

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Herr Prof. Dr. Christian Hagl

**Kurz- und Langzeitverlauf nach Fontan-Operation am LMU Klinikum
München
Vergleichsanalyse des Outcomes von Patienten mit rechtem
Systemventrikel vs. linkem Systemventrikel**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kerstin Kampf
aus Köln

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. Christian Hagl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Georg Nollert
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter	Dr. L. Lily Rosenthal (L. Hakami) Prof. Dr. Robert Dalla Pozza
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	15.07.2021

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>I</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>IV</i>
1 <i>Einleitung</i>	1
1.1 Einführung	1
1.2 Grundlagen und Anatomie - funktionell univentrikuläres Herz.....	2
1.3 Historische Entwicklung der Palliation.....	4
1.4 Natürlicher Verlauf und Pathophysiologie	6
1.5 Therapie – die mehrstufige Palliation	6
1.6 Operationstechnik:	8
1.6.1 Extrakardiales Konduit:	8
1.6.2 Intrakardialer Tunnel:	9
1.6.3 Fenestrierung:	10
1.7 Fontanzirkulation, hämodynamische Besonderheiten.....	10
1.8 Risikofaktoren für Komplikationen	12
1.9 Besonderheit des rechten Systemventrikels	13
1.10 Zielsetzung	15
2 <i>Material und Methodik</i>	16
2.1 Patientenkollektiv:	16
2.2 Kardiale Diagnosen:	16
2.3 Präoperative Daten:	16
2.4 Intraoperative Parameter:	17
2.5 Frühpostoperative Parameter:	18
2.6 Spätpostoperative Parameter:	18
2.7 Statistische Analyse:	19
3 <i>Ergebnisse</i>	21

3.1	Patientenkollektiv	21
3.2	Kardiale Diagnose	21
3.3	Voroperationen	23
3.4	Präoperative Daten	25
3.5	Fontan-OP und intraoperative Daten	27
3.5.1	Operation.....	27
3.5.2	Intraoperative Daten	28
3.6	Frühpostoperative Daten	29
3.6.1	Intensiv- und Krankenhausaufenthalt.....	29
3.6.2	Intubationsdauer	30
3.6.3	Medikamentöse und mechanische Kreislaufunterstützung	30
3.6.4	Prolongierte Pleuraergüsse und Aszites	30
3.6.5	Sauerstoffsättigung und Sauerstoffapplikation	31
3.6.6	Pulmonalarterieller Druck	32
3.7	Spätpostoperative Daten	33
3.7.1	Patientenkollektiv im Follow Up.....	33
3.7.2	Ventrikelfunktion.....	34
3.7.3	Insuffizienz der Systemklappe.....	34
3.7.4	Herzinsuffizienztherapie.....	36
3.7.5	BNP-Werte	37
3.7.6	Fontan Failure	38
3.7.7	Reoperation und Reintervention.....	40
4	<i>Diskussion</i>	43
4.1	Diskussion der Methodik	43
4.2	Diskussion der Ergebnisse	43
4.2.1	Patientenkollektiv und Anatomie	43
4.2.2	Präoperative Daten	44
4.2.3	Intraoperative Daten	45
4.2.4	Frühpostoperative Daten	45
4.2.5	Spätpostoperative Daten	47
5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	56
6	<i>Abbildungsverzeichnis</i>.....	58

7	<i>Tabellenverzeichnis</i>	60
8	<i>Literaturverzeichnis</i>	61
9	<i>Danksagung</i>	70
10	<i>Anhang</i>	71
10.1	Kongressbeitrag	71

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BNP	Brain natriuretic peptide
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
ECC	Extrakardiales Konduit
ECLS	Extrakorporaler Life Support
EKG	Elektrokardiogramm
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ISV	Linker Systemventrikel
LT	Intraatrialer lateraler Tunnel
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PB	Plastische Bronchitis
PCPC	Partielle kavopulmonale Konnektion
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PLE	Protein Verlust Enteropathie
RPA	Rechte Pulmonalarterie
rSV	Rechter Systemventrikel
SV	Singulärer Ventrikel
TA	Trikuspidalatresie
TCPC	Totale kavopulmonale Konnektion
TGA	Transposition der großen Arterien
TPG	Transpulmonaler Gradient
UVH	Univentrikuläres Herz
VCI	Vena Cava Inferior
VCS	Vena Cava Superior

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

In keinen anderen Fachdisziplinen als der Kinderherzchirurgie und Kinderkardiologie gab es in den letzten Jahren und Jahrzehnten solch eine drastische Verbesserung der Behandlungsergebnisse sowie einen deutlichen Rückgang der Sterblichkeit. Die Wahrscheinlichkeit, als Patient mit einem angeborenen Herzfehler auch im Erwachsenenalter ein normales Leben zu führen, ist enorm gestiegen. Diese positive Entwicklung verdanken wir der Verbesserung der medizinischen Versorgung durch die immer enger werdende Kooperation von Kinderherzchirurgen, Kinderkardiologen, Kinderkardioanästhesisten sowie gut geschultem intensivmedizinischem Pflegepersonal. In Deutschland werden jährlich über 6.500 Säuglinge mit Herzfehlern geboren. Seit 1990 ist die Sterbeziffer dieser Patienten von einem Wert von 1,5 auf 0,6 abgefallen¹.

Die operative Therapie von Kindern, die unter dem wohl komplexesten Fehlbildungssyndroms, dem univentrikulärem Herz (UVH) leiden, stellt Chirurgen vor außergewöhnlich anspruchsvolle Herausforderungen.

Angeborene Herzfehler stellen sich mit einer Prävalenz von 0,7% - 1,1% als die häufigsten Defekte der kongenitalen Erkrankungen dar¹⁻³. Nach einer deutschen Gesamtprävalenzstudie von Lindinger et. al. zeigen sich 12% aller angeborenen Herzfehler als ein schweres Vitium, das einer zeitnahen Intervention oder Operation bedarf. Unter diesen stellte sich der funktionell singuläre Ventrikel (SV) mit einer Prävalenz von 3% als häufigste Diagnose heraus. Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) zeigte sich unter den UVH mit 1,5% als führende Diagnose².

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den klinischen Verlauf von den Patienten mit der Diagnose eines UVH retrospektiv zu analysieren, die im Zeitraum von 2003 – 2012 am Klinikum der Universität München palliativ operiert wurden und diese Ergebnisse mit internationalen Studien zu vergleichen.

1.2 Grundlagen und Anatomie - funktionell univentrikuläres Herz

Der Begriffsursprung des univentrikulären Herzens, also einem Herzen mit nur einer Pumpkammer, wurde bereits im Jahre 1699 durch den französischen Mediziner Chemineau geprägt. Dabei beschrieb er das Herz eines Fötus mit zwei Vorhöfen, aber nur einer Herzkammer.⁴ Die Kombination aus einem gemeinsamen Ventrikel und einer Transposition der großen Arterien (TGA) wurde 1936 von der kanadischen Ärztin Maude Abbott beschrieben⁵.

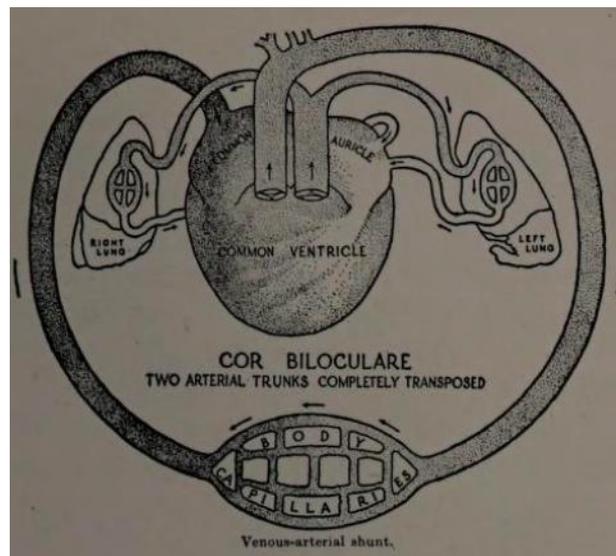


Abbildung 1: Zeichnerische Darstellung eines Herzens mit gemeinsamen Ventrikel und parallelen Blutkreisläufen durch Maude Abbott.⁵

Bis heute werden unter dem Begriff des UVH eine heterogene Gruppe komplexer kardialer Fehlbildungen gezählt, bei denen ein Ungleichgewicht der Ventrikelproportionen besteht und nur ein funktionstüchtiger Herzventrikel vorhanden ist. Der zweite Ventrikel kann hypoplastisch oder rudimentär angelegt sein und ist nicht in der Lage ein ausreichendes Herzminutenvolumen zu pumpen. Eine operative Korrektur mit zwei Ventrikeln ist in diesem Fall nicht möglich.

Je nach Anatomie können zwei morphologisch unterschiedliche Gruppen unterteilt werden, Patienten mit führendem linken Ventrikel (lSV) oder mit führendem rechten Ventrikel (rSV). Zu der Gruppe mit einem dominanten linken Ventrikel gehören die Trikuspidalatresie (TA), der Double Inlet Left Ventricle (DILV), die Transposition der großen Arterien (TGA) mit hypoplastischen rechten Ventrikel oder ein unbalancierter Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) mit

kleinem rechten Ventrikel. Die führende Diagnose dieser Gruppe ist jedoch die Trikuspidalatresie (TA), die mit einer Häufigkeit von 1 - 3% aller angeborenen Herzfehler vorkommt⁶. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem dominanten rechten Ventrikel ein Fehlbildungssyndrom mit Atresien oder Stenosen der Mitral- oder Aortenklappe (HLHS). Außerdem werden dieser Gruppe alle Herzfehlervarianten zugeordnet, bei denen der linke Ventrikel seine Funktion als systemische Pumpkammer nicht übernehmen kann. Dazu zählen beispielweise der Double Outlet Right Ventricle (DORV), sowie der unbalancierte AVSD oder die TGA mit jeweils kleinem linken Ventrikel.

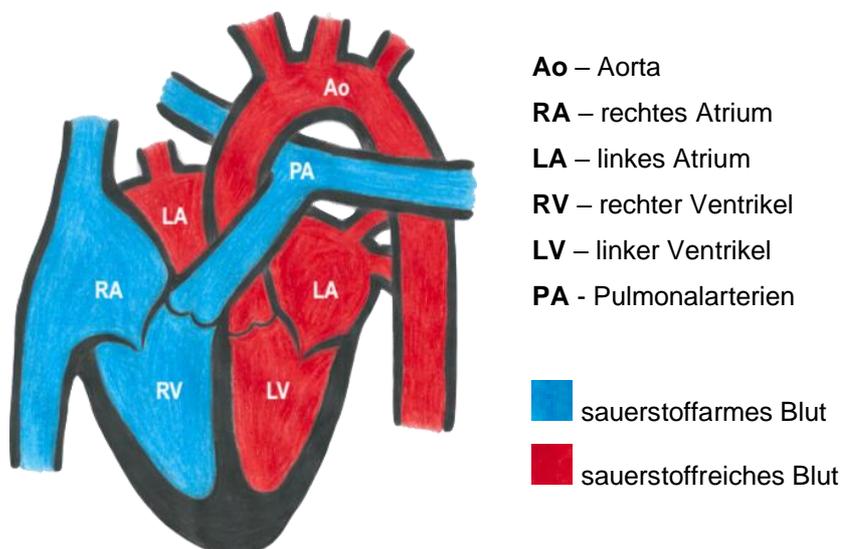


Abbildung 2: Anatomie eines gesunden Herzens

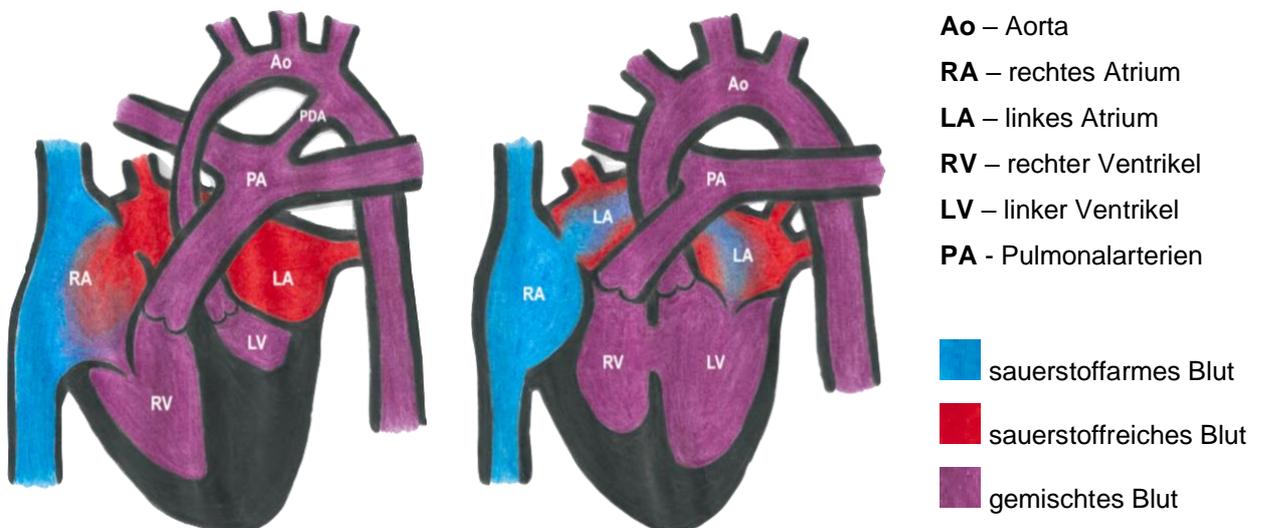


Abbildung 3: Anatomie des Herzens mit hypoplastischem linken Ventrikel am Beispiel des HLHS und hypoplastischem rechten Ventrikel am Beispiel der Trikuspidalatresie

1.3 Historische Entwicklung der Palliation

Der Möglichkeit, Kinder mit der Diagnose eines funktionell singulären Ventrikels in dem Maße wie heutzutage operativ behandeln zu können, gingen viele experimentelle und klinische Arbeiten voraus. Bereits vor 50 Jahren wurde die erste Operation zur Trennung des Lungen- und Körperkreislaufes durchgeführt.⁷ Seither kam es zu zahlreichen Modifikationen und Optimierungen.

Bereits 1628 beschäftigte sich William Harvey in Tierversuchen mit dem Fluss des Blutes durch den Lungenkreislauf und beschrieb eine Pump- und Saugfunktion der Lunge und der somit möglichen passiven Lungendurchblutung⁸. Es folgten weiterführende operative sowie experimentelle Arbeiten und Erkenntnisse über die Annahme, dass die Lungenperfusion ohne eine vorgeschaltete rechte Herzkammer möglich war und so eine univentrikuläre Blutzirkulation mittels passiver Durchblutung bestätigt werden konnte⁹⁻¹¹.

Die erste erfolgreiche Anastomose zwischen der Vena Cava Superior (VCS) und der isolierten rechten Pulmonalarterie (RPA) konnte 1956 von Meshalkin durchgeführt werden¹². In der westlichen Welt trieb vor allem William L. Glenn operative Überlegungen zur kavopulmonalen Anastomose als Grundlage für die kreislaufftrennende Operation voran^{13,14}.

Die erste erfolgreiche definitive Palliation mit einer kompletten Umgehung des rechten Ventrikels und einer Anastomose sowohl der oberen als auch der unteren Vena Cava mit der rechten Pulmonalarterie wurde 1968 durch Francis Fontan durchgeführt⁷. Dabei wurde die VCS mittels einer klassischen unidirektionalen Glenn-anastomose mit der distalen RPA verbunden, während die Vena Cava Inferior (VCI) über das rechte Herzohr mit dem proximalen Stumpf der RPA verbunden wurde.

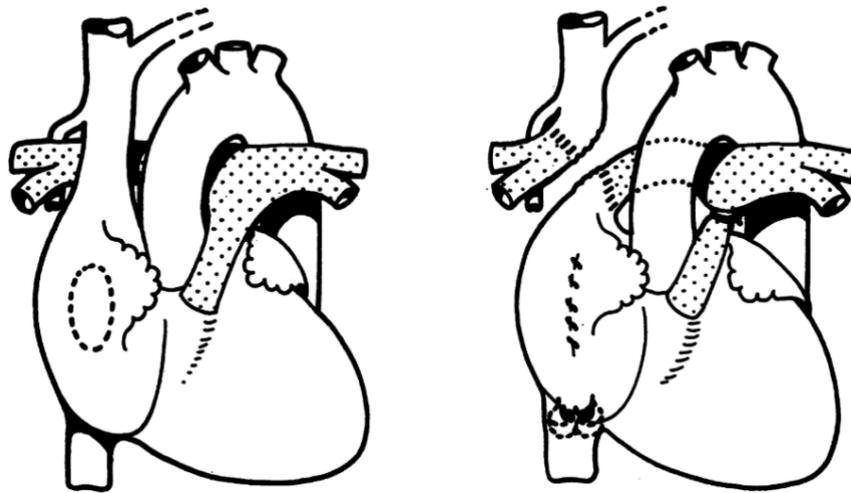


Abbildung 4: Die Fontan-Operation als operative Therapie der Trikuspidalatresie. Modifiziert von Francis Fontan.⁷

Die stufenweise Palliation wurde fortwährend von Fontan selbst und chirurgischen Kollegen weiterentwickelt und modifiziert. Zunächst wurde der intrakardiale Tunnel mit verbessertem Blutfluss zur Lunge entwickelt.^{15–18} 1985 folgte die Weiterentwicklung der klassischen Glenn Anastomose zur bidirektionalen kavopulmonale Anastomose (partielle kavopulmonale Konnektion (PCPC)), bei der die Lungenperfusion aus der Vena Cava Superior durch beide Pulmonalarterien ermöglicht wird¹⁹.

Der Begriffsursprung der Total Kavopulmonalen Konnektion (TCPC), die die PCPC um eine Anastomose der unteren Hohlvene erweitert, wurde von De Leval geprägt²⁰. Seit 1990 wird die gegenwärtig vornehmlich angewandte extrakardiale Rohrprothese angewandt. Diese erfüllt günstigere Fließeigenschaften und ist auch am schlagendem Herzen durchführbar²¹.

Diese Reihe von innovativen und fortschrittlichen experimentellen und klinischen Bemühungen haben zu einer immensen Erweiterung der herzchirurgischen Möglichkeiten geführt. So können nun Kinder mit einer großen Heterogenität an angeborenen Herzfehlern, die zum Krankheitsbild des UVH führen, von einer individuellen Therapie profitieren. Dies steigert sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten.

1.4 Natürlicher Verlauf und Pathophysiologie

Durch die Heterogenität der anatomischen Herzfehlervarianten des SV ist die Pathophysiologie dieses komplexen Herzfehlers nicht einheitlich. Gemeinsam ist den Kindern mit einem UVH, dass der Körper- und Lungenkreislauf nicht wie beim herzgesunden Menschen in Serie geschaltet ist, sondern dass die Kreisläufe parallel versorgt werden. Dies ist durch bestehende Septumdefekte auf atrialer oder ventrikulärer Ebene, sowie durch einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) möglich. Durch die septalen Defekte kommt es innerhalb des Herzens zu einer Mischung des sauerstoffreichen und sauerstoffarmen Blutes. Aus dieser Konstellation resultiert eine von Geburt an bestehende Zyanose und durch die Rezirkulation des Blutes eine erhebliche Volumenbelastung des singulären Ventrikels.

Postnatal ist die klinische Symptomatik von dem Verhältnis von Lungendurchblutung zur Kreislaufdurchblutung abhängig. Schließt sich nach einigen Tagen der Ductus arteriosus, kommt es bei einer ductusabhängigen Lungendurchblutung zu einer massiven Hypoxämie und Zyanose. Bei einer ductusabhängigen Systemdurchblutung führt der Schluss zu einer unzureichenden Perfusion des großen Kreislaufs mit kardiogenem Schock²². Je nach Verhältnis der Durchblutungen ist dabei die Zyanose, beziehungsweise die Symptomatik einer Herzinsuffizienz stärker oder schwächer ausgeprägt.

Eine ausgeglichene Hämodynamik der Kreisläufe ohne die Notwendigkeit einer operativen Palliation ist in seltenen Fälle beschrieben^{23,24}. Gegenüber dieser Ausnahme steht die Mehrheit der Patienten, deren Überlebenschancen durch eine Intervention im Sinne einer Palliation nach dem Fontan-Prinzip drastisch verbessert werden kann^{25,26}. Seit der 1969 eingeführten Fontan-Prozedur als mögliche Therapie der Kinder mit einem SV, hat sich die Lebensqualität und vor allem auch die Lebenserwartung drastisch gebessert²⁶⁻²⁸.

1.5 Therapie – die mehrstufige Palliation

Das Ziel der Palliation ist zum einen die Volumenentlastung des singulären Ventrikels sowie auch die Beseitigung der Zyanose. Diese Ziele können nicht mit nur einer Operation erreicht werden, sondern bedürfen einem mehrstufigen

Prozess. Nachdem die Patienten postnatal unter intensivmedizinischer Betreuung zunächst stabilisiert werden und ein Verschluss des Ductus arteriosus Botalli durch Prostaglandininfusionen verhindert wird, folgt der erste operative Schritt meist noch in der Neugeborenenperiode (STEP I). Dieser ist für die Stabilisierung der parallel-laufenden Kreisläufe wichtig und beinhaltet die Regulierung der Lungendurchblutung sowie die Sicherstellung eines obstruktionsfreien Ausflusstraktes des SV und damit der Körperperfusion²². Je nach anatomischen und hämodynamischen Verhältnissen kann es zu einer Notwendigkeit einer Neo-Aorta (Norwood-Operation) und systemisch-pulmonalarteriellen Shunts, oder zu einer Drosselung der Lungendurchblutung mittels Pulmonalarterienbanding kommen. Eine Damus-Kaye-Stansel-Operation ermöglicht einen stenosefreien Blutfluss in die Aorta und kann über die Größe des eingesetzten Shunts die Lungendurchblutung korrigieren. Bei der STEP I Operation sollte eine gute Balance zwischen der Entlastung des Ventrikels, aber auch einer moderaten Überflutung der Lunge gewährleistet werden, um den Wachstum der Pulmonalgefäße anzustoßen²⁹.

Wenn die Pulmonalarterien ausreichend gewachsen sind und so ein niedriger Lungengefäßwiderstand besteht, wird nach etwa drei bis sechs Monaten die VCS mittels einer oberen kavopulmonalen Anastomose mit der RPA verbunden (STEP II). So wird das systemvenöse Blut aus der oberen Körperhälfte direkt in den Pulmonalkreislauf geleitet. Dieser Schritt gilt mit einer teilweisen Trennung der Kreisläufe als die Hauptentlastung für den singulären Ventrikel. Es kann mit guten Ergebnissen entweder die Technik einer bidirektionale Glenn-Anastomose oder einer Hemi-Fontan-Operation durchgeführt werden³⁰. Dabei wird trotz verschiedener Herangehensweise die gleiche Physiologie erreicht. Welche Anastomose letztendlich angewandt wird, sollte unter Berücksichtigung der folgend geplanten Technik der TCPC (STEP III) entschieden werden³¹.

Die Total kavopulmonale Konnektion entspricht der vollständigen Trennung der beiden Kreisläufe, und damit der Komplettierung der Fontanzirkulation (STEP III). Sie wird auch als definitive Palliation bezeichnet. In diesem Schritt wird die Mischzirkulation beendet und somit auch die Zyanose beseitigt. Die TCPC wird normalerweise bei Patienten in einem Alter von 18 bis 24 Monaten durchgeführt, der perfekte Zeitpunkt der Operation wird allerdings weiterhin in der aktuellen Literatur diskutiert³²⁻³⁴. Bei diesem letzten Schritt können wieder zwei

verschiedene Operationstechniken angewandt werden. Es stehen die extrakardiale totale kavopulmonale Konnektion (ECC) und die intrakardiale totale kavopulmonale Konnektion (LT) zu Verfügung²¹. Bei der extrakardialen Technik wird das Blut aus der unteren Körperhälfte mittels einer Rohrprothese in die Pulmonalarterie geleitet. Dabei sollten vorzugsweise Prothesengrößen von über 18 mm verwendet werden, damit eine Größe mit ausreichendem Blutfluss auch nach dem Wachstum des Patienten gewährleistet ist⁶.

1.6 Operationstechnik:

1.6.1 Extrakardiales Konduit:

Zunächst wird der operative Zugang über die schon bestehende Sternotomie-Narbe eröffnet und der Operationssitus durch stumpfes und scharfes Präparieren freigelegt. Bevor ein Übergang in den Partiellen Bypass möglich ist, erfolgt ein Freipräparieren der Aorta und der unteren Hohlvene und eine systemische Heparinisierung. Im Anschluss werden die rechte Pulmonalarterie und der Vorhof freigelegt und von möglichen Verwachsungen gelöst, um eine gute Lage der Prothese zu gewährleisten. Die untere Hohlvene wird angeschlungen und von dem rechten Vorhof getrennt. Dieser wird übernäht. Die Anastomose erfolgt, wenn möglich durch eine Gore-Tex®-Prothese der Größe 18-20 mm. Bei einigen Kindern war durch die anatomischen Gegebenheiten kleinere Prothesen der Größe 14-16 mm notwendig. Nachdem die Prothese mit der unteren Hohlvene verbunden ist, wird die Prothese auf die richtige Größe zugeschnitten. Nun folgt das Anschlingen der oberen Hohlvene und eine Inzision der rechten Pulmonalarterie. Es erfolgt eine End-zu-End Anastomosierung der Prothese. Folgend kann die extrakorporale Zirkulation (EKZ) beendet werden. Anschließend werden temporäre Schrittmacherdrähte aufgenäht sowie thorakale und substernale Drainagen eingelegt. Der Perikardverschluss erfolgt mit dem Einnähen einer Gore-Tex®-Perikardmembran und das Sternum wird mit resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Nach schichtweisem Wundverschluss sowie intrakutaner Hautnaht werden die Patienten auf die Intensivstation verlegt.

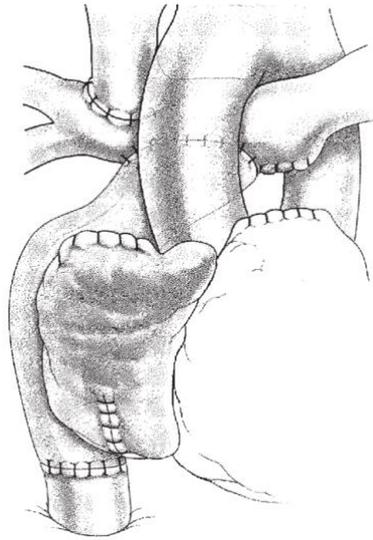


Abbildung 5: Extrakardiale Totale Kavopulmonale Konnektion. Anastomose der Prothese mit der unteren Hohlvene, sowie der rechten Pulmonalarterie.⁶

1.6.2 Intrakardialer Tunnel:

Bis zu dem partiellen Bypass entspricht das Vorgehen der oben beschriebenen Operationstechnik. Bei dieser Operationstechnik ist es notwendig in einen totalen Bypass überzugehen. Bevor dieser begonnen werden kann, erfolgt die Kanülierung der Aorta Ascendens, sowie der oberen und unteren Hohlvene und es wird systemisch heparinisiert. Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird eiskalte Bretschneider-Lösung in das Infundibulum infundiert, um eine Kardioplegie herbeizuführen. Anschließend wird der rechte Vorhof eröffnet und es folgt die Exzision des Vorhofpatches, der bei der Hemi-Fontan-Operation eingenäht wurde. Folgend wird der neue Gore-Tex®-Patch zwischen dem Ostium der unteren Hohlvene und der Ostium der oberen Hohlvene eingenäht und der Vorhof verschlossen. Dies entspricht dem Anschluss der unteren Hohlvene an die Pulmonalarterien. Nach Beendigung der EKZ entspricht das weitere Vorgehen dem oben beschriebenen Prozedere.

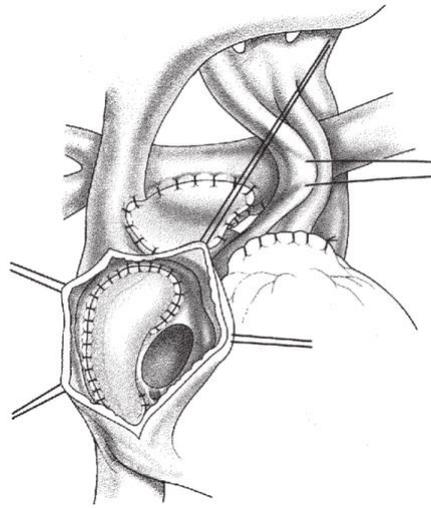


Abbildung 6: Intrakardiale Totale Kavopulmonale Konnektion. die Vorhofwand dient als Tunnel zur Konnektion der unteren Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie.⁶

1.6.3 Fenestrierung:

Eine Fenestrierung entspricht einer Schaffung eines kleinen Restshunts zwischen dem venösen und dem arteriellen System. Dieser gewollte Defekt des Fontan-Tunnels wird erwogen, wenn präoperativ viele Risikofaktoren auftreten oder wenn es intraoperativ zu einer Kreislaufinsuffizienz kommt. Diese zeigt sich durch einen zu hohen ZVD und einen geringen Füllungsdruck des singulären Ventrikels.

Bei der Operationstechnik des intrakardialen Tunnels wird der Stanzdefekt schon vor dem Einnähen des Gore-Tex-Patches in den rechten Vorhof eingefügt.

Bei dem extrakardialen Konduit wird ein Teil der Rohrprothese sowie ein Teil der Vorhofwand in direkter Nachbarschaft ausgeklemmt und ein definierter Stanzdefekt in die Rohrprothese geschaffen. Anschließend folgt die Anastomose des Stanzdefekts mit dem rechten Vorhof.

1.7 Fontanzirkulation, hämodynamische Besonderheiten

Patienten, die eine dreistufige Palliation zur Fontanzirkulation erhalten haben, zeigen einige Besonderheiten in der Hämodynamik im Unterschied zu herzgesunden Patienten. Durch die Operation sind die Kreisläufe wieder getrennt und in Serie geschaltet. Es wurde eine direkte Verbindung zwischen

systemvenösen Gefäßen und Lungenarterien mittels Umgehung des rechten Ventrikels geschaffen. Grundlage für einen funktionierenden Blutfluss ist die passive Bewegung des Blutes durch die intrathorakalen Sogkräfte bei Inspiration und der transpulmonale Gradient (TPG), der als Druckdifferenz zwischen dem linksatrialen und dem pulmonalarteriellen Druck (PAP) dient³⁵. Durch den passiven Blutfluss und dem Fehlen der zwischengeschalteten Pumpkammer ergibt sich bei den Patienten ein erhöhter Einfluss der Schwerkraft und somit ein Rückstau mit erhöhtem systemvenösen Druck^{35,36}. Eine milde Hypoxie kann einem schlechten Verhältnis von Perfusion und gewachsenen Kollateralgefäßen geschuldet sein³⁶. Diese Besonderheiten der Zirkulation erlauben nur eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit dieser Patienten nach Erholung von den Operationen^{37,38}.

Bei Herzgesunden Menschen kann sowohl die Lungenperfusion als auch die systemische Perfusion bei Belastung enorm gesteigert werden. So kann durch eine Reduktion des Lungenarterienwiderstands, einer Rekrutierung von mehreren Lungensegmenten und einer gesteigerten Ventrikulararbeit mehr Sauerstoff aufgenommen und ein erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV) erreicht werden. Durch die fehlende Triebkraft des zweiten Ventrikels kann der Systemventrikel nur das Blutvolumen pumpen, das ihm durch den passiven Blutfluss der Körpervenien zur Verfügung steht. Eine Steigerung der systolischen Ventrikelfunktion kann also bei der Fontanzirkulation nicht zu einem größeren kardialen Output führen^{35,38,39}. Es zeigte sich neben einer Verschlechterung des venösen Rückflusses auch eine Beeinträchtigung der Direktion des arteriellen Blutflusses, der zu vermehrten Verwirbelungen führt⁴⁰. Für eine ausgeglichene Hämodynamik muss allerdings ein niedriger pulmonalarterieller Widerstand mit stetigem Blutfluss und eine gute Ventrikelfunktion gewährleistet sein. Dabei präsentierte sich das System aus der kavopulmonalen Anastomose, sowie der Pulmonalarterien und -kapillaren und der Pulmonalvenen als kritische Engstelle. Kommt es in diesem System zu Hypoplasien oder Stenosen, die die Balance der Hämodynamik stören, kann es schnell zu Dekompensationen und massiver Verschlechterung der Patienten kommen^{39,41}. Die Fontan-Zirkulation ermöglicht Kindern mit einem SV ein Überleben bis ins Erwachsenenalter. Jedoch ist sie dennoch ein hämodynamischer Kompromiss, der in multiorganischen Komplikationen und damit einhergehenden Folgeerkrankungen enden kann⁴². Ein gutes Verständnis über die Physiologie der Zirkulation und deren

Konsequenzen ist daher besonders wichtig für die Betreuung dieser besonderen Patienten.

1.8 Risikofaktoren für Komplikationen

Heutzutage hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem UVH nach TCPC stark verbessert. So beträgt die 20-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nun zwischen 74%-90%^{26,43}. Die Lebenserwartung sowie auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von möglichen Langzeitkomplikationen hängen zum großen Teil von der Funktionalität der Fontanzirkulation ab. Daraus erschließt sich die bedeutende Rolle aller Aspekte, die die Zirkulation und das Outcome der Patienten beeinflussen. Typische Langzeitkomplikationen der Fontanzirkulation sind das Auftreten von Pleuraergüssen und Aszites, die Verschlechterung der Ventrikelfunktion, AV-Klappen-Insuffizienz, Protein-Verlust-Enteropathie (PLE), Herzrhythmusstörungen, Thromboembolien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Plastic Bronchitis (PB) und eine Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit^{32,44-47}.

Bereits 1977 beschrieben Choussat et al. die „Ten Commandments“ als standardisierte Auswahlkriterien für die Fontan-Operation. Ziel war es, die postoperative Mortalität und Morbidität zu reduzieren und ein gutes Outcome zu erzielen⁴⁸. Die Auswahlkriterien für die Palliation wandelten sich innerhalb der letzten Jahrzehnte durch die Entwicklung zu besseren Operationstechniken und einer verbesserten medizinischen Versorgung vor und nach der Operation und konnten 2007 von Hosein et al. auf zwei Auswahlkriterien reduziert werden. In der Arbeit wurde eine gute präoperative Ventrikelfunktion und präoperative niedrige Pulmonalarteriendrucke als wichtige Kriterien für einen erfolgreichen Früh- und Spätverlauf nach der Operation beschrieben⁴⁹. Risikofaktoren beziehungsweise Auswahlkriterien sind immer wieder Gegenstand der aktuellen Literatur, um etwaigen Hochrisikopatienten eine überlegte und vor allem die bestmögliche Therapie zu gewährleisten. So benötigen beispielsweise Patienten mit hochgradigen Klappeninsuffizienzen oder einer Hypoplasie der Pulmonalgefäße eine aggressivere medikamentöse sowie auch interventionelle Therapie als Patienten mit optimalen Kriterien^{27,43}.

Mehrere Risikofaktoren können zu einer erhöhten Mortalität führen. Dazu zählen unter anderem ein erhöhter mittlerer Pulmonalarteriendruck, eine Verschlechterung der Ventrikelfunktion, eine AV-Klappeninsuffizienz, eine portale Hypertension, sowie das Auftreten von Langzeitkomplikationen wie beispielweise einer Arrhythmie oder einer Protein-Verlust-Enteropathie^{32,44,45,47,50–54}. Ob die anatomischen Gegebenheiten, insbesondere die Ventrikelmorphologie eine Rolle in den Langzeitergebnissen spielt, wird in der Literatur mit verschiedenen Ergebnissen diskutiert^{55–60}.

1.9 Besonderheit des rechten Systemventrikels

Die Aufgabe des Systemventrikels in dem Fontankreislauf ist die Versorgung des Systemkreislaufes mit Blut. Durch die operative Palliation besteht nach TCPC eine veränderte Physiologie mit abnormaler hämodynamischer Belastung. Unter normalen Umständen wäre anatomisch und funktionell immer der linke Ventrikel für die Versorgung des Systemkreislaufs bestimmt. Da durch den operativen Fortschritt heutzutage eine sehr heterogene Gruppe an Herzfehlern mittels TCPC behandelt werden kann, entstehen Fontanzirkulationen, in denen sowohl der linke als auch der rechte Ventrikel als Systemventrikel dienen kann. Da der linke Ventrikel für seine Funktion im Hochdrucksystem des systemischen Kreislaufes konzipiert ist, ist anzunehmen, der rechte Systemventrikel könnte ein Risikofaktor für eine verschlechterte Fontanzirkulation sein^{55,61,62}.

Im Gegensatz zum linken Ventrikel zeichnet sich der rechte Ventrikel durch einen komplexeren Aufbau aus. Während der linke Ventrikel eine symmetrische, ellipsoide Form hat, erscheint der rechte Ventrikel dreieckig, wie eine auf den Kopf gestellte Pyramide. Er verfügt über ein größeres Volumen und vor allem in Bezug auf dieses Volumen eine weitaus kleinere Ventrikelmasse, als der linke Ventrikel^{63–66}.

Zudem unterscheidet sich der Aufbau der Muskelwand erheblich. Beim rechten Ventrikel sind die Muskelfasern in einer oberflächlichen und einer tiefen Schicht angeordnet. Die Fasern der oberflächlichen Schicht verlaufen für gewöhnlich zirkumferent und parallel zur atrioventrikulären Ebene, während die tiefe Schicht aus longitudinalen Muskelfasern besteht, die von der Herzbasis bis zur Herzspitze ziehen. Die Kontraktion des rechten Ventrikels verläuft also in longitudinaler Ebene und erinnert an einen Blasebalg^{63,64}. Im Unterschied dazu

zeigt sich der linke Ventrikel mit einer Dreischichtung der kardialen Muskelfibrillen. Hier ermöglichen superfiziell schräge, tiefe longitudinale und dazwischenliegende zirkumferente Myofibrillen, die weitaus komplexeren Rotations- und Torsionsbewegung des linken Ventrikels^{64,67,68}. Die systolische Kontraktion des linken Ventrikels zeigt sich durch eine Verdrehung der umschließenden Muskelwand mit in einer radialen Verkürzung und einer zirkulärer Verkleinerung des Kammerdurchmessern^{63,67}.

Die systolische Funktion des rechten Ventrikels hängt von der Kontraktion, der Vor- und der Nachlast ab. Besonders auf eine Erhöhung der Nachlast reagiert der rechte Ventrikel sensibel mit einer eingeschränkten Ventrikelfunktion⁶⁹. Im Gegensatz zum Pulmonalkreislauf herrscht im Systemkreislauf ein weitaus höherer Widerstand. Die Funktion der Volumenarbeit des rechten Ventrikels muss so zu einer Druckarbeit verändert werden, die mehr Energie und Sauerstoff benötigt^{64,70}. Durch eine Erhöhung der Nachlast und einer Erhöhung des Wandstress kann es zu einer Reduktion des Blutflusses in den Koronararterien kommen, der zu einer chronischen Ischämie führt. Durch diese Ischämie und die chronische Druckbelastung des rechten Ventrikel kommt es zu Umbauvorgängen des Organs mit einer Fibrosierung des Herzmuskels, die eine Relaxation des Herzens erschweren und so zu einer diastolischen und systolischen Funktionsstörung führen können^{65,71,72}. Ghelani et al. untersuchten den Einfluss der Ventrikelmorphologie auf die Belastung der Muskelfasern. Sie zeigten, dass der rechte Ventrikel einem erhöhten Wandstress, sowie einer vermehrten Ventrikeldilatation ausgesetzt ist und dadurch die Patienten ein erhöhtes Letalitätsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer Transplantation haben⁶².

Wegen der unterschiedlichen Anatomie und Funktion des rechten Ventrikels stellt sich die Frage des Einflusses der Ventrikelmorphologie auf den Langzeitverlauf der Patienten. Mehrere Arbeitsgruppen haben sich mit unterschiedlichen Studien dieser Frage angenommen und kamen zu verschiedenen Ergebnissen. So wurde der rechte Systemventrikel als Risikofaktor für ein schlechtes Langzeitergebnis mit einer erhöhte Mortalität detektiert^{73,74}. Andere Arbeiten zeigten keinen Einfluss der Ventrikelmorphologie auf ein schlechteren Langzeitverlauf mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko^{27,50,59}.

1.10 Zielsetzung

Am LMU Klinikum München wird die TCPC Operation als letzter Schritt zur Fontanzirkulation bei Kindern mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern durchgeführt. So werden auch Kinder, die einen singulären Ventrikel mit einer Morphologie vom rechten Typ aufweisen, operiert.

Diese retrospektive Studie beschäftigt sich mit den Kurz- und Langzeitergebnissen der Patienten, die im Zeitraum vom 2003 bis 2012 operiert wurden. In dieser Arbeit wurden die zwei unterschiedlichen morphologischen Gruppen (linker Systemventrikel und rechter Systemventrikel) gegenübergestellt. Ziel war es herauszufinden, wie sich das Outcome der beiden Gruppen unterscheidet. Dabei wurden die Patientendaten während der Operation, im folgenden Krankenhausaufenthalt und bei den Nachuntersuchungen betrachtet. Anhand der gesammelten Daten und einer detaillierten Auswertung wurden folgende Fragestellungen genauer untersucht:

1. Wie unterscheiden sich die Patientengruppen intraoperativ in Bezug auf die Operationsdauer, Komplikationen und durchgeführter Operation?
2. Zeigen sich Unterschiede in der frühpostoperativen Phase (30 Tage) in Bezug auf folgende Themen?
 - Intensiv- und Krankenhausaufenthalt
 - Kreislaufunterstützung
 - Pleuraergüsse und Aszites
 - Sauerstoffsättigung und Pulmonalarteriendruck
3. Weichen die morphologisch unterschiedlichen Gruppen hinsichtlich des Langzeitverlaufs voneinander ab?
 - Herzfunktion
 - Versagen des Fontan Kreislaufs
 - Reoperationen und Reinterventionen
4. Wie verhalten sich unsere erhobenen Daten und Analysen im Vergleich zu Ergebnissen aus internationalen Studien?

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patientenkollektiv:

In dieser Arbeit wurden die Daten von 168 Patienten retrospektiv untersucht, die im Zeitraum von 2003 bis 2012 in der herzchirurgischen Klinik des LMU Klinikums München, Großhadern einer TCPC-Operation unterzogen wurden. Alle Patienten wiesen einen schweren angeborenen Herzfehler auf, der nicht korrigierend behandelt werden konnte. Einschlusskriterium war ein Alter von maximal 4 Jahren zum Zeitpunkt der Operation, um die Gruppen besser vergleichen zu können. Die Patienten wiesen anatomisch einen rechten oder einen linken Systemventrikel auf und wurden nach dieser Morphologie in zwei Gruppen unterteilt (rSV/ISV):

Rechter Systemventrikel – rSV

Linker Systemventrikel – ISV

2.2 Kardiale Diagnosen:

Wie in der Einleitung beschrieben, können verschiedene angeborene Herzfehler zu einem funktionell univentrikulären Herzen führen. Die exakte anatomische Morphologie wurde postnatal mittels Echokardiographie sowie in Ausnahmefällen in Herzkatheter-Untersuchungen bestimmt. In der Gruppe des ISV waren die Diagnose der Trikuspidalatresie (TA) und die Diagnose des Double Inlet Left Ventricle (DILV) als Grund für einen hypoplastischen rechten Ventrikel am häufigsten. In der Gruppe des rSV litten am meisten Patienten unter einem klassischen hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS).

2.3 Präoperative Daten:

Präoperativ erfolgte bei den 168 Patienten eine Erhebung der Anamnese, eine klinische Untersuchung und eine Entnahme eines Routinelabors. Noch offene morphologische Besonderheiten sowie weitere Fehlbildungen und die Einschätzung der Hämodynamik wurde präoperativ mittels

Laboruntersuchungen, Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm und Herzkatheteruntersuchungen erhoben. Hier wurden vor allem die ventrikuläre Funktion, mögliche Herzklappenfehler und -stenosen sowie der pulmonalarterielle Widerstand berücksichtigt. Die Unterteilung der Patientengruppen ergab sich aus den in der echokardiographischen Untersuchung gefundenen morphologischen Patientencharakteristika.

2.4 Intraoperative Parameter:

Intraoperativ wurden die in Tabelle 1 erhobenen Befunde verglichen.

Intraoperative Parameter	Operationstechnik (ECC/ICT) Fenestrierung Prothesengröße HLM-Zeit Aortenklemmzeit Reperfusionzeit Extubation direkt postoperativ Komplikationen - Verwachsungen - Blutung - Verletzungen umliegender Strukturen - Kammerflimmern - Kreislaufinsuffizienz - Elektrolytentgleisung Additiver Eingriff - AV-Klappen Rekonstruktion - Atrioseptektomie - Gefäßerweiterungen - Gefäßverschlüsse
---------------------------------	---

Tabelle 1: Intraoperativ erhobene Parameter.

2.5 Frühpostoperative Parameter:

Alle 168 Kinder wurden postoperativ auf der Kinderintensivstation betreut. Hier wurden die Patienten hinsichtlich der Kreislauffunktion sowie der Vitalparameter überwacht. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf dem arteriellen Blutdruck, dem ZVD bzw. dem Pulmonalarteriendruck, der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz. Retrospektiv erhoben wir die Dauer des Intensivstation- und Krankenhausaufenthalts und die in Tabelle 2 weiteren erhobenen Vergleichsparameter.

Frühpostoperative Parameter	Dauer Intensivstationsaufenthalt Dauer Krankenhausaufenthalt Dauer Intubation Dauer Sauerstoff-Bedarf Dauer Katecholamin-Bedarf Aufreten prolongierter Pleuraergüsse Aufreten prolongiertem Aszites Dialysepflichtigkeit Temporäre Schrittmacherstimulation ZVD/PAP Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
------------------------------------	--

Tabelle 2: Frühpostoperativ erhobene Parameter

2.6 Spätpostoperative Parameter:

Die Nachuntersuchungen der Patienten erfolgte in halbjährlichen oder jährlichen Abständen in der kinderkardiologischen Ambulanz der Klinik oder bei niedergelassenen Kinderkardiologen. Die spätpostoperativen Parameter wurden nach drei, sechs und zwölf Monaten, sowie nach drei, fünf, zehn und dreizehn Jahren erhoben. Bei der Vorstellung der Patienten erfolgte eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, ein EKG, eine echokardiographische Untersuchung sowie eine Blutentnahme zur Laborkontrolle. Zusätzlich wurde die

Notwendigkeit einer erneuten Operation oder einer Intervention erhoben. Die erhobenen Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt:

Anamnese und körperliche Untersuchung	Größe (cm) Gewicht (kg) Kardiale Medikation Sauerstoffsättigung (%) Tod Herztransplantation Auftreten von PLE und PB
EKG	Herzfrequenz Sinusrhythmus Tachykarde Herzrhythmusstörung Bradykarde Herzrhythmusstörung Schrittmachergebrauch
Echokardiographie	Funktion des singulären Ventrikels AV-Klappen Insuffizienzen
Laboruntersuchung	BNP, NT-pro-BNP
Herzkatheter	Re-Interventionen
OP	Re-Operationen

Tabelle 3: Spätpostoperativ erhobene Parameter. PLE= Protein-Losing-Enteropathy, PB=plastic bronchitis, BNP/NT-pro-BNP=Brain Natriuretic Peptide (Herzinsuffizienzmarker).

2.7 Statistische Analyse:

Die Datenerhebung der Patienten erfolgte mit verschiedenen Ressourcen. Intraoperative Daten wurden aus den Operationsberichten und dem Kardiosoft-System erhoben. Die Einsicht der Patientenakten erfolgte entweder in digitalisierter Form im KAS System oder aus dem Zentralarchiv und der Kinderintensivstation des LMU Klinikums. Um den Umfang der Daten zu erweitern wurden die zuständigen weiterbehandelnden Kinderkardiologen der

Patienten angeschrieben, um fehlende Daten zu komplettieren. Die Datenerhebung erfolgte zunächst mit Microsoft EXCEL. Die anschließende Analyse wurde mit IBM Statistics SPSS 24 durchgeführt. Auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test untersucht. Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden für quantitative Merkmale das arithmetische Mittel (Mittelwert) und die Standardabweichung (SD) sowie der Median mit der Spannweite (Range) errechnet. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden für diese Arbeit im Text meist nur der Median sowie die Spannweite angegeben. Diesbezügliche statistische Tests wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Mithilfe von Kreuztabellen wurden nominale Variablen mit der Anzahl (n) sowie der Prozentzahl angegeben und mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) oder dem exaktem Fisher-Test auf Unabhängigkeit analysiert. Für die Variablen Re-Operationen und Re-Interventionen sowie dem Auftreten von Arrhythmien, PLE und PB wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Zur graphischen Darstellung wurden Streudiagramme, Boxplots oder gruppierte Balkendiagramme verwendet. Bei den verwendeten Tests wurde ein Signifikanzniveau α für den p-Wert von <0.05 als statistisch signifikant festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus insgesamt 168 Patienten zusammen. Von diesen Patienten waren 68 (40,5%) weiblich und 100 (59,5%) männlich. 43 (25,6%) Patienten wiesen einen linken Systemventrikel (ISV) auf und 125 (74,4%) hatten einen rechten Systemventrikel (rSV). Zum Zeitpunkt der Fontan Operation betrug das mediane Alter 2,65 Jahre (1,37-3,99 Jahre) und die Patienten wiesen im Median ein Gewicht von 12,4 kg (7,68-18,2 kg) auf.

3.2 Kardiale Diagnose

Für die statistische Analyse wurden die Patienten anhand ihrer kardialen Diagnosen in zwei Gruppen unterteilt: 43 (25,6%) Patienten in der Gruppe mit linken Systemventrikel (ISV) und 125 (74,4%) Patienten in der Gruppe mit rechten Systemventrikel (rSV). In Abbildung 7 sind die kardialen Diagnosen aus der Gruppe des rechten Systemventrikels aufgeführt. Diese Gruppe setzte sich aus 88 (70,4%) Patienten mit einem HLHS, 14 (11,2%) Patienten mit einem DORV, 8 (6,4%) Patienten mit einer TGA, 9 (7,2%) Patienten mit einer Kombination aus DORV und TGA sowie 6 (4,8%) Patienten mit einem unbalancierten AVSD zusammen.

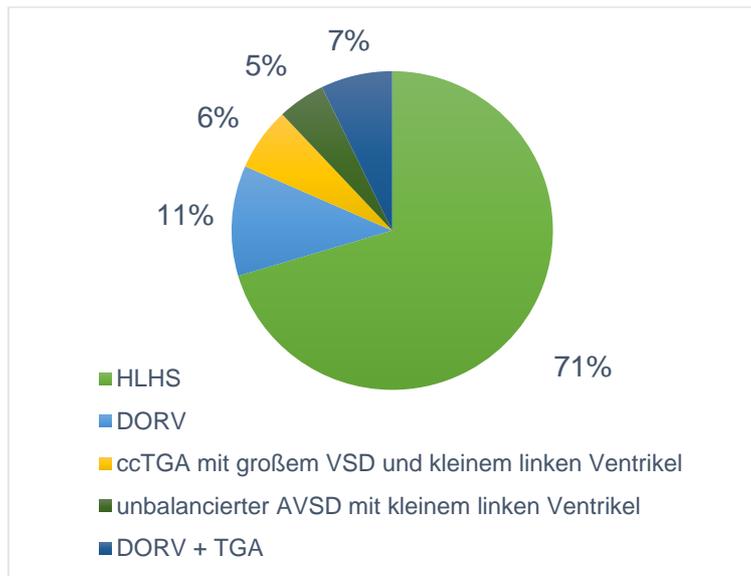


Abbildung 7: Kardiale Diagnosen mit Zugehörigkeit zur Gruppe des rechten Systemventrikels. HLHS=Hypoplastisches Linksherzsyndrom, DORV=Double outlet right ventricle, ccTGA=congenitally corrected transposition of the great arteries, VSD=Ventrikelseptumdefekt, AVSD=Atrioventrikulärer Septumdefekt.

Die kardialen Diagnosen aus der Gruppe mit einem linken Systemventrikel unterteilten sich in 14 (32,6%) Patienten mit einer TA, 13 (30,2%) Patienten mit einem DILV, 9 (20,9%) Patienten mit einer TGA, 4 (9,3%) Patienten mit einem unbalancierten AVSD sowie 3 (7%) Patienten mit einer PA (Abbildung 8).

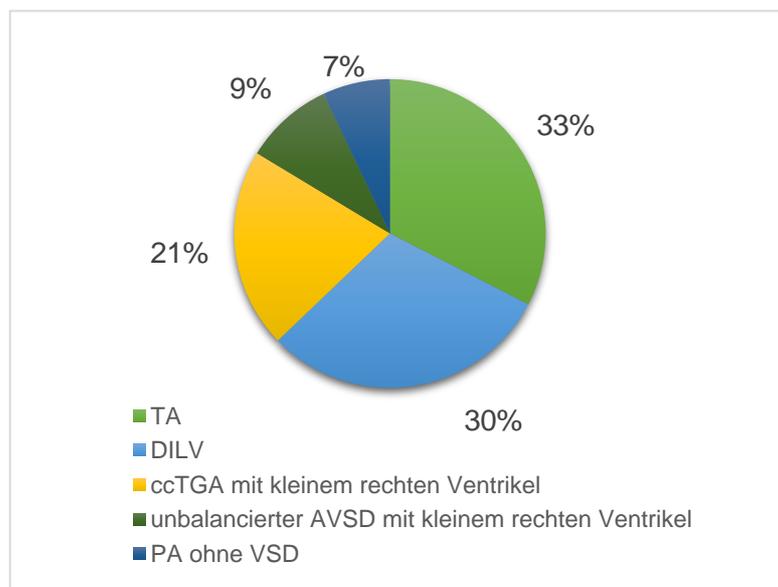


Abbildung 8: Kardiale Diagnosen mit Zugehörigkeit zur Gruppe des linken Systemventrikels. TA=Trikuspidalatresie, DILV=Double Inlet Left Ventricle, ccTGA=congenitally corrected transposition of the great arteries, AVSD=Atrioventrikulärer Septumdefekt, PA=Pulmonalatresie, VSD=Ventrikelseptumdefekt.

3.3 Voroperationen

Vor der definitiven Kreislaufftrennung mittels TCPC wurde bei dem Großteil der Patienten vorangehende Operationen durchgeführt. Diese dienen zum einen der Regulierung der Lungendurchblutung (1. Palliation) zum anderen der Entlastung des volumenbelastenden Herzens sowie als Vorbereitung für die TCPC (2. Palliation). Tabelle 4 zeigt die vorangegangenen Operationen, sowie das mediane Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt.

Palliation 1	gesamt	rSV	ISV
Anzahl n, (Prozent)	151 (89,9%)	116 (92,8%)	35 (81,4%)
Alter (Tage)			
Mittelwert ± SD	26,36 ± 52,9	24,72 ± 50,6	43,21 ± 80,1
Median (Min – Max)	12 (2-385)	12 (3-326)	14 (2-385)
Art der Palliation			
Rashkind	2 (1,2%)	2 (1,6%)	-
Hybrid Therapie	8 (4,8%)	8 (6,4%)	-
Norwood	106 (63,1%)	106 (63,1%)	-
Zentraler aortopulmonaler Shunt	1 (0,6%)	-	1 (2,3%)
Damus Kaye Stansel	3 (1,8%)	-	3 (7%)
Pulmonalarterien-Banding	8 (4,8%)	-	8 (18,6%)
Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt	23 (13,7%)	-	23 (53,6%)

Tabelle 4: Vorangegangene Operation auf dem Weg zur TCPC: Palliation 1.

Palliation 2	gesamt	rSV	ISV
Anzahl n, (Prozent)	157 (93,5%)	116 (92,8%)	41 (95,3%)
Alter (Wochen)			
Mittelwert ± SD	34 ± 16	32,1 ± 12	37 ± 21
Median (Min – Max)	31 (9-117)	29 (16-111)	32 (9-117)
Art der Palliation (PCPC)			
Bidirektionale kavopulmonale Konnektion	128 (76,2%)	89 (71,2%)	39 (90,7%)
Hemi-Fontan	39 (23,2%)	35 (28%)	4 (9,3%)

Tabelle 5: Vorangegangene Operation auf dem Weg zur TCPC: Palliation 2.

Bei der ersten Palliation wurde die Lungendurchblutung bei 130 (77,4%) Patienten durch eine Shunt-Operation zwischen der Aorta bzw. einer systemischen Arterie und der Pulmonalarterie verbessert. Dabei wurde bei 45 (26,8%) Patienten ein modifizierter Blalock-Taussig-Shunt durchgeführt, 2 (1,2%) Patienten erhielten einen zentralen aortopulmonalen Shunt und bei 67 (40%) Patienten wurde ein Sano-Shunt durchgeführt. Eine Drosselung der Lungenperfusion wurde bei 8 (4,8%) Patienten durch ein Pulmonalarterienbanding erreicht. Eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion wurde bei 3 (1,8%) Patienten mit einer Damus-Kaye-Stansel-OP beseitigt. Bei 8 (4,8%) Patienten war eine Intervention mittels Hybrid-Therapie notwendig. Bei restriktiven Foramen Ovale wurde bei 2 (1,2%) Patienten ein Rashkind-Manöver (Ballonseptostomie) durchgeführt.

In einem zweiten Schritt der Palliation war bei 167 (99,4%) Patienten die PCPC-Operation der TCPC vorausgegangen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt dieser Operation betrug 31 Wochen (9-117 Wochen). Dabei wurde bei insgesamt 128 (76,2%) Patienten eine Anastomose der oberen Hohlvene mittels einer bidirektionalen kavopulmonalen Konnektion durchgeführt. 39 (23,2%) Patienten erhielten eine Hemi-Fontan Operation als Vorbereitung auf einen intrakardialen Tunnel.

3.4 Präoperative Daten

Bei den erhobenen präoperativen Daten unserer Patienten ergaben sich bei den Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede der beobachteten Merkmale. Das mediane Gewicht zum Zeitpunkt der TCPC betrug 12,4 kg (7,68-18,2 kg). Die Sauerstoffsättigung war bei beiden Gruppen im Median erniedrigt. Hier fanden sich Werte von 81% (63-94%) bei der rSV-Vergleichsgruppe, sowie 80% (73-90%) bei der ISV-Vergleichsgruppe. Der Hb-Wert war mit einem medianen Wert von über 16 g/dl (11,1-23,3 g/dl) bei beiden Gruppen erhöht. Der mittlere Pulmonalarteriendruck lag jeweils im Median bei 11 mmHg (2-20 mmHg) und der transpulmonale Gradient bei 4 mmHg (2-7 mmHg). Unsere Patienten zeigten fast durchweg eine gute Ventrikelfunktion in der Echokardiographie. Nur ein Patient mit einem rSV wies eine mäßige Ventrikelfunktion auf. Die präoperativen Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

TCPC, präoperative Daten	gesamt	rSV	ISV	p-Wert
Anzahl n, (Prozent)	168 (100%)	125 (74,4%)	43 (25,6%)	
Geschlecht				
männlich	100 (59,5%)	78 (62,4%)	22 (51,2%)	
weiblich	68 (40,5%)	47 (37,6%)	21 (48,8%)	0,211
Alter (Jahre)				
Mittelwert ± SD	2,71 ± 0,55	2,66 ± 0,55	2,84 ± 0,55	
Median (Min – Max)	2,65 (1,37-3,99)	2,59 (1,37-3,99)	2,87 (1,8-3,82)	0,055
Gewicht (kg)				
Mittelwert ± SD	12,4 ± 1,64	12,28 ± 1,58	12,75 ± 1,78	
Median (Min – Max)	12,4 (7,68-18,2)	12,3 (7,68-16,5)	12,5 (10,3-18,2)	0,251
Sauerstoffsättigung (%)				
Mittelwert ± SD	81,07 ± 5,45	80,75 ± 5,76	82,08 ± 4,25	
Median (Min – Max)	81 (63-94)	80 (63-94)	83 (73-90)	0,242
Hb - Wert (g/dl)				
Mittelwert ± SD	16,6 ± 1,8	16,64 ± 1,87	16,52 ± 1,6	
Median (Min – Max)	16,5 (11,1-23,3)	16,6 (11,1-23,3)	16,5 (12,9-19,9)	0,656
Systolischer Ventrikeldruck (mmHg)				
Mittelwert ± SD	87,18 ± 13,34	87,62 ± 13,68	85,87 ± 12,34	
Median (Min – Max)	85,5 (63-135)	86 (63-135)	84 (64-128)	0,673
diastolischer Ventrikeldruck (mmHg)				
Mittelwert ± SD	0,08 ± 4,99	-0,01 ± 5	0,33 ± 5,1	
Median (Min – Max)	0 (-13-12)	0 (-13-12)	0 (-13-10)	0,666
enddiastolischer Druck (mmHg)				
Mittelwert ± SD	10,76 ± 3,34	10,6 ± 3,34	11,26 ± 3,33	
Median (Min – Max)	11 (2-22)	11 (2-22)	11 (5-18)	0,334
mPAP (mmHg)				
Mittelwert ± SD	11 ± 2,61	10,89 ± 15	11,33 ± 13	
Median (Min – Max)	11 (2-20)	11 (2-17)	11 (7-20)	0,588
transpulmonaler Gradient				
Mittelwert ± SD	4,26 ± 1,35	4,12 ± 5	4,58 ± 0,9	
Median (Min – Max)	4 (2-7)	4 (2-7)	5 (3-6)	0,21
Ventrikelfunktion (n, %)				
gut	161 (95,8%)	120 (96%)	41 (95,3%)	
mäßig	1 (0,6%)	1 (0,8%)	0	1
schlecht	0	0	0	

Tabelle 6: Präoperativ erhobene Parameter

3.5 Fontan-OP und intraoperative Daten

3.5.1 Operation

Zur definitiven Palliation des Herzfehlers und zur Beseitigung der Zyanose wurde bei 131 (78%) Patienten eine TCPC im Sinne eines extrakardialen Konduits vollzogen. Hier ergab sich mit 92 (73,6%) Patienten in der rSV Gruppe zu 39 (90,7%) in der ISV Gruppe ein signifikanter Unterschied ($p=0,019$). Der intrakardiale laterale Tunnel fand bei insgesamt 37 (22%) Patienten Anwendung. Dabei wurden 33 (26,4%) Patienten mit einem rechten Systemventrikel und 4 (9,3%) Patienten mit einem linken Systemventrikel intrakardial operiert (Abbildung 9). Eine Fenestrierung war bei insgesamt 39 (23,2%) der Patienten notwendig. Dabei unterschieden sich die Vergleichsgruppen signifikant. Es waren bei 35 (28,9%) Patienten mit rSV und bei 4 (9,5%) Patienten mit ISV eine Fenestrierung nötig ($p= 0,011$). Für den Fontan-Konduit wurden Gore-Tex Prothesen der Größen 14 mm bis 20 mm verwendet. Dabei konnte dem Großteil der Patienten ($n=94$ (56%)) die 18 mm Prothese implantiert werden.

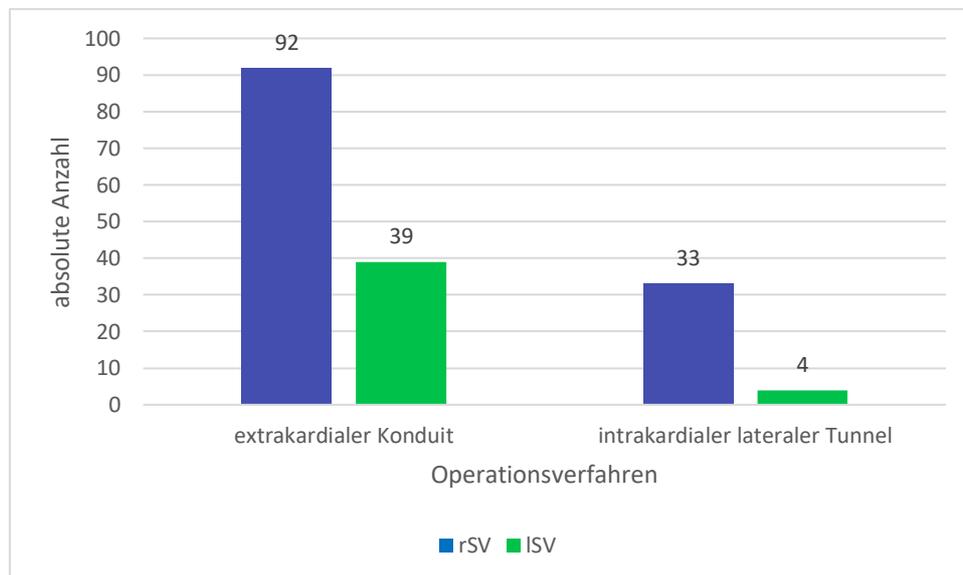


Abbildung 9: Technik der TCPC. Im Vergleich rSV und ISV.

3.5.2 Intraoperative Daten

Bei dem Vergleich der intraoperativen Daten der Patientengruppen fielen einige signifikante Unterschiede auf (Tabelle 6). Die Bypass-Zeit und die Reperfusion-Zeit der Gruppen unterschieden sich im Median nicht wesentlich. Wenn man die Mittelwerte betrachtet, zeigen sich allerdings höhere Werte bei der rSV-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Die Patienten mit einem rechten Systemventrikel zeigten eine längere Aortenklemmzeit mit einem Median von 30 min (5-75 min) im Vergleich zu den Patienten mit einem linken Systemventrikel mit 23 min (11-38 min). Operative Komplikationen traten signifikant öfter bei ISV auf ($p=0,024$). Dabei handelt es sich jedoch bei 93% der Patienten aus der ISV-Gruppe um schwere Verwachsungen, die zwar eine längere Operationsdauer verursachten, aber ohne Folgen verliefen. Insgesamt wurde bei 32 (19%) Patienten eine weitere kardiochirurgische Prozedur zum Zeitpunkt der TCPC durchgeführt. Dabei handelte es sich beispielweise um 10 (8%) Patienten der rSV Vergleichsgruppe, bei denen eine Trikuspidalklappen-Rekonstruktion nötig war. Eine intraatriale Septektomie wurde bei insgesamt 8 (5%) Patienten durchgeführt. Auftretende Unterschiede waren nicht signifikant.

intraoperative Daten	gesamt	rSV	ISV	p-Wert
Bypass-Zeit (min)				
Mittelwert \pm SD	62,89 \pm 31,42	63,26 \pm 31,32	61,86 \pm 32,04	
Median (Min – Max)	56 (23-212)	57 (23-212)	49 (28-161)	0,484
Aortenklemmzeit (min)				
Mittelwert \pm SD	31,26 \pm 12,82	32,7 \pm 12,63	21 \pm 4,95	
Median (Min – Max)	29 (5-75)	30 (5-75)	23 (11-38)	0,006
Reperfusionszeit (min)				
Mittelwert \pm SD	32,1 \pm 31,5	31,96 \pm 32,59	32,67 \pm 28,33	
Median (Min – Max)	19 (6-163)	19 (6-163)	19 (10-78)	0,982
Fenestrierung (n, %)	39 (23,2%)	35 (28%)	4 (9,3%)	0,011
Operative Komplikationen (n, %)	33 (19,6%)	19 (15,2%)	14 (32,6%)	0,024
TCPC-assoziiertes Eingriff (n, %)	32 (19,1%)	26 (20,8%)	6 (14%)	0,376

Tabelle 7: Intraoperativ erhobene Parameter.

3.6 Frühpostoperative Daten

Im frühpostoperativen Verlauf wurden Daten von allen 168 Patienten während der ersten 30 Tage nach TCPC gesammelt und ausgewertet (Tabelle 7).

3.6.1 Intensiv- und Krankenhausaufenthalt

Patienten der rSV-Gruppe wiesen eine signifikant verlängerte Liegedauer auf Intensivstation auf. Während der Median bei beiden Gruppen den gleichen Wert hatte (rSV 5 (1-135) und ISV 5 (1-18) Tage), zeigte der Vergleich der Mittelwerte einen signifikanten Unterschied. Hier zeigte sich die verlängerte Dauer von einem Mittelwert von 8,1 Tagen (SD 12,76) bei rSV zu einem Wert von 5,2 Tagen (SD 3,12) bei ISV ($p=0,041$). Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthalts fiel ebenso ein signifikanter Unterschied auf. Patienten mit einem rechten Systemventrikel verbrachten im Median 20 Tage (8-144 Tage) im Krankenhaus, während Patienten mit einem linken Systemventrikel nur eine Liegedauer von 16 Tagen (10-29 Tage) aufwiesen ($p=0,01$). Für eine übersichtlichere Darstellung der Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus wurde bei den Boxplots (Abbildungen 10,11) ein Patient ausgeschlossen, der mit einer Liegedauer von 135 Tagen auf Intensivstation und 144 Tagen im Krankenhaus deutlich von der Gruppe abweicht. Eine Veränderung der statistischen Signifikanz ergibt sich daraus nicht.

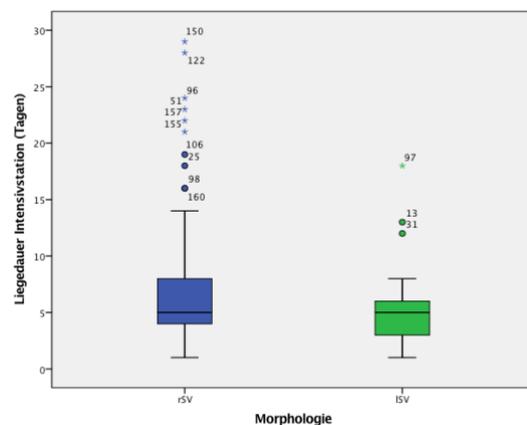
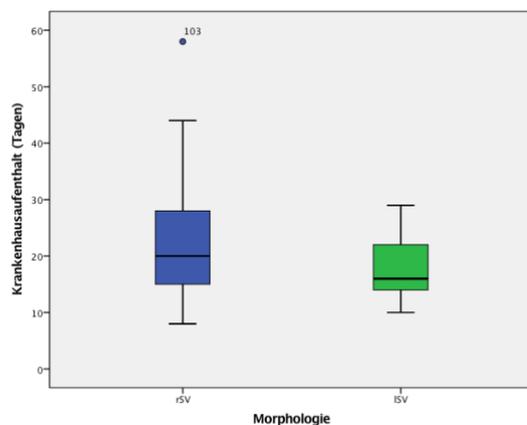


Abbildung 10: Boxplot links: Gegenüberstellung der Dauer des Krankenhausaufenthalts bei rSV und ISV ($p=0,01$).

Abbildung 11: Boxplot rechts: Gegenüberstellung der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation bei rSV und ISV ($p=0,041$).

3.6.2 Intubationsdauer

Der Anteil der Patienten, die am Tag der Operation bereits extubiert werden konnten, betrug 79,2% (n=133). Bei den Patienten mit einer länger bestehenden Intubation bestand eine prolongierte Dauer mit einem Median von 2,5 Tagen (2-21 Tage) bei der rSV-Vergleichsgruppe, während nur eine mediane Intubationsdauer von 1 Tag (1-8 Tage) bei der ISV-Gruppe notwendig war. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

3.6.3 Medikamentöse und mechanische Kreislaufunterstützung

Bezüglich der beobachteten Dauer der medikamentösen Kreislaufunterstützung unterschieden sich die Gruppen nicht. Eine hämodynamische Unterstützung mit Adrenalin, Noradrenalin, Milrinon, Dobutamin oder Dopamin war im Median einen Tag notwendig. Eine mechanische Kreislaufunterstützung mittels Extrakorporalem Life Support (ECLS) war nur bei einem Patienten (rSV-Gruppe) für die Dauer von 10 Tagen erforderlich. Auch eine Dialyse war nur bei einem Patienten mit rechtem Systemventrikel notwendig.

3.6.4 Prolongierte Pleuraergüsse und Aszites

Bei einigen Patienten entwickelten sich postoperativ Pleuraergüsse oder Aszites. Als relevant wurden Ergüsse mit einer Dauer über sieben Tagen erachtet. Dabei traten während des Krankenhausaufenthalts signifikant häufiger prolongierte Pleuraergüsse bei den rSV-Patienten (n=47 (37,6%)) als bei den ISV-Patienten (n=7 (16,3%)) auf ($p=0,013$, Abbildung 12). Zu einer verlängerten Dauer von Aszites kam es bei unserem Patientenkollektiv in 13 Fällen (7,7%), ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen bestand jedoch nicht.

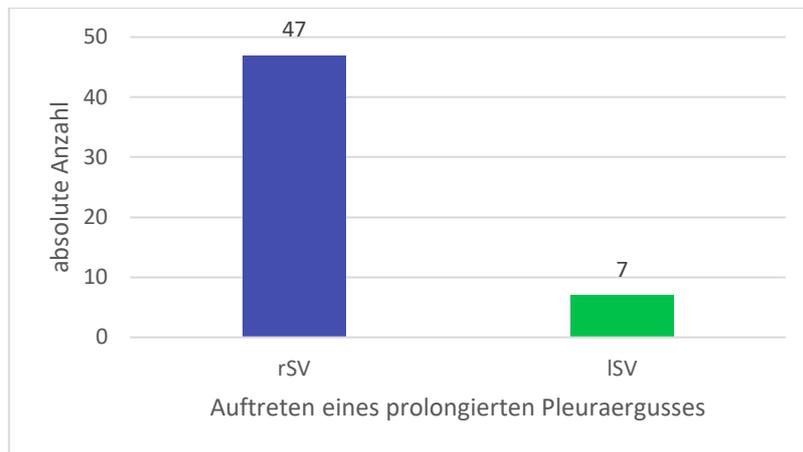


Abbildung 12: Auftreten von prolongierten Pleuraergüssen im Vergleich.

3.6.5 Sauerstoffsättigung und Sauerstoffapplikation

Im Hinblick auf die beobachtete Dauer der Sauerstoffapplikation unterschieden sich die Gruppen nicht. Bei beiden Vergleichsgruppen war eine Sauerstoffgabe für eine mediane Dauer von 6 Tagen (0-142 Tage) notwendig. Damit zeigten beide Gruppen im frühpostoperativen Verlauf gute Sauerstoffsättigungen. Insgesamt kam es während der 30-tägigen Beobachtungsdauer nur zu leichten Schwankungen, die sich in medianen Werten von 93-97% bewegten. Am ersten postoperativen Tag wiesen die Patienten mit einem rechten Systemventrikel eine signifikante Erniedrigung der Sauerstoffsättigung auf 93% (63-100%), während die Sauerstoffsättigung der ISV-Gruppe im Median einen Wert von 97% (86-100%) aufwies ($p=0,031$). An den darauffolgenden Tagen der frühpostoperativen Beobachtung fiel kein signifikanter Unterschied der Sauerstoffsättigungen auf.

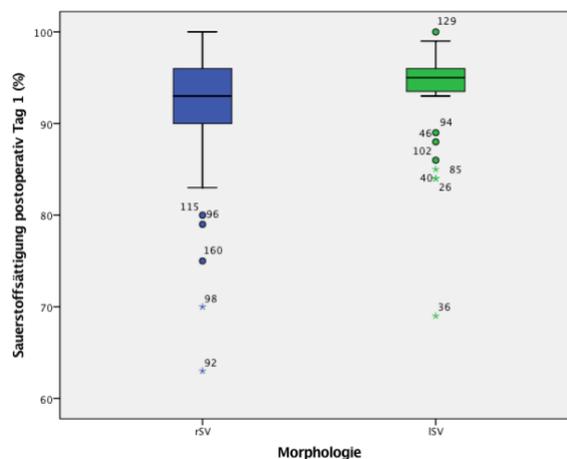


Abbildung 13: Arterielle Sauerstoffsättigung in % am ersten postoperativen Tag im Vergleich.

3.6.6 Pulmonalarterieller Druck

Der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) entwickelte sich bei beiden Vergleichsgruppen sehr positiv. Direkt postoperativ kam es zu einem signifikanten Unterschied der Drücke. Während die Patienten mit einem systemisch rechten Ventrikel einen medianen mPAP von 16 mmHg (8-27 mmHg) aufwiesen, präsentierte sich die ISV-Gruppe mit einem Median von 14,5 mmHg (7-20 mmHg). Dabei wurde eine deutliche Signifikanz mit einem p-Wert von 0,001 erreicht. Die Messungen nach 24h und 48h zeigten einen Abfall der mPAP-Werte (Abbildung 14). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,354$ und $p=0,138$).

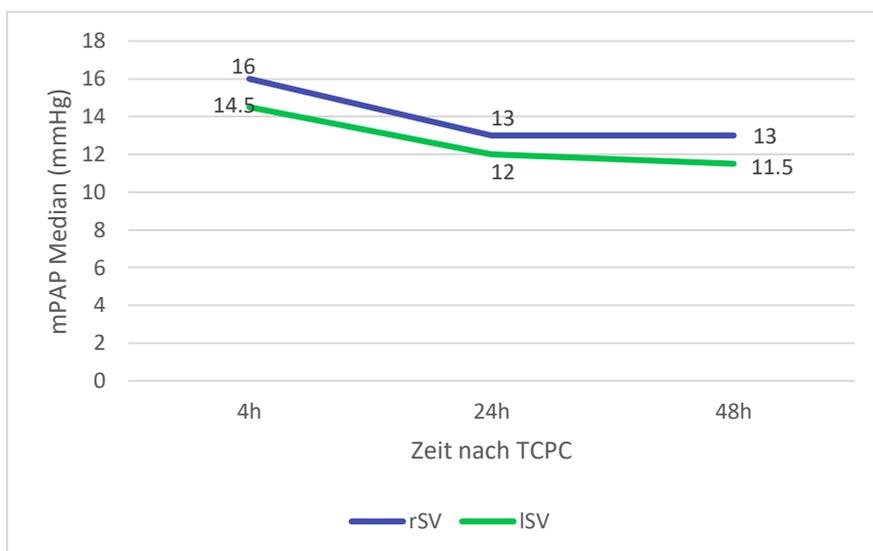


Abbildung 14: mittlerer Pulmonalarteriendruck in mmHg vier Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden postoperativ im Vergleich.

Frühpostoperative Daten	gesamt	rSV	ISV	p-Wert
Dauer ICU (d)				
Mittelwert ± SD	7,35 ± 11,18	8,09 ± 12,76	5,19 ± 3,12	
Median (Min – Max)	5 (1-135)	5 (1-135)	5 (1-18)	0,041
Krankenhausaufenthalt (d)				
Mittelwert ± SD	21,47 ± 12,76	22,8 ± 14,25	17,6 ± 5,1	
Median (Min – Max)	18 (8-144)	20 (8-144)	16 (10-29)	0,01
Extubation am Tag der OP	133 (79,2%)	97 (77,6%)	36 (73,7%)	0,658
Dauer prolongierter Intubation (d)				
Mittelwert ± SD	4,36 ± 5,39	4,77 ± 5,83	2,86 ± 3,18	
Median (Min – Max)	1 (1-21)	2,5 (1-21)	1 (1-8)	0,42
Dauer Sauerstoff (d)				
Mittelwert ± SD	8,62 ± 12,15	9,38 ± 13,83	6,4 ± 3,81	
Median (Min – Max)	6 (0-142)	6 (0-142)	6 (0-19)	0,24
Dauer Katecholamine (d)				
Mittelwert ± SD	4,59 ± 23,38	3,46 ± 11,47	7,74 ± 41,61	
Median (Min – Max)	1 (0-274)	1 (0-121)	1 (0-274)	0,257
Dauer ECMO (d)	10	10	-	
ECLS – Gebrauch nach OP	1 (0,6%)	1 (0,8%)	0 (0%)	1
Dialyse	1 (0,6%)	1 (0,8%)	0 (0%)	1
Prolongierter Pleuraerguss (> 7 Tage)	54 (32,1%)	47 (37,6%)	7 (16,3%)	0,013
Prolongierter Aszites (> 7 Tage)	13 (7,7%)	9 (7,2%)	4 (9,3%)	0,739

Tabelle 8: Frühpostoperative Parameter.

3.7 Spätpostoperative Daten

3.7.1 Patientenkollektiv im Follow Up

Für den spätpostoperativen Verlauf wurden die Daten nach drei und sechs Monaten, sowie nach einem, drei, fünf, zehn und 13 Jahren postoperativ erhoben. Nach dem frühpostoperativen Verlauf kam es bei 97 Patienten (57,7%) zu einem „lost to Follow-up“. In Tabelle 8 ist die Anzahl der untersuchten Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten veranschaulicht.

Patientenanzahl	gesamt	rSV	ISV
3 Monate (n, %)	48 (28,6%)	33 (26,4%)	15 (34,9%)
6 Monate (n, %)	33(19,6%)	23 (18,4%)	10 (23,3%)
12 Monate (n, %)	47 (28%)	30 (24%)	17 (39,5%)
3 Jahre (n, %)	58 (34,5%)	36 (28,8%)	22 (51,2%)
5 Jahre (n, %)	44 (26,2%)	25 (20%)	19 (44,2%)
10 Jahre (n, %)	34 (20,2%)	21 (16,8%)	13 (30,2%)
13 Jahre (n, %)	16 (9,5%)	8 (6,4%)	8 (18,6%)

Tabelle 9: Anzahl der Patienten, die zu den Nachuntersuchungen erschienen sind.

3.7.2 Ventrikelfunktion

Zur Verlaufsdagnostik wurde die Ventrikelfunktion mittels einer Echokardiographie beurteilt. Dabei wurde sowohl die diastolische als auch die systolische Funktion des singulären Ventrikels betrachtet und in die Funktionen „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ unterteilt. Dabei präsentierten sich beide Vergleichsgruppen mit fast ausschließlich guter Ventrikelfunktion. Zum Zeitpunkt der Entlassung nach der TCPC-Palliation zeigten sich lediglich zwei Patienten (1,6%) der rSV-Gruppe mit einer mäßigen Ventrikelfunktion. Ebenso bei den Patienten mit rechtem Systemventrikel wies ein Patient (12,5%) nach dreizehn Jahren eine schlechte Ventrikelfunktion auf. Die ISV-Vergleichsgruppe stellte sich im Beobachtungszeitraum durchweg mit einer guten Ventrikelfunktion dar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.7.3 Insuffizienz der Systemklappe

Nach TCPC blieb den Patienten noch eine systemische AV-Klappe, über die das Blut in den Systemventrikel floss. Entwickelte sich eine Insuffizienz dieser Systemklappe konnte dies eine Insuffizienz des Fontankreislaufs zur Folge haben. Um gegebenenfalls notwendige Korrekturoperationen der Systemklappe zu planen, wurden diese Insuffizienzen mittels Echokardiographie akribisch untersucht und in drei Schweregrade unterteilt. Der zeitliche Verlauf des Auftretens einer AV-Klappeninsuffizienz ist in Abbildung 15 und 16 veranschaulicht. Bei beiden Vergleichsgruppen zeigte sich im Laufe der postoperativen Entwicklung einen Rückgang der Patienten, die frei von einer Insuffizienz ihrer Systemklappe waren.

In der Gruppe mit rechtem Systemventrikel waren 38 Patienten (30,4%) bei Entlassung ohne eine Insuffizienz der systemischen AV-Klappe. Zu diesem Zeitpunkt wiesen 46 Patienten (36,8%) eine Insuffizienz Grad I, 35 Patienten (28%) eine Insuffizienz Grad II und 6 Patienten (4,8%) eine Insuffizienz Grad III auf. Im zeitlichen Verlauf der nächsten dreizehn Jahre verringerte sich der Anteil der Patienten ohne Systemklappeninsuffizienz. So zeigten sich 10 Jahre nach der TCPC Operation nur noch ein Patient (4,5%) ohne eine Klappeninsuffizienz. Dagegen stieg der Anteil der Insuffizienzen Grad I (59,1%, 13 Patienten) und Grad II (36,4%, 8 Patienten).

Wurde im Vergleich das Auftreten von Klappeninsuffizienzen bei der ISV-Gruppe betrachtet, fiel bei Entlassung ein höherer Anteil an Patienten ohne Klappeninsuffizienz auf. Es zeigten sich hier 30 Patienten (69,8%) ohne Insuffizienz, 9 Patienten (20,9%) mit einer Insuffizienz Grad I, sowie 4 Patienten (9,3%) mit einer Insuffizienz Grad II. Im zeitlichen Verlauf präsentierte sich ein ähnliches Bild wie bei der rSV-Vergleichsgruppe. Es zeigte sich eine Zunahme des Anteils der Patienten mit einer Insuffizienz, während der Anteil ohne ein Klappenitium zehn Jahre nach TCPC auf 46,7% (7 Patienten) absank.

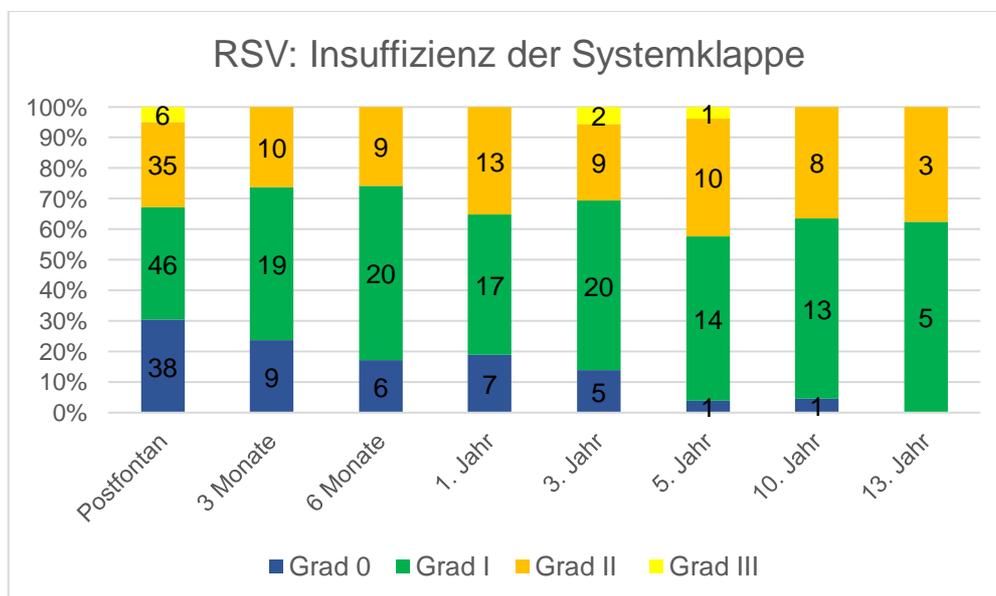


Abbildung 15: Entwicklung von Insuffizienzen der Systemklappe im Verlauf bei Patienten mit rechtem Systemventrikel.

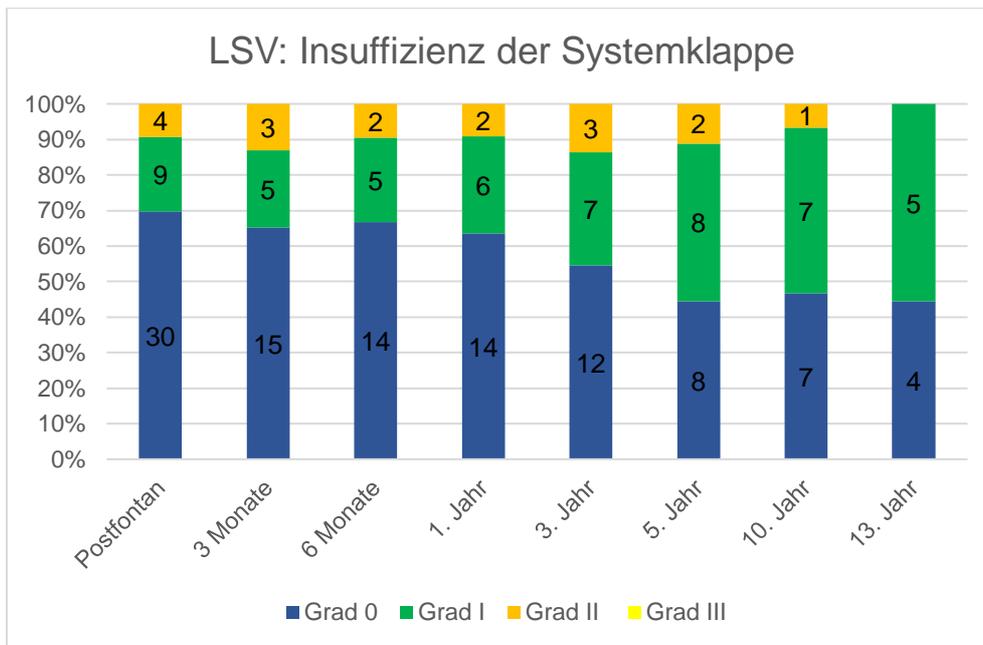


Abbildung 16: Entwicklung von Insuffizienzen der Systemklappe im Verlauf bei Patienten mit linkem Systemventrikel.

3.7.4 Herzinsuffizienztherapie

Direkt postoperativ benötigten alle beobachteten Patienten ein oder eine Kombination von Herzinsuffizienzmedikamenten (Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer). Nach drei sowie nach sechs Monaten zeigten die Patienten mit einem rechten Systemventrikel einen signifikant höheren Bedarf an Herzinsuffizienztherapie (Abbildung 17). Nach drei Monaten waren 34 der 38 Patienten mit rSV (89,9%) betroffen, während nur 47,6% (10 von 21 Patienten) der Patienten aus der ISV Vergleichsgruppe einen Therapiebedarf hatten ($p=0,001$). Der signifikante Unterschied zeigte sich bei dem Beobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten erneut. Hier präsentierten sich 24 Patienten mit rSV (80%) mit dem Bedarf einer Herzinsuffizienztherapie, während dies nur bei 7 Patienten (41,2%) mit ISV notwendig war ($p=0,011$). Im weiteren Verlauf waren bei unseren Patienten immer weniger Medikamente zur Herzinsuffizienztherapie notwendig. Jedoch präsentierte sich die rSV-Gruppe konstant mit einem erhöhten Bedarf im Vergleich zur ISV-Gruppe. So war nach zehn Jahren eine Therapie bei 33,3% der Patienten aus der rSV Gruppe notwendig (7 von 21 Patienten) während bei Patienten mit einem linken Systemventrikel nur bei 21,4% der Patienten (3 von 14 Patienten) eine Therapie notwendig war.

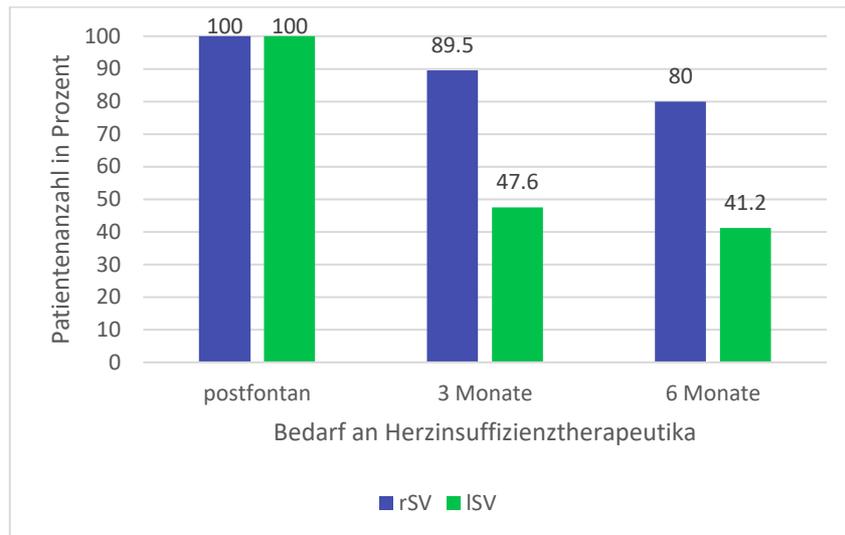


Abbildung 17: Notwendigkeit von Herzinsuffizienzmedikamenten direkt postoperativ, sowie nach drei und nach sechs Monaten.

3.7.5 BNP-Werte

Die laborchemischen Untersuchungen für die Parameter BNP und nt-ProBNP als Marker für eine myokardiale Insuffizienz ergaben bei unseren Patienten im Median normwertige Werte. Da diese Blutuntersuchung nicht bei allen Patienten durchgeführt wurde, war eine Signifikanztestung der Ergebnisse nicht möglich. Ein Patient fiel mit sehr hohen BNP- bzw. nt-ProBNP-Werten auf (nach 5 Jahren BNP = 121 pg/ml, nach 10 Jahren nt-ProBNP 1534 pg/ml). Klinisch, echokardiographisch und bei Herzkatheteruntersuchungen zeigte der Patient allerdings eine gute myokardiale Funktion. Betrachtete man die Parameter im Verlauf des Beobachtungszeitraum, präsentierte sich die rSV-Gruppe im Median mit konstant höheren Werten als die ISV-Gruppe.

BNP Werte (pg/ml)	gesamt	rSV	ISV
5 Jahre			
Mittelwert ± SD	20,6 ± 27,7	22,6 ± 11,3	19,4 ± 36,1
Median (Min – Max)	13,65 (0,7-121)	21,5 (6,7-40,09)	8 (0,7-121)
10 Jahre			
Mittelwert ± SD	19,15 ± 27,2	26,7 ± 34,5	8,58 ± 3,01
Median (Min – Max)	8,5 (4,4-99,1)	8,8 (7,1-99,1)	8,1 (4,4-11,8)
13 Jahre			
Mittelwert ± SD			
Median (Min – Max)	18,6 (18,6)	-	18,6 (18,6)

Tabelle 10: Postoperativ erhobene BNP-Werte (pg/ml)

NTpro-BNP Werte (pg/ml)	gesamt	rSV	ISV
5 Jahre			
Mittelwert ± SD	186,6 ± 139,2	260,1 ± 176,9	113 ± 176,9
Median (Min – Max)	130,5 (78,1-434)	266 (80,3-434)	127 (78,1-134)
10 Jahre			
Mittelwert ± SD	209,3 ± 409,2	140,9 ± 112	289,1 ± 610,4
Median (Min – Max)	60,2 (5,8-1534)	68,8 (31,2-266)	40,5 (5,8-1534)
13 Jahre			
Mittelwert ± SD	183,5 ± 238,8	322 ± 281,9	44,96 ± 29,7
Median (Min – Max)	72,55 (16-750)	189 (51,1-750)	35,3 (16-94)

Tabelle 11: Postoperativ erhobene NTpro-BNP-Werte (pg/ml)

3.7.6 Fontan Failure

Ein Fontan Failure wurde bei insgesamt 12 Patienten (7,1%) diagnostiziert. Darunter kam es bei sieben Patienten (4,2%) zu einem definitiven Failure, definiert als Tod oder der Notwendigkeit der Revision. Bei weiteren fünf Patienten (3%) war keine Revision notwendig. Die eingeschränkte Qualität der Fontanzirkulation fiel allerdings durch rezidivierende Ergüsse, generalisierte Ödeme bei PLE, Bronchitis Plastica Episoden, einem temporären Herzkreislaufstillstand, oder einer Lungenarterienembolie auf. Zehn Patienten präsentierten sich mit massiver Aszitesentwicklung und wiesen rezidivierende Pleuraergüsse auf. Eine PLE wurde bei fünf Patienten diagnostiziert. Die

Diagnose der Bronchitis Plastica wiesen drei unserer Patienten auf. Eine pulmonale Hypertonie zeigte einer unserer Patienten, außerdem kam es bei einem weiteren Patienten zu einer Lungenarterienembolie. Bei sechs Patienten mit einem Fontan – Failure war eine konservative Therapie nicht ausreichend. Hier wurde eine Fontan Revision durchgeführt. Dabei wurde eine Erweiterung der bestehenden Fenestrierung oder eine Fenestrierung des Fontantunnels durchgeführt. Ein zusätzlicher restriktiver ASD wurde bei einem Patienten erweitert und bei einem anderen Patienten war eine Patcherweiterung des TCPC-Tunnels notwendig. Der häufigste Grund für eine Revision war eine komplikationsreiche frühpostoperative Episode. So präsentierten sich drei Patienten direkt nach TCPC mit einer längeren Intubationsdauer, prolongierten Pleuraergüssen und Aszites, sowie einer arteriellen Hypotonie sowie erhöhten PAP - Werten (18-24 mmHg). Nach Revision zeigten sich die Patienten mit ausgeglichenen arteriellen Blutdrücken, einem gesenkten PAP, sowie Shuntbedingt niedrigen Sauerstoffsättigungen.

Während des Beobachtungszeitraums der Studie verstarb ein Patient. Dieser fiel schon bei der Stage 2 Operation mit einem komplikationsreichen peri- und postoperativen Verlauf auf. Drei Jahre nach der Fontan-Komplettierung war der Patient vorstellig in unserer Klinik mit der Diagnose eines PLE (Gesamt Eiweiß 3,9 g/dl, Albumin 2 g/dl) und Bronchitis Plastica Episoden mit einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand und einer Hepatomegalie. Während eines durchgeführten Herzkatheters kam es zur Reanimation. Postoperativ thrombosierte die Femoralarterie und machte eine Unterschenkelamputation bei Ischämie und Nekrose notwendig. Es zeigten sich post-interventionelle PAP-Werte von über 35 mmHg. Im Verlauf stabilisierte sich der Patient mit einer medikamentösen Therapie aus hochdosierten Katecholaminen, Sildenafil und Bosentan und konnte entlassen werden. Nach einem halben Jahr erfolgte die erneute Vorstellung zur Schrittmacherkontrolle, bei der sich der Patient nach wie vor mit Pleuraergüssen präsentierte und stark medikamentenpflichtig war. Nach Entlassung verstarb der Patient 4 Jahre nach der TCPC-Operation.

Um das Ausbleiben eines Fontan Failures im Gruppenvergleich darzustellen, wurde die in Abbildung 18 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve erzeugt. Es zeigte sich, dass ein Failure in der Gruppe mit rechtem Systemventrikel öfter vorkam. Eine Signifikanztestung war bei der geringen Patientenzahl im Follow-up leider nicht möglich.

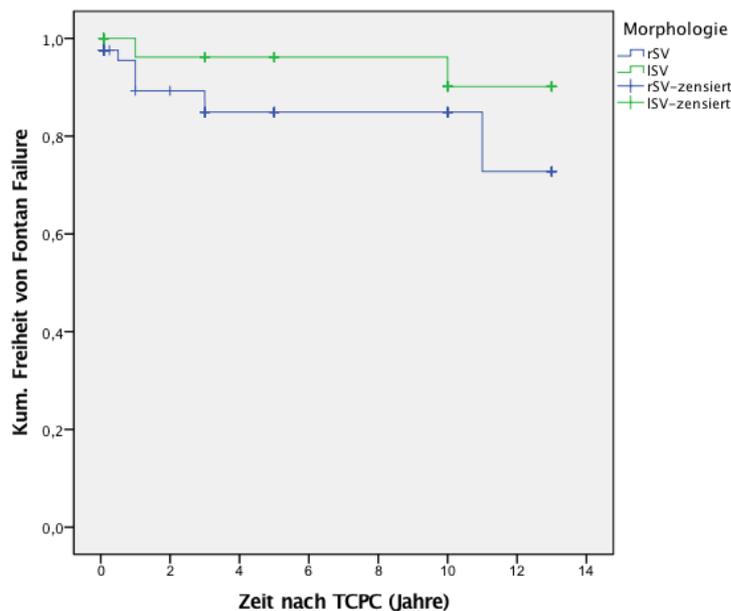


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Veranschaulichung des Ausbleibens eines Fontan Failures. Keine Signifikanztestung bei niedriger Fallzahl.

3.7.7 Reoperation und Reintervention

Insgesamt waren bei unserem Patientenkollektiv 12 (7,1%) Reoperationen und 30 (17,9%) Interventionen im Herzkatheterlabor notwendig. Bei 11 Patienten (8,8%) aus der rSV Gruppe war eine Operation nötig, während bei der ISV Gruppe nur 2,3% der Patienten (n=1) eine Reoperation benötigten. Dabei handelte es sich bei den meisten Fällen um eine Atrioseptektomie bei restriktivem ASD oder um eine Revision nach TCPC. Revisionen nach TCPC waren aufgrund eines Versagens des Fontankreislaufs durchgeführt worden. Als Revision wurde entweder eine Fensterung des Fontan-Konduits, eine Vergrößerung der bestehenden Fensterung oder eine Patcherweiterung durchgeführt. Hierbei fiel auf, dass diese Operationen nur bei der Gruppe mit einem rechten Systemventrikel durchgeführt werden mussten. Bei einem Patienten der rSV-Gruppe (0,8%) wurde direkt nach TCPC eine Thoraxrevision bei einer Blutungskomplikation notwendig. Eine Reparatur der systemischen AV-Klappe bei einer Klappeninsuffizienz wurde bei einem (0,8%) Patienten vollzogen. Ein Patient benötigte zehn Tage nach TCPC eine zehntägige Unterstützung mit

ECLS. Dieser präsentierte sich mit einem Versagen des Fontankreislaufs mit akuten Nieren- sowie Leberversagen.

Katheterinterventionen mittels Herzkatheter waren bei insgesamt 30 Patienten (17,9%) nötig. Dabei handelte es sich bei 13 Patienten (10,4%) der rSV-Gruppe um eine Stentimplantation in obstruktiven Gefäßen (LPA (4%), Fontankonduit (4%), Ausflusstrakt des Systemventrikels (2,4%). Bei sieben Patienten (5,6%) dieser Gruppe mussten Kollateralen und bei zwei Patienten (1,6%) die Fensterung verschlossen werden. Ein Patient (0,8%) präsentierte sich mit Vorhofflattern, das mittels Ablation behandelt werden konnte. Im Vergleich zwischen den Gruppen wurde bei der ISV-Gruppe weniger Interventionen durchgeführt. Hier fielen nur ein Patient (2,3%), bei dem ein Stent in den Fontankonduit eingesetzt werden musste sowie ein weiterer Patient (2,3%), bei dem eine Koronarfistel verschlossen wurde. Um die Unterschiede bezüglich der Reoperationen und Reinterventionen im Vergleich der Untergruppen besser darzustellen, wurde die in Abb. 19 und Abb. 20 gezeigten Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Durch die geringe Fallzahl war hier leider keine Signifikanztestung möglich. Freiheit von Reoperation nach fünf Jahren betrug 88%, Freiheit von Reintervention nach 5 Jahren 84%.

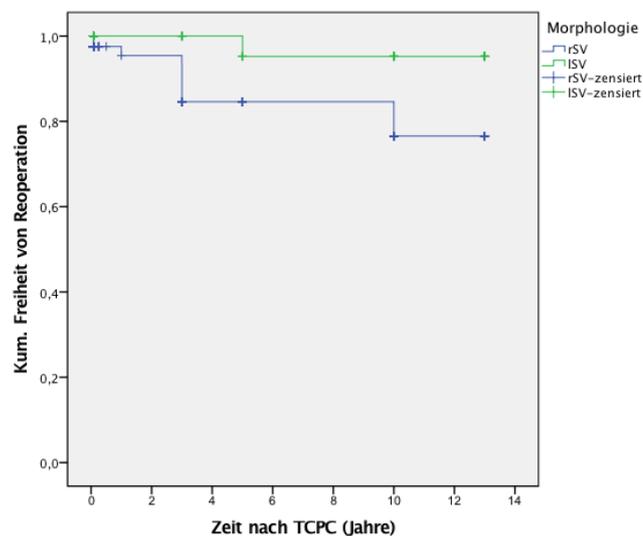


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Veranschaulichung des Ausbleibens einer Reoperation. Keine Signifikanztestung bei niedriger Fallzahl.

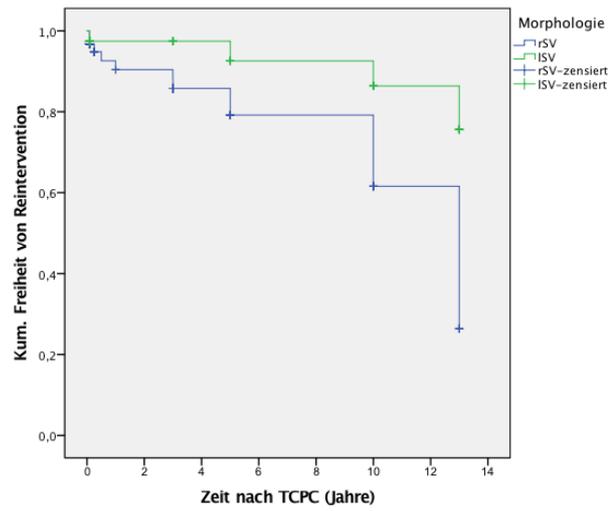


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve: Veranschaulichung des Ausbleibens einer Reintervention. Keine Signifikanztestung bei niedriger Fallzahl.

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methodik

Diese retrospektive Studie beschreibt fast 10 Jahre der operativen Therapie von Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herzen und berücksichtigt dabei 168 Patienten, die in diesem Zeitraum operiert wurden. Nicht in die Analyse eingeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der TCPC - Operation älter als vier Jahre waren, um das Patientenkollektiv möglichst nah an den Empfehlungen der Leitlinien zu orientieren und einen Vergleich mit internationalen Studien zu erleichtern. Andere nationale sowie internationale Single Center Studien beschrieben ähnlichen Fallzahlen in diesen Zeiträumen, sodass hier ein Vergleich gut möglich ist.⁷⁵⁻⁷⁷ Große Multicenter-Studien befassten sich allerdings mit einer weitaus größeren Patientenanzahl und mit einem Langzeitverlauf von bis zu 25-30 Jahren.^{26,28} Der Vergleich zu diesen Arbeiten zeigte eine große Schwäche dieser Studie. Der Langzeitverlauf mit einem Follow Up von bis zu 13 Jahren war aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl nur eingeschränkt aussagekräftig. Dieser Datenverlust erklärt sich durch die vielen ausländischen Patienten, die in der Klinik der Universität München operiert worden sind, jedoch im Heimatland den Nachuntersuchungen unterzogen wurden. Die frühpostoperativen Daten konnten wir allerdings von nahezu allen Patienten für die Studie gewinnen. So zeigte sich in diesem frühen Zeitraum eine gute Beurteilbarkeit unseres Patientenkollektivs. Die retrospektive Natur dieser Studie ließ sich in der Kinderherzchirurgie leider nicht umgehen und bleibt internationaler Standard.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patientenkollektiv und Anatomie

Durch die fortwährende Weiterentwicklung der chirurgischen Fertigkeiten und kardiologischen Behandlung der Patienten konnten im Laufe der letzten Jahre die „ten commandments“ auf zwei „Gebote“ reduziert werden. Eine präoperative gute Ventrikelfunktion und ein niedriger präoperativer Pulmonalarteriendruck werden als die „zwei Gebote“ für die TCPC-Operation definiert.^{48,78} Es wird nun

nicht nur die Trikuspidalatresie als führende Diagnose operativ behandelt, sondern verschiedenste Herzfehler können mittels der totalen kavopulmonalen Konnektion therapiert werden. Dieser Trend zeigte sich auch bei unseren Patienten. So führten viele verschiedene Herzfehler zu der Indikation einer operativen Therapie durch eine TCPC. Sogar die risikobehaftete Diagnose des HLHS zeigte sich in 52% unserer Patienten, was verglichen mit der internationalen Literatur erhöht war und damit veranschaulicht, dass eine operative Versorgung auch in schweren Fällen möglich war.⁵⁵ Die Unterteilung der Patienten in die zwei unterschiedlichen morphologischen Gruppen erfolgte unter der Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der Krankheitsbilder.^{22,32} Die Heterogenität der Patientenkolllektive stieg im Laufe der Zeit. Zwar wurden übergreifend positive Ergebnisse der Patienten im Kurz- und Langzeitverlauf berichtet, allerdings stiegen mit der zunehmendes Heterogenität der Herzfehler auch die Herausforderung des postoperativen Managements.

4.2.2 Präoperative Daten

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug in unserer Arbeit 2,6 Jahre. Der Operationszeitpunkt orientierte sich an den Empfehlungen der damaligen Leitlinien und internationaler Studienergebnisse. Unsere Patienten wiesen eine fast durchweg gute präoperative Ventrikelfunktion und einen niedrigen pulmonalarteriellen Druck auf. Aktuelle Studien untersuchten den Trend des richtigen Zeitpunktes für die TCPC-Operation zu einem jüngeren Alter. Ono et al. konnten keine Nachteile bei einem Patientenkollektiv berichten, das zu einem Zeitpunkt <18 Monaten operiert worden war. Die frühe Beseitigung der Zyanose könnte langfristig sogar zu einer verbesserten Ventrikelfunktion und Leistungsfähigkeit geführt haben.^{33,79}

Die Hypoxämie mit einer Sauerstoffsättigung von 80% im Median war durch die Mischung von sauerstoffarmen und sauerstoffreichen Blut bedingt. Damit einhergehend war der relativ hohe Hb-Wert von 16 g/dl, der durch eine Hypoxiebedingte Ausschüttung von Erythropoetin verursacht wurde.

4.2.3 Intraoperative Daten

Seit der erstmaligen Durchführung der Operationstechnik des extrakardialen Konduits im Jahre 1990 von Marceletti et al. ging der Trend immer mehr hin zu einer extrakardialen Operation der TCPC.⁸⁰ Die Studie zu dieser Technik zeigte sehr gute Ergebnisse und beschreibt vor allem eine geringere Inzidenz von postoperativen Arrhythmien, die den Langzeitverlauf der Patienten negativ hätte beeinflussen können.^{81,82} Diesen Trend spiegelten auch die Ergebnisse an unsere Klinik wieder. So wurde bereits in dem Zeitraum von 2003 bis 2012 signifikant häufiger eine TCPC mittels ECC durchgeführt, während der intrakardiale laterale Tunnel nur in seltenen Fällen angewandt wurde. Die Notwendigkeit einer Fensterung des Fontankonduits war bei der Gruppe des rSV mit einem p-Wert von 0,008 signifikant höher als bei der Gruppe ISV. Die Entscheidung zur Fensterung wurde hier entweder präoperativ durch bestehende Risikofaktoren (erhöhter Pulmonalarteriendruck oder hypoplastischen Pulmonalarterien) oder intraoperativ durch eine bestehende Kreislaufinsuffizienz gestellt. Eine Verbesserung der postoperativen Morbidität dieser Risikopatienten durch eine durchgeführte Fensterung war in der Literatur belegt.^{83,84}

In Bezug auf die Operationsdauer und die Bypass-Zeit unterschieden sich beide Gruppen nicht wesentlich. Der signifikante Unterschied der Aortenklemmzeit (ISV 23 min (11-38min), rSV 30 min (5-75 min), $p=0,006$) ließ sich zum einen dadurch erklären, dass in der Gruppe mit einem rechten Systemventrikel etwas häufiger die Technik des Intrakardialen Tunnels angewandt wurde. Zudem kam es hier häufiger zu Fontan-assoziierten Eingriffen, die intrakardial durchgeführt werden mussten. Bei 10 Patienten aus der rSV-Gruppe war eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe als Systemische AV-Klappe notwendig.

4.2.4 Frühpostoperative Daten

In der frühpostoperativen Periode wiesen unsere Patienten eine balancierte Fontanzirkulation mit einem guten Blutfluss durch den singulären Ventrikel, sowie der Lunge auf. Während in den Anfängen der Fontan-Operation noch eine Frühmortalität von über 20% verzeichnet wurde, ging diese Zahl stetig zurück und wurden in aktuellen Studien mit einem Wert von 0,5-7% beschrieben.^{15,55,85}

Innerhalb der frühpostoperativen Zeit kam es bei unseren Patienten zu keinem Todesfall, womit die Frühmortalität bei beiden Gruppen bei 0% liegt. Eine vergleichbare Arbeit von Nordmeyer et. al. wies eine Frühmortalität innerhalb der ersten 30 Tage von 7% auf, bei denen sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den morphologisch unterschiedlichen Gruppen ergab.⁵⁵

Kverneland et al. präsentierten in ihrem 2018 veröffentlichten Review die Entwicklung der frühpostoperativen Daten nach Fontan-Operation von 1968 bis 2015. Die Arbeit zeigte die enorme Verbesserung der Frühmortalität nach Fontan-Operation im Verlauf der Zeit und der Fortentwicklung der Operationstechnik sowie postoperativer medizinischen Betreuung (Abbildung 21).⁸⁵

Während der Überwachung auf Intensivstation zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Therapie mit Sauerstoff, inotropen Substanzen oder dem Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung. Allerdings wiesen Patienten mit einem rechten Systemventrikel in unserem Patientenkollektiv einen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation ($p=0,041$) sowie eine insgesamt erhöhte Hospitalisierungszeit ($p=0,01$) auf. Dies zeigt die erhöhte frühpostoperative Morbidität dieser Risikogruppe. Die Patienten präsentierten sich mit prolongierteren Pleuraergüssen, einer niedrigeren arteriellen Sauerstoffsättigung und einem erhöhten frühpostoperativen mittleren Pulmonalarteriendruck. Mcguirk et al. kamen in ihrer Studie auch zu dem Ergebnis einer prolongierten Hospitalisierungszeit bei Patienten mit einem rSV. Zusätzlich beschrieben sie einen erhöhten Pulmonalarteriendruck und eine TCPC-Operation ohne Fensterung als Risikofaktor.⁵⁹ Zusätzlich dazu wiesen Patienten mit einem rechten Systemventrikel in der Arbeit von Nordmeyer et. al. eine längere Intubationsdauer und eine längere Notwendigkeit von inotroper Medikation sowie Medikamenten, die den Pulmonalarteriendruck senkten.⁵⁵

Ono et al. untersuchten Risikofaktoren, die zu einem verlängerten Aufenthalt auf Intensivstation führen und somit auch ein Prädiktor für ein spätes Fontan Failure waren. Die anatomische Variante des klassischen HLHS, sowie damit einhergehende postoperative Zyanose und erhöhte pulmonalarterielle Drücke, stellten sich dabei als die wichtigsten Risikofaktoren dar. Zusätzlich beschrieb er erhöhte transpulmonale Gradienten sowie eine geringe arterielle Sauerstoffsättigung und ein vermehrtes Aufkommen von Pleuraergüssen als negative Variablen.⁷⁵ Die Betrachtung unserer Ergebnisse im Vergleich zur

Literatur zeigte erneut, dass Patienten mit einem rechten Systemventrikel zwar keine erhöhte frühpostoperative Mortalität, allerdings durch die erhöhte Morbidität nach der Operation eine höhere Notwendigkeit zur verstärkten intensivmedizinischen Betreuung bestand.

4.2.5 Spätpostoperative Daten

4.2.5.1 Mortalität

Die Mortalität nach TCPC-Operation hatte sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte fortwährend verringert. Während das Patientenkollektiv bei Fontan et al. in ihrer Publikation von 1990 eine Mortalität von 19% nach zehnjährigem Follow Up aufwies, zeigten sich in den vergangenen Jahren immer mehr Studien mit einer weitaus geringeren Mortalität.^{15,26,43} In einer umfangreichen retrospektiven Studie aus den Fontan-Registern aus Australien und Neuseeland wurden 1089 Patienten mit Fontan-Operation im Zeitraum von 1975 – 2010 betrachtet. Hierbei zeigte sich eine Entwicklung zur einer verbesserten 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 93%. Faktoren die zu einer erhöhten Mortalität geführt hatten, waren die älteste Technik der Fontan-Operation mit der atriopulmonalen Konnektion, einem Alter über sieben Jahren zum Zeitpunkt der Operation sowie das männliche Geschlecht und prolongierte Pleuraergüsse.²⁶ Downing et al. beschrieben als Risikofaktoren für ein schlechteres Langzeit-Outcome mit einer erhöhten Mortalität ein verlängerter postoperativer ICU-Aufenthalt sowie präoperativ bestehende AV-Klappen-Insuffizienzen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 90% nach zehn Jahren.⁴³ Eine aussagekräftige statistische Analyse der Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit ließ sich in unserer Arbeit durch die eingeschränkte Anzahl an Follow-Up-Daten leider nicht erheben. Allerdings zeigte sich bei den Patienten, die auch nach zehn Jahren zum Follow-Up erschienen sind, ein sehr positiver Langzeitverlauf. Bei den nach zehn Jahren betrachteten Fällen (n=34) unserer retrospektiven Studie kam es im Langzeitverlauf nur zu einem Todesfall (2,9%) und damit zu einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 97%.

Dieser Patient zeigte verglichen mit der Literatur, bezogen auf die Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität, einige Übereinstimmungen. Es handelte sich um

einen männlichen Patienten mit rechten Systemventrikel, bei dem es im Verlauf zu rezidivierenden Pleuraergüssen kam und letztlich die Diagnose eines PLE gestellt wurde. Die Diagnose eines rechten Systemventrikels (rSV) wurde in der Literatur als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität kontrovers diskutiert. Die Diagnose wurde in mehreren Studien als Risikofaktor angesehen^{73,74}, während in anderen Arbeiten kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte.^{28,55,86} Eine Gemeinsamkeit vieler Studien war, dass der rechte Systemventrikel als negativer Prädiktor für ein Fontan-Failure oder für einen komplikationsreichen Langzeitverlauf gewertet wurde.^{26,43,55,57,87}

Die insgesamt sehr positiven Ergebnisse unserer Arbeit und der in der Literatur publizierten Ergebnisse der früh- und spätpostoperativen Entwicklungen unterstreichen den Erfolg der TCPC-Operation in den vergangenen Jahren.

4.2.5.2 Ventrikelfunktion und AV-Klappeninsuffizienzen

Die Ventrikelfunktion bei TCPC - Patienten wurde beeinflusst von einer geringen Vorlast und einer erhöhten Nachlast. Durch Ischämien und einer erhöhten Druckbelastung konnte es zu einer Fibrosierung des Myokards kommen, die die systolische und diastolische Ventrikelfunktion beeinträchtigt hätte. Eine beeinträchtigte Ventrikelfunktion wurde in der internationalen Literatur durchweg als einer der negativen Prädiktoren für ein schlechtes Langzeitergebnis nach TCPC gewertet.^{44,52,54} Unser Patientenkollektiv präsentierte sich fast ausschließlich mit einer echokardiographisch guten Ventrikelfunktion. Diese Auswertung war allerdings kritisch zu bewerten. Die Interpretation einer Echokardiografie ist benutzerabhängig und erhöht somit die zufälligen Fehler in der Statistik. Durch die geringen Fallzahlen in dem Follow Up, konnten diese zufälligen Fehler nicht durch eine Standardabweichung ausgeglichen werden. Zusätzlich fielen in unserem Kollektiv Patienten auf, bei denen es zu einem partiellen oder gänzlichen Fontan Failure kam, deren Herzfunktion echokardiographisch als „gut“ beschrieben worden war. Dies zeigte, dass die Untersuchung der Herzfunktion mittels Echokardiographie nicht gänzlich die Qualität der Fontanzirkulation widerspiegelte. Zu diskutieren wäre hier ein frühzeitiges Einsetzen anderer apparativer Methoden, um die Herzfunktion besser darstellen zu können. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass mittels einer Echokardiografie viele Komplikationen in der Herzfunktion verlässlich

detektiert werden konnten, allerdings wurde auch die Möglichkeit der Kombination von MRT und Echokardiographie oder die frühzeitige Anwendung von Herzkatheteruntersuchungen diskutiert.^{88,89} Mit Blick auf unsere Ergebnisse wäre die frühzeitige Kombination der apparativer Methoden sowie ein vermehrtes Einsetzen der Magnet Resonanz Tomographie eine Möglichkeit gewesen, eine fehlerhafte Fontanzirkulation trotz echokardiografisch guter Ventrikelfunktion früh zu detektieren, um gegebenenfalls frühzeitige operative oder medikamentöse Schritte einleiten zu können. So würden manche Patienten von einer extrakorporalen Membranoxygenierung oder sogar einer Herztransplantation als Ultima Ratio profitieren, die allerdings rechtzeitig vor einem zu stark erhöhten Pulmonalarteriendruck durchgeführt werden muss.^{90,91}

Die Diagnostik von AV-Klappeninsuffizienzen ist in der Fontanzirkulation eine zwingend notwendige Untersuchung. Kommt es im Verlauf zu Insuffizienzen, kann sich der singuläre Ventrikel nicht ausreichend mit Blut füllen und die Zirkulation und Herzfunktion nimmt an Qualität ab. Folgen davon können eine schwere Herzinsuffizienz, sowie andere Langzeitfolgen wie eine Proteinverlustenteropathie oder eine plastische Bronchitis sein.^{32,92,93} So war es nicht verwunderlich, dass auch bei unseren Patienten die AV-Klappeninsuffizienz der häufigste Grund für eine Reoperation gewesen ist. Unsere Daten zeigten, dass im Laufe des Follow - Up der Anteil an Klappeninsuffizienzen bei beiden Vergleichsgruppen zunahm. Verglich man die Abbildungen 15 und 16 aus dem Ergebnisteil so fiel auf, dass der Anteil an Insuffizienzen bei der Patientengruppe mit einem rechten Systemventrikel größer war und der rechte Ventrikel somit auch ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome sein könnte. Besonders im Hinblick auf die Herzfunktion und die damit einhergehende Qualität der Fontanzirkulation stellte sich wieder die sorgfältige Auswahl der Patienten mit günstigen hämodynamischen Verhältnissen als wegweisend dar. Eine präoperative Korrektur von AV-Klappeninsuffizienzen könnte für die Risikogruppe des singulären rechten Ventrikel ein verbessertes Outcome erreichen.⁹³

4.2.5.3 BNP- Wert und Herzinsuffizienz

Das Peptid BNP und sein biologisch inaktives Signalpeptid NT-proBNP werden von ventrikulären Herzmuskelzellen sezerniert, wenn es infolge von Druck- oder

Volumenbelastungen zu einer erhöhten Wandspannung des Herzens kommt. Durch die Ausschüttung wird das Renin – Angiotensin - Aldosteron-System und die Endothelinausschüttung gehemmt und es stimuliert die Diurese sowie die Vasodilatation, um das Herz zu entlasten. Durch die schnelle Verfügbarkeit des Laborparameters eignet er sich für die Diagnostik der akuten und auch der chronischen Herzinsuffizienz.⁹⁴⁻⁹⁶ Die Normwerte der Peptide sind bei Säuglingen und Kleinkindern physiologisch höher als bei Erwachsenen. In einer Studie von Chun-Wang Ling et al. wurden Toleranzwerte für die Diagnostik der Herzinsuffizienz bei Kindern untersucht. Es wurden Patienten mit Herzinsuffizienz im Alter von 0 - 14 Jahren mit gesunden Kontrollgruppen verglichen. Die gesunde Kontrollgruppe verdeutlichte den Einfluss des Alters auf den NT-proBNP-Wert.⁹⁵ Der Wert stellte sich in den ersten Lebenstag nach Geburt am Höchsten dar (427,7 pg/ml, 257-4,638 pg/ml) und sank während der Pubertät bis zu einem Wert von 62,7 pg/ml (16-165 pg/ml). Mit Betrachtung der ROC-Kurven wurden folgende Toleranzwerte für die Diagnostik von Herzinsuffizienzen im Kindesalter ermittelt⁹⁵:

< 1 Jahr	502 pg/ml
1 – 3 Jahre	456 pg/ml
4 – 7 Jahre	445 pg/ml
8 – 14 Jahre	355 pg/ml

Eine weitere Studie von Nir et al. mit 690 eingeschlossenen Patienten kam zu ähnlichen Ergebnissen. Hier wurden Werte über der 95. Perzentile als pathologisch angesehen. Die Toleranzwerte hier wurden etwas höher beschrieben mit Werten von 600 – 12000 pg/ml unter einem Jahr, > 400 pg/ml bei Kindern bis zwei Jahre, > 300 pg/ml bei Kindern zwischen zwei bis sechs Jahren und > 160 pg/ml bei Kindern bis 18 Jahre.⁹⁶ Durch den erhöhten Datenverlust im Follow-Up bei unseren Patienten konnten wir im Hinblick auf den NT-proBNP-Wert leider keine Signifikanztestungen im Vergleich zwischen unseren Patientengruppen durchführen. Eine Tendenz von anfänglich höheren NT-proBNP Werten von 266 pg/ml (rSV) und 127 pg/ml (ISV) zum Zeitpunkt von fünf Jahren postoperativ zu Werten, die nach zehn Jahren erhoben wurden (68,8 pg/ml bei der rSV-Gruppe zu 40,5 pg/ml bei der ISV-Gruppe), konnte auch hier gezeigt werden. Damit zeigen sich beide Gruppen fünf und zehn Jahre nach der

Operation mit ihren NT-proBNP Werten unter den pathologischen Grenzwerten der oben genannten Arbeiten. Die große Spannweite der erhobenen Daten spiegeln die Individualität der Herzfehler und damit auch unterschiedlicher Belastung der Herzmuskelzellen wider. Auffällig in unserem Patientenkollektiv war, dass ein erhöhter BNP- oder NT-proBNP-Wert nicht in allen Fällen eine Herzinsuffizienz widerspiegelt. Einige Patienten zeigten sich mit hohen Werten, die weder klinisch noch diagnostisch eine Herzinsuffizienz vorwiesen. Die erhobenen Daten aus unserer Arbeit und den dazu betrachteten Toleranzwerte aus der Literatur deckten sich mit der Analyse der Herzinsuffizienztherapie unserer Patienten. So war eine Herzinsuffizienztherapie frühpostoperativ bei 100% unserer Patienten notwendig, während im Verlauf des Follow Up immer weniger Patienten eine medikamentöse Unterstützung benötigten. Nach zehn Jahren waren es nur noch 33,3% der rSV-Gruppe und 21,4% der Patienten mit linken Systemventrikel. Ein signifikanter Unterschied der Patienten ergab sich nach drei und nach sechs Monaten ($p=0,001$, $p=0,011$). Hier zeigten sich signifikant weniger Patienten in der ISV Gruppe, bei denen eine Herzinsuffizienztherapie nötig war. Dies bestärkte die Hypothese, dass Patienten mit einem singulären rechten Ventrikel eine eingeschränkte postoperative Anpassung an die veränderten Druckverhältnisse haben und somit nach der TCPC einen erhöhten Bedarf an individueller Therapie bestand.

4.2.5.4 Fontan Failure, Reoperationen und Reinterventionen

Trotz der sehr guten Ergebnisse der Früh- und Spätmortalität nach einer TCPC-Operationen, führte die Operation zu einer abnormen Hämodynamik und zusammen mit der Komplexität der Herzfehler zum Teil zu schweren Komplikationen. Die Definition eines Fontan Failures war in der Literatur nicht exakt festgelegt. So legten einige Publikationen die Endpunkte Tod, Herztransplantation, mechanische Kreislaufunterstützung (ECLS) sowie Fontan-Takedown oder eine Revision der Operation fest.^{75,97-99}

In anderen Studien wurde ein Fontan Failure als ein Auftreten von Komplikationen im Zusammenhang mit der Fontanzirkulation angesehen. So werden hier die Spätkomplikationen wie Arrhythmien, Thromboembolien, auftretende prolongierte Ergüsse, das Protein-Verlust-Syndrom, die plastische

Bronchitis sowie die Leberzirrhose, renales Versagen und die Herzinsuffizienz als Failure definiert.^{100,101}

Unsere Patienten ließen sich, gemäß der verschiedenen Definitionen eines Fontan Failures, in zwei Gruppen unterteilen. Die Gruppe mit einem definitiven Failure, mit der Konsequenz einer Revision oder dem Tod, und die Gruppe, deren Patienten zwar Fontan-assoziierte-Spätkomplikationen aufwiesen, aber konservativ behandelt werden konnten.

Während in verschiedenen Studien die Unterteilung eines Fontan-Versagens mit oder ohne verschlechterte systolische Pumpfunktion unterschieden wurde, diskutierten Book et al. in ihrer Publikation über die verschiedenen Phänotypen des Versagens und die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten dieser. So wurden hier die verschiedenen Organsysteme betrachtet, die unter der abnormalen Hämodynamik geschädigt werden können. Es wurden vier Phänotypen beschrieben: Fontan-Versagen mit reduzierter Pumpleistung, Fontan-Versagen mit erhaltener Pumpleistung aber diastolischem Versagen, Fontan-Versagen mit normaler Herzleistung und Fontan-Versagen mit Verschlechterung des Lymphabflusses.¹⁰⁰ Diese Einteilung zeigte, dass ein Versagen der Methode nicht zwingend mit einer verschlechterten Herzfunktion einherging und somit auch die Therapiemöglichkeiten individuell ausfielen. Dementsprechend profitieren Patienten mit reduzierter Pumpfunktion von einer klassischen Herzinsuffizienztherapie, Patienten mit lymphatischen Komplikationen hingegen gegebenenfalls von Kortikosteroiden und pulmonalen Vasodilatoren.¹⁰⁰

Als Ultima Ratio zur Behandlung eines Versagens der Therapie gilt die Herztransplantation. Diese wurde in der Literatur bei bis zu 10% der Patienten notwendig.¹⁰² In unserem Patientenkollektiv wurde eine Transplantation in keinem Fall angewandt. Durch die vorangegangenen Operationen und meist auch Spätfolgen der Fontanzirkulation wie beispielweise ein erhöhter pulmonalarterieller Widerstand, werden Herzchirurgen auch hier vor besondere Herausforderungen gestellt. Obwohl die Frühmortalität nach Herztransplantation bei angeborenen Herzfehlern in der Literatur durchweg als erhöht beschrieben wurde^{90,103}, zeigten Doumouras et al., dass Patienten mit angeborenem Herzfehler eine signifikant höhere 10-Jahresüberlebenschance hatten, als Patienten, die aus anderen Gründen einer Transplantation unterzogen wurden (Mortalität 40,7% vs. 49%).¹⁰³ In Bezug auf Patienten mit

vorangegangener Fontan-Operation zeigte sich eine deutlich erhöhte Frühmortalität (43,8% vs. 14,4%). Dies veranschaulicht die erhöhte Komplexität der Transplantation von TCPC-Patienten. Die erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität waren unter anderen den erhöhten Pulmonalarteriendrücken und dadurch einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines folgenden Rechtsherzversagens geschuldet. Blutungskomplikationen konnten, durch bereits stattgefundenen Fibrosierung der Leberzellen als Spätkomplikation nach TCPC, verschlimmert werden.

Somit steht auch bei dieser Ultima – Ratio die exakte Planung und Prüfung zur Indikation zu Herztransplantation im Vordergrund um die postoperative Mortalität und Morbidität so gering wie möglich zu halten. Spezifische Aufmerksamkeit muss auf den besonderen anatomischen Verhältnissen, sowie auf schon möglichen Organdysfunktionen liegen.

Um eine ausgeglichene Hämodynamik der Fontanzirkulation zu gewährleisten, waren bei unseren Patienten nach der TCPC-Operation 12 (7,1%) Reoperationen und 30 (17,9%) Reinterventionen notwendig. Der häufigste Grund für eine Reoperation war die Fontan-Revision bei einem Fontan-Failure oder die Atrioseptektomie bei restriktivem ASD. In der Literatur wurden vor allem AV-Klappen-Reparaturen als Grund für eine Reoperationen aufgeführt. So wurden in der 2016 erschienenen Publikation von Ono et al. insgesamt 28 Reoperationen (6,7%) notwendig, unter denen die AV-Klappenoperation mit 46,4% und eine Revision mit 30,8% als häufigster Grund darstellte. Seltener kam es zu Aortenklappenkorrekturen oder Pulmonalarterienrekonstruktionen. Die kumulative Freiheit von Reoperationen betrug in dieser Arbeit nach 15 Jahren 81,7%.¹⁰⁴ Pundi et al. untersuchte bei einer sehr großen Kohorte von 1052 Patienten den Langzeitverlauf nach TCPC-Operation. Hier präsentierte sich die Schrittmacherimplantation mit 20% als häufigste Reoperation, gefolgt von Fontan Revision (11%) und AV-Klappenkorrekturen (5%).²⁸ Im Vergleich war bei unserer Arbeit nur bei 0,6% der Patienten eine AV-Klappenoperation notwendig und bei 4% der Patienten eine Revision. Zum einen könnte dies die guten postoperativen Ergebnisse unserer Patienten zeigen, zum anderen müssen die Ergebnisse dringend unter dem Aspekt des Datenverlusts kritisch angesehen werden, da eine Vielzahl an Patienten nicht nachverfolgt werden konnten.

Der Einfluss der Ventrikelmorphologie auf notwendige Reoperationen und Reinterventionen wurde 2003 von Mcguirk et al. untersucht. Dabei kam es in im

Follow Up zu 4 (3,8%) Reoperationen und 21 (20,4%) Reinterventionen. Die kumulative Freiheit von Reoperationen bzw. Reinterventionen betrug 92,5% bzw. 73,4%. Die univariate Analyse zeigte keinen Einfluss durch die Ventrikelmorphologie. Am Häufigsten wurden hier Interventionen durchgeführt um die bestehende Fensterung des Fontan-Konduit zu verschließen oder um eine Dilatation bzw. Stentimplantation in die Pulmonalarterie durchzuführen⁵⁹. In unsere Studie zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven verdeutlicht die Gemeinsamkeit des häufigeren Auftretens von Reoperationen und Reinterventionen bei einem systemisch rechten Ventrikel (rSV, bzw. mRV bei Mcguirk), der durch die sehr geringe Fallzahl im Follow up bei unserer Arbeit allerdings nicht auf signifikante Unterschiede getestet wurde (Abbildung 23,25).

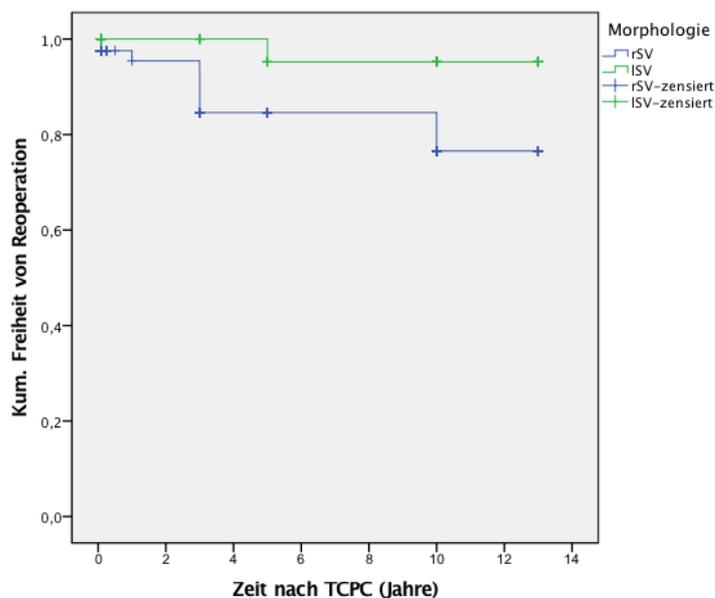


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve: Freiheit von Reoperation im Vergleich von rSV und ISV

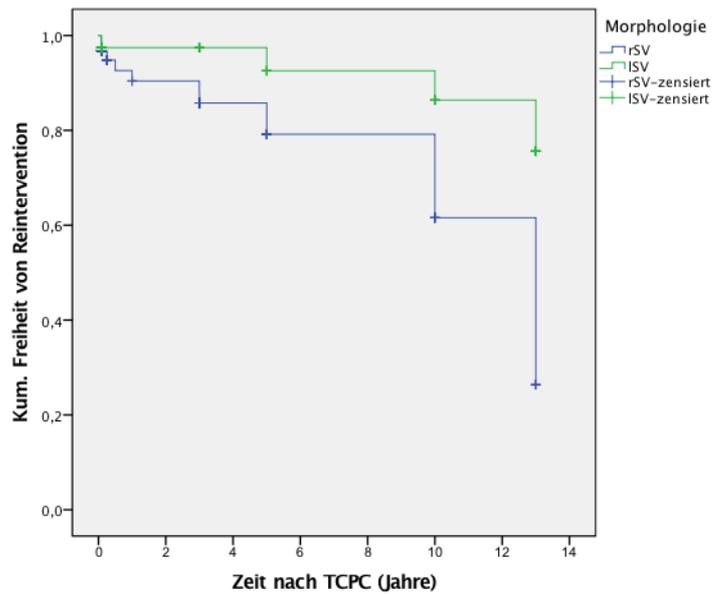


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve: Freiheit von Reintervention im Vergleich von ISV und rSV.

Es wurden bei 30 Patienten (17,9%) Interventionen im Herzkatheter durchgeführt. Dabei wurden vor allem Kollateralen verschlossen ($n=7$, 4,2%) oder Obstruktionserweiterungen mittels Ballondilatation oder Stentimplantation durchgeführt (Lungenarterie $n=5$ (3%), Aorta $n=5$ (3%), Fontankonduit $n=4$ (2,4%). Die 5-Jahres-Freiheit von Reoperationen betrug 88% und die 5-Jahres-Freiheit von Reinterventionen 84%. Die Studie von Atz et al. zeigte deutlich höhere Reinterventionsraten und einen Anstieg dieser im Verlauf der Zeit (62% im Vergleich zu 20,4% in unserer Studie).¹⁰² Bei dieser Studie handelte es sich um eine Langzeit-Follow-Up Studie mit 373 Patienten, bei denen Nachuntersuchungen bis 17 Jahre nach der TCPC-Operation durchgeführt wurden. Das größere Patientenkollektiv, sowie die Daten einer Nachuntersuchungszeit von 17 Jahren zeigte eine große Aussagekraft dieser Studie. Der hohe Wert der Reinterventionsraten ließ sich bei dieser Studie zudem durch vermehrte Verschlüsse vorhandener Fenestrierung erklären, die bei einer guten Hämodynamik der Fontanzirkulation durchgeführt werden konnten.¹⁰⁵

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die TCPC-Operation ist der derzeitige therapeutische Goldstandard zur operativen Therapie von Kindern mit funktionell univentrikulärem Herz und ermöglicht diesen eine drastische Verbesserung der Lebensqualität und vor allem der Lebenserwartung.

Der Einfluss der Ventrikelmorphologie auf den Verlauf der TCPC-Operation ist ein oft diskutiertes Thema in der heutigen Literatur und Gegenstand dieser Arbeit. Es wurde eine retrospektive Studie mit einem Patientenkollektiv von 168 Patienten durchgeführt, die im Zeitraum von 2003 bis 2012 in der herzchirurgischen Klinik des LMU Klinikums München einer TCPC-Operation unterzogen worden sind. Die Nachverfolgungszeit betrug maximal 13 Jahre nach der Operation. Für die statistische Analyse wurde die Patienten anhand ihrer kardiologischen Diagnosen in zwei morphologische Gruppen unterteilt (rechter Systemventrikel rSV und linker Systemventrikel ISV).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl Patienten mit einem rechten als auch einem linken Systemventrikel gute postoperative Ergebnisse nach TCPC-Operation zeigen.

In der frühpostoperativen Periode (30 Tage nach TCPC-Operation) kam es dennoch zu einigen Unterschieden zwischen den Gruppen. Patienten mit einem rechten Systemventrikel (rSV) zeigten eine signifikant längere Liegedauer auf der Intensivstation ($p=0,041$) und im Krankenhaus ($p=0,01$). Zwar kam es bei dieser Gruppe nicht zu einer längeren Intubationsdauer oder einem vermehrten Katecholaminbedarf auf der Intensivstation, aber es zeigten sich im Vergleich zur ISV-Gruppe direkt postoperativ erhöhte pulmonalarterielle Drücke und im Verlauf ein erhöhtes Auftreten prolongierter Pleuraergüsse über 7 Tage ($p=0,013$). In diesem Zeitraum gab es keine Todesfälle, somit wurde eine Frühmortalität von 0% erreicht.

Spätpostoperativ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Ventrikelfunktion. Die Patienten aus beiden morphologischen Gruppen wiesen eine zufriedenstellende Ventrikelfunktion auf. Allerdings kam es im Verlauf zu einer Zunahme der AV-Klappeninsuffizienzen in beiden Gruppen.

Nach der Operation wurden zunächst alle Patienten einer Herzinsuffizienztherapie unterzogen. Im Verlauf konnten die Medikamente bei

der ISV-Gruppe schneller reduziert werden und es kam zu signifikanten Unterschieden innerhalb des ersten postoperativen Jahres (3 Monate $p=0,001$, 6 Monate $p=0,011$). Beim Auftreten eines Fontan-Failures, also einem Versagen der Methode im Sinne von Tod, Fontan-Revision oder dem Auftreten von schwerwiegenden Fontan-assoziierten Spätkomplikationen, kam es nicht zu signifikanten Unterschieden durch die Ventrikelmorphologie. Die Mortalität im Langzeitverlauf war mit nur einem Todesfall sehr gering. Allerdings sind die Aussagen zum Langzeitüberleben durch einen großen Anteil an Datenverlust über die Jahre kritisch zu bewerten.

Studien mit größerem Patientenkollektiv und längerer Nachverfolgungszeit könnten den Einfluss der Ventrikelmorphologie auf das Outcome der Patienten besser beurteilen und somit eine sicherere Aussagekraft für den Langzeitverlauf treffen. Eine genauere Untersuchung zu Diagnosemöglichkeiten des Fontan-Failures und damit einhergehenden fortschrittlichen und vor allem frühen Entscheidungen für Behandlungsmöglichkeiten könnte für die Zukunft ein wichtiges Anliegen sein.

6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Zeichnerische Darstellung eines Herzens mit gemeinsamen Ventrikel und parallelen Blutkreisläufen durch Maude Abbott. ⁵	2
Abbildung 2: Anatomie eines gesunden Herzens	3
Abbildung 3: Anatomie des Herzens mit hypoplastischem linken Ventrikel am Beispiel des HLHS und hypoplastischem rechten Ventrikel am Beispiel der Trikuspidalatresie	3
Abbildung 4: Die Fontan-Operation als operative Therapie der Trikuspidalatresie. Modifiziert von Francis Fontan. ⁷	5
Abbildung 5: Extrakardiale Totale Kavopulmonale Konnektion. Anastomose der Prothese mit der unteren Hohlvene, sowie der rechten Pulmonalarterie. ⁶	9
Abbildung 6: Intrakardiale Totale Kavopulmonale Konnektion. die Vorhofwand dient als Tunnel zur Konnektion der unteren Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie. ⁶	10
Abbildung 7: Kardiale Diagnosen mit Zugehörigkeit zur Gruppe des rechten Systemventrikels. HLHS=Hypoplastisches Linksherzsyndrom, DORV=Double outlet right ventricle, ccTGA=congenitally corrected transposition of the great arteries, VSD=Ventrikelseptumdefekt, AVSD=Atrioventrikulärer Septumdefekt.	22
Abbildung 8: Kardiale Diagnosen mit Zugehörigkeit zur Gruppe des linken Systemventrikels. TA=Trikuspidalatresie, DILV=Double Inlet Left Ventricle, ccTGA=congenitally corrected transposition of the great arteries, AVSD=Atrioventrikulärer Septumdefekt, PA=Pulmonalatresie, VSD=Ventrikelseptumdefekt.	22
Abbildung 9: Technik der TCPC. Im Vergleich rSV und ISV.....	27
Abbildung 10: Boxplot links: Gegenüberstellung der Dauer des Krankenhausaufenthalts bei rSV und ISV	29
Abbildung 11: Boxplot rechts: Gegenüberstellung der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation bei rSV und ISV (p = 0,041).	29
Abbildung 12: Auftreten von prolongierten Pleuraergüssen im Vergleich.	31
Abbildung 13: Arterielle Sauerstoffsättigung in % am ersten postoperativen Tag im Vergleich.	31

Abbildung 14: mittlerer Pulmonalarteriendruck in mmHg vier Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden postoperativ im Vergleich.