

# Eiweißverlustenteropathie bei Fontanpatienten – Bedeutung des Darmmikrobioms

Angeborene Herzfehler gehören mit einer Prävalenz von ca. 1 % aller Neugeborenen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. Einige dieser Herzfehler sind so komplex, dass eine „normale“ Herz-Kreislaufsituation mit zwei funktionierenden Herzkammern trotz moderner Herzmedizin nicht immer ermöglicht werden kann. In diesen Fällen wird eine sogenannte Einkammerherz-Lösung (funktionell univentrikuläres Herz) meist mithilfe mehrerer Operationsschritte im Rahmen der sogenannten Fontan-Palliation angestrebt. Die Einführung der Fontan-Operation und die Weiterentwicklung, bzw. Modifikation dieser chirurgischen Strategie, hat das Überleben von Kindern mit einem funktionellen Einkammerherz wesentlich verbessert, bzw. erst ermöglicht. Im Rahmen der Fontan-Operation wird eine Verbindung zwischen der oberen und unteren Hohlvene und der Lungenschlagader unter Umgehung der unterentwickelten Herzkammer geschaffen. Dadurch gelangt das systemvenöse Blut aus dem Systemkreislauf direkt in den Lungenkreislauf, ohne dass eine zweite Herzkammer erforderlich ist

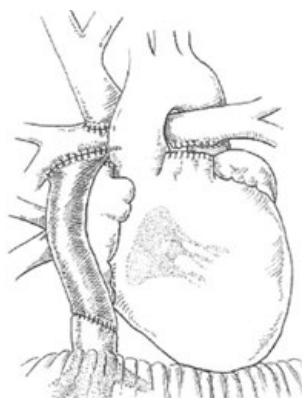


Abb. 1: Schematische Darstellung der hämodynamischen Situation bei der Fontan-Zirkulation: Verbindung zwischen der oberen und unteren Hohlvene und der Lungenschlagader unter Umgehung einer Herzkammer.

(Abb. 1).

Durch diese OP-Technik werden der Lungen- und der Systemkreislauf wieder in Reihe geschaltet, was zu einem physiologischen Sättigungsniveau des arteriellen Blutes führt. Dennoch kann es nach der Fontan-Operation zu einer Reihe von Komplikationen kommen. Die unmittelbar postoperativen Schwierigkeiten ergeben sich in erster Linie aus der Anpassung des funktionell oder anatomisch univentrikulären Herzens an die neuen hämodynamischen Verhältnisse. Ein wesentliches Problem stellen Ödeme und Ergüsse in die verschiedenen Körperhöhlen dar. Zum anderen gibt es Komplikationen, die erst im weiteren postoperativen Verlauf auftreten. Dazu gehören eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Arrhythmien und pathologische Veränderungen der Leberenzyme und der Gerinnungsparameter, sowie ein damit verbundenes erhöhtes Risiko für thromboembolische Zwischenfälle. Seltene Komplikationen nach der Fontan-Operation sind Leberzirrhose und infektiöse Endokarditis.

Eine sehr unangenehme Spätkomplikation der Fontan-Operation stellt die sogenannte Eiweißverlustenteropathie (Protein losing enteropathy, PLE) dar, weil sie die Lebensqualität von Patienten mit Fontan-Kreislauf wesentlich beeinträchtigt und mit einer erheblichen Mortalität assoziiert ist. Während die Häufigkeit der PLE je nach Studie und Diagnosekriterien bei etwa 5-15% aller Fontan-Patienten liegt, findet sich eine bedeutsame 5-Jahres-Mortalität von etwa 40-50%.

PLE als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen wurde erstmals beschrieben bei Patienten mit chronischer, globaler Herzinsuffizienz und konstriktiver Perikarditis. Im Zusammenhang mit angeborenen Herz- und Gefäßfehlern wurde ein enteraler Eiweißverlust erstmals 1976 als Komplikation nach einer Mustard-Operation

zur Vorhof-Umkehr bei Transposition der großen Gefäße beobachtet. Hierbei war es durch eine Obstruktion des systemvenösen Vorhoftunnels zu einer systemvenösen Druckerhöhung gekommen. Als Komplikation einer Fontan-Operation wurde PLE erstmals 1980 bei Patienten mit Trikuspidalatresie beschrieben.

