurement techniques and long-term altitude exposure are needed.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary material**, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics committee of the University Hospital Bonn. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

Author contributions

Conceptualization: UH, JB, NM, UM, JH. Data collection: UH, NM, JH, TJ, HQ. Data analysis: HQ, UH. Statistics: HQ. Drafting article: HQ, UH. Review and editing: JB, NM, JH. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This work was supported by KinderHerz-Innovationspreis NRW 2016. The sponsor was not involved in the development of the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report or in the decision to submit the article for publication.

Acknowledgments

The authors would like to thank LW for her extraordinary statistical support. The contribution of EG and UB, study nurses, is highly appreciated. We would also like to thank KL for her advice and organizational work, BS for her cooperation in this study, GL for his support and DL and MW for their preparatory work. This paper is part of the doctoral thesis of HQ.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of

their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Clift P, Celermajer D. Managing adult fontan patients: where do we stand? *Eur Respir Rev.* (2016) 25:438–50. doi: 10.1183/16000617.0091-2016
- 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. doi: 10.1111/chd.12526
- Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European society of cardiology, the council on hypertension of the European society of cardiology, the European society of hypertension, the international society of mountain medicine, the Italian society of hypertension and the Italian society of mountain medicine. *Eur Heart J.* (2018) 39:1546–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehx720
- Bärtsch P, Gibbs JSR. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Cir.* (2007) 116:2191–202. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796
- Gewillig M, Mertens L. “Echocardiographic assessment of functionally single ventricles after the fontan operation”. In: WW Lai, LL Mertens, MS Cohen, T Geva, editors. *Echocardiography in pediatric and congenital heart disease*. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons (2016). 541–57. doi: 10.1002/9781118742440.ch28
- Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, et al. The fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* (2010) 10:428–33. doi: 10.1510/icvts.2009.218594
- Staempfli R, Schmid J-P, Schenker S, Eser P, Trachsel LD, Deluigi C, et al. Cardiopulmonary adaptation to short-term high altitude exposure in adult fontan patients. *Heart.* (2016) 102:1296–301. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309682
- Takken T, Evertse A, de Waard F, Spoorenburg M, Kuijpers M, Schroer C, et al. Exercise responses in children and adults with a fontan circulation at simulated altitude. *Congenit Heart Dis.* (2019) 14:1005–12. doi: 10.1111/chd.12850
- Härtel JA, Müller N, Herberg U, Breuer J, Bizjak DA, Bloch W, et al. Altered hemorheology in fontan patients in normoxia and after acute hypoxic exercise. *Front Physiol.* (2019) 10:1443. doi: 10.3389/fphys.2019.01443
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* (2015) 28:1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Navaratnam M, Punn R, Ramamoorthy C, Tacy TA. LVOT-VTI is a useful indicator of low ventricular function in young patients. *Pediatr Cardiol.* (2017) 38:1148–54. doi: 10.1007/s00246-017-1630-9
- Goldberg DJ, French B, Szwast AL, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, et al. Impact of sildenafil on echocardiographic indices of myocardial performance after the fontan operation. *Pediatr Cardiol.* (2012) 33:689–96. doi: 10.1007/s00246-012-0196-9
- Koestenberger M. Transthoracic echocardiography in children and young adults with congenital heart disease. *ISRN Pediatr.* (2012) 2012:1–15. doi: 10.5402/2012/753481
- Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, et al. Left ventricular long-axis function: reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *Am Heart J.* (2012) 164:125–31. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.004
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* (2016) 29:277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1084468/full#supplementary-material>.

- Michel M, Logoteta J, Entenmann A, Hansen JH, Voges I, Kramer H-H, et al. Decline of systolic and diastolic 2D strain rate during follow-up of HLHS patients after fontan palliation. *Pediatr Cardiol.* (2016) 37:1250–7. doi: 10.1007/s00246-016-1424-5
- Davis EK, Ginde S, Stelter J, Frommelt P, Hill GD. Echocardiographic assessment of single-ventricle diastolic function and its correlation to short-term outcomes after the fontan operation. *Congenit Heart Dis.* (2019) 14:720–5. doi: 10.1111/chd.12814
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial function: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* (1995) 26:357–66.
- Lindqvist P, Waldenström A, Wikström G, Kazzam E. Right ventricular myocardial isovolumic relaxation time and pulmonary pressure. *Clin Physiol Funct Imaging.* (2006) 26:1–8. doi: 10.1111/j.1475-097X.2005.00639.x
- de Vecchis R, Baldi C. Inferior vena Cava and hemodynamic congestion. *Res Cardiovasc Med.* (2015) 4:1–8. doi: 10.5812/cardiovascmed.28913v2
- Yamazaki S, Akazawa Y, Obinata H, Motoki N, Takei K, Yasukochi S, et al. Ventricular myocardial response to exercise in patients with fontan circulation. *J Echocardiogr.* (2021) 19:212–21. doi: 10.1007/s12574-021-00525-w
- Tomkiewicz-Pajak L, Podolec P, Drabik L, Pajak J, Kolcz J, Plazak W. Single ventricle function and exercise tolerance in adult patients after fontan operation. *Acta Cardiol.* (2014) 69:155–60. doi: 10.1080/ac.69.2.3017296
- Garcia JA, McMinn SB, Zuckerman JH, Fixler DE, Levine BD. The role of the right ventricle during hypobaric hypoxic exercise: insights from patients after the fontan operation. *Med Sci Sports Exerc.* (1999) 31:269–76. doi: 10.1097/00005768-199902000-00011
- Avitabile CM, Whitehead K, Fogel M, Mercer-Rosa L. Tricuspid annular plane systolic excursion does not correlate with right ventricular ejection fraction in patients with hypoplastic left heart syndrome after fontan palliation. *Pediatr Cardiol.* (2014) 35:1253–8. doi: 10.1007/s00246-014-0924-4
- Rhodes J, Margossian R, Sleeper LA, Barker P, Bradley TJ, Lu M, et al. Non-geometric echocardiographic indices of ventricular function in patients with a fontan circulation. *J Am Soc Echocardiogr.* (2011) 24:1213–9. doi: 10.1016/j.echo.2011.07.006
- Tan C, Rubenson D, Srivastava A, Mohan R, Smith MR, Billick K, et al. Left ventricular outflow tract velocity time integral outperforms ejection fraction and Doppler-derived cardiac output for predicting outcomes in a select advanced heart failure cohort. *Cardiovasc Ultrasound.* (2017) 15:1–8. doi: 10.1186/s12947-017-0109-4
- Allemann Y, Rotter M, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Scherrer U, et al. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2004) 286:H856–62. doi: 10.1152/ajpheart.00518.2003
- Budts W, Ravekes WJ, Danford DA, Kutty S. Diastolic heart failure in patients with the fontan circulation: a review. *JAMA Cardiol.* (2020) 5:590–7. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5459
- Claessen G, La Gerche A, van de Bruene A, Claeys M, Willems R, Dymarkowski S, et al. Heart rate reserve in fontan patients: chronotropic incompetence or hemodynamic limitation? *J Am Heart Assoc.* (2019) 8:1–10. doi: 10.1161/JAHA.119.012008
- Woods DR, O'Hara JP, Boos CJ, Hodkinson PD, Tsakirides C, Hill NE, et al. Markers of physiological stress during exercise under conditions of normoxia, normobaric hypoxia, hypobaric hypoxia, and genuine high altitude. *Eur J Appl Physiol.* (2017) 117:893–900. doi: 10.1007/s00421-017-3573-5

3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Ulrike Herberg für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Bearbeitung meiner Dissertation bedanken. Mein Dank gilt auch Prof. Dr. med. Johannes Breuer und allen Co-Autoren Dr. med. Julian Alexander Härtel, Dr. med. Nicole Müller, Thomas Jung und Dr. med. Ursula Manunzio für die hervorragenden Vorarbeiten und den offenen Austausch. Dr. Leonie Weinhold möchte ich herzlich für die herausragende Unterstützung in statistischen Fragestellungen danken. Für die Betreuung vor Ort gilt mein besonderer Dank Dr. med. Katharina Linden und Evgenija Goldin. Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie und Freunden für die unermüdliche Motivation bedanken.