## Klinik und Therapie der PLE

Klinisch präsentiert sich die PLE mit peripheren Ödemen, Ascites, Ergüssen in Pleura und Perikard, chronischer Diarrhöe und eingeschränkter immunologischer Kompetenz, bei gleichzeitiger Hypoproteinämie und einer erhöhten Ausscheidung von Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl.

In der Behandlung des enteralen Eiweißverlustes gibt es verschiedene Therapieansätze. Zum einen werden chirurgische und interventionelle Maßnahmen durchgeführt, um strukturelle Ursachen eines erhöhten systemvenösen Druckes und einer vermehrten Stauung zu beseitigen. Zu diesen Ursachen zählen unter anderem Stenosen (Einengungen) in der Fontan-Zirkulation, sowie Undichtigkeiten der AV-Klappe. Eine weitere Möglichkeit, den Druck im Vorhof zu senken und das Herzminutenvolumen zu steigern, ist die Anlage eines sogenannten „Fensters“ zwischen dem Fontan-Tunnel und dem pulmonalvenösen Vorhof. Dies kann sowohl chirurgisch, als auch perkutan mittels interventioneller Verfahren erfolgen. Darüber hinaus können erweiterte periportale Lymphgefäße selektiv interventionell embolisiert werden. Als chirurgische „ultima ratio“ kann eine Herztransplantation erwogen werden.

Parallel zu den interventionellen/operativen Maßnahmen, bzw. wenn die potenzielle strukturelle Ursache bestmöglich beseitigt wurde, und die PLE dennoch fortbesteht, können verschiedene me-

dikamentöse Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. In erster Linie werden symptomatisch Diuretika und begleitende eiweißreiche und fettarme Diätmaßnahmen eingesetzt, wobei meist die langkettigen Fettsäuren durch mittelkettige Triglyceride ersetzt werden. Zusätzlich werden unterstützend intermittierende Humanalbumin-Infusionen verabreicht. Daneben werden Glukokortikoide und pulmonalgefäßerweiternde Medikamente wie Phosphodiesterase-5-Hemmer (z.B. Sildenafil) oder Endothelin-Rezeptorantagonisten (z. B. Bosentan) bei PLE eingesetzt.

Leider nicht immer führen die eingeleiteten medikamentösen oder chirurgisch/interventionellen Maßnahmen zu einer Besserung der PLE-Symptomatik oder gar einer dauerhaften Remission, was sicher auch daran liegt, dass die komplexe Pathophysiologie der PLE bei Fontan-Patienten bisher noch nicht komplett verstanden ist und eine gezielte Therapie daher erschwert wird.

### Pathophysiologie der PLE

Ein offensichtlicher pathophysiologischer Zusammenhang besteht zwischen mesenterialer Hämodynamik und PLE. Der mesenteriale Gefäßtonus ist beim Fontan-Kreislauf – ähnlich wie im kardiogenen Schock – deutlich erhöht. Eine Senkung des mesenterialen Gefäßwiderstands durch gefäßerweiternde Medikamente, wie z. B. Sildenafil hat bei PLE-Patienten zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik geführt.

Darüber hinaus kann eine Beeinträchtigung der Lymphdrainage über den Ductus thoracicus mit potenziellen Klappenversagen an den lympho-venösen Konnektionen auftreten. Dadurch kann ein erhöhter Lymphdruck entstehen, mit daraus folgender Überdehnung und Ruptur der Lymphgänge mit Leckage oder sogar retrogradem Lymphfluss in das vorgeschaltete Niederdrucksystem, also dem Darm.

Neben Veränderungen der mesenterialen Hämodynamik und des Lymphabflusses gibt es eine Vielzahl von Hinweisen, dass Inflammation eine zweite wesentliche pathophysiologische Komponente darstellt. Hierfür spricht, dass ein neuer Schub der PLE typischerweise 2-4 Wochen nach ei-

nem viralen Infekt auftritt und das koloskopische Bild deutliche Zeichen einer anhaltenden Inflammation im Darm zeigt. Passend hierzu findet sich bei einigen Patienten ein gutes Ansprechen der klinischen Symptomatik auf eine systemische oder topische Gabe von Kortikosteroiden.

Auf Basis dieser klinischen Erfahrungen kann man ein multifaktorielles Modell der Entstehung der PLE bei Fontankreislauf postulieren (Abb. 2), welches auf einer komplexen Interaktion zwischen Inflammation, Herzinsuffizienz und veränderter mesenterialer Hämodynamik

beruht, die die Bedeutung der Bakterienflora bei kardiovaskulär Erkrankten detailliert herausgearbeitet haben. Bei chronischer Herzinsuffizienz kommt es zu typischen Veränderungen der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms. Neben den normalerweise vorherrschenden Stämmen Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria und Verrucomicrobia kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae und Streptococcus viridans. Die vermehrte Produktion von Metaboliten wie Trimethylamin N-Oxid scheint ein nachteilhaftes Remodelling im Bereich

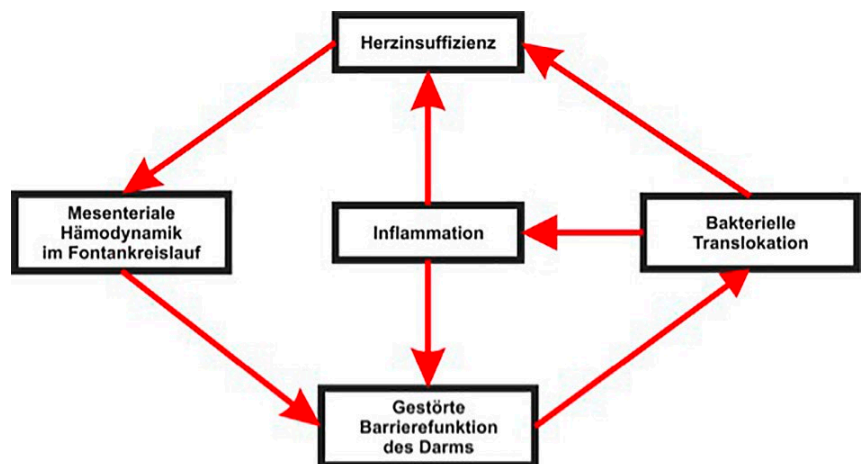


Abb. 2: Multifaktorielles Modell der Entstehung der Eiweißverlustenteropathie bei Fontan-Zirkulation

basiert.

Die gestörte Barrierefunktion des Darms und den damit einhergehenden vermehrten Übertritt von Bakterienbestandteilen aus dem Darm ins Blutssystem (bakterielle Translokation) wirken hierbei möglicherweise als Trigger, bzw. Verstärker für eine chronische Entzündungsreaktion und unterhalten eine Schleife zwischen Herzinsuffizienz und Inflammation.

Eine wichtige Folgerung dieses pathogenetischen Modells ist, dass die PLE nicht als ein Epiphänomen einer schlecht funktionierenden Fontan-Zirkulation zu werten ist, sondern möglicherweise selbst eine aktive Rolle in der Pathophysiologie spielt, indem sie einen Mechanismus zur Verstärkung der Herzinsuffizienz darstellt. Somit könnte eine adäquate Therapie der PLE nicht nur zu einer Symptomverbesserung, sondern tatsächlich auch zu einer Verbesserung der Prognose beitragen. Des Weiteren gibt es zahlreiche Stu-

der Herzmuskulatur zu begünstigen und mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein.

### PLE-Forschung - Fontan Care Network

Im Jahr 2018 wurde von den Autoren dieses Artikels das internationale Fontan Care Network (FCN) ins Leben gerufen. Beteiligt bei diesem Netzwerk sind die Universitätskliniken Köln, Gießen und Ulm aus Deutschland, sowie Nijmegen und Rotterdam aus den Niederlanden. Durch das Netzwerk werden regelmäßige Treffen abgehalten, um Ideen auszutauschen und multizentrische Forschung zu organisieren, mit dem Ziel, das Management von Kindern mit Fontan-Zirkulation zu verbessern.

Die Vision für unsere Forschungsagenda wurde geprägt durch eine wichtige klinische Beobachtung bei einem jungen

von uns betreuten Fontan-Patienten, der an schwerer Eiweißverlust-Enteropathie (PLE) litt. Nach einmaliger präventiver Antibiotika- und anschließender Erhaltungstherapie mit Probiotika konnte bei ihm eine vollständige klinische Remission festgestellt werden. Auch 5 Jahre später ist der Junge erfreulicherweise immer noch beschwerdefrei. Diese Beobachtung führte uns zu der Hypothese, dass das Darmmikrobiom, d.h. die Gesamtheit der Mikroorganismen im menschlichen Magen-Darm-Trakt, eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer PLE spielen muss.

Tatsächlich zeigen neuere Forschungsergebnisse, dass ein ausgewogenes Darmmikrobiom für die menschliche Gesundheit von entscheidender Bedeutung ist. So konnte gezeigt werden, dass Störungen eines gesunden Darmmikrobioms, die sogenannte Darmdysbiose, zur Entstehung verschiedener Erkrankungen beitragen können. Bei einer Darmdysbiose wird die Darmepithelbarriere verletzt, was zum Übertritt von bakteriellen Toxinen in den Blutkreislauf führen kann. Dies führt zu Veränderungen der Immunregulation und kann hierdurch chronische Entzündungen verursachen, die zu Organschäden führen können. Daher kann

die Untersuchung der Darmwandbarrierefunktion und des Darmmikrobioms bei Kindern mit Fontan-Kreislauf zusätzliche neue Erkenntnisse erbringen, die unter Umständen zu der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei Fontan-Patienten mit PLE, bzw. Kindern mit einem Fontan-Versagen führen können.

In den letzten drei Jahren wurden vom Fontan Care Network zwei multizentrische Studien durchgeführt. In der ersten Studie wurde untersucht, ob Fontan-Patienten eine Darmentzündung und eine Störung der Darmwandbarrierefunktion haben. Es wurden hierbei Biomarker für die Integrität der Darmwand in einer größeren Kohorte von Fontan-Patienten gemessen und nachgewiesen, dass es bei Fontan-Patienten mit PLE tatsächlich eine erhöhte Undichtigkeit festzustellen gibt. Darüber hinaus war eine vermehrte Darmleckage mit erhöhten Markern für systemische Entzündungen assoziiert. In der zweiten Studie wurde detektiert, dass viele Fontan-Patienten, sowohl mit als auch ohne PLE, einen gewissen Grad an Darmentzündung haben, was möglicherweise zu einer erhöhten Undichtigkeit der Darmbarriere beiträgt. Diese Ergebnisse sind wichtig, da sie darauf hindeuten, dass der Darm eine entschei-

dende Rolle für die Gesundheit von Kindern mit Fontan-Kreislauf spielt. Es bedarf jedoch weiterer Forschung, um die Rolle der Darmgesundheit für Kinder mit einem Fontan-Kreislauf weiter abzuklären. Welche Behandlungsstrategie für Fontan-Kinder mit einer Störung der Darmwandbarrierefunktion und Darmentzündung die beste ist, muss noch ermittelt werden und ist Inhalt weiterer Forschungsprojekte der FCN-Arbeitsgruppe.

Die Forschungsarbeit unserer Arbeitsgruppe wurde finanziell unterstützt durch die Stiftung Kinder Herz, Essen.

*Korrespondenzadresse des Leiters der Arbeitsgruppe:*

*Dr. Floris Udink ten Cate  
Department of Pediatric Cardiology  
Academic Center for Congenital Heart  
Disease (ACAHA)  
Amalia Children's Hospital  
Radboud University Medical Center  
Nijmegen  
The Netherlands*

*Christian Apitz, Floris Udink ten Cate,  
Markus Khalil, Ingo Germund,  
Konrad Brockmeier  
Universitätskliniken Ulm,  
Nijmegen, Gießen, Köln*



## Sozialrechtliche Beratungsstelle für Menschen mit angeborenem Herzfehler

### BERATUNGSZEITEN

Mo – Do | 9.00 bis 15.00 Uhr  
Fr | 9.00 bis 12.00 Uhr

### NACHRICHT

**Telefon: 05 31 / 2 20 66 12**

oder schreiben Sie uns außerhalb dieser Zeiten eine Nachricht:

**[ahf-beratung@email.de](mailto:ahf-beratung@email.de)**

Wir werden uns dann schnellstmöglich bei Ihnen melden.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit.

HERZ-liche Grüße

*Ina Schneider und Kathrin Borsutzky*



*Ina Schneider,  
Rechtsanwältin*

*Kathrin Borsutzky,  
Dipl. Sozialpädagogin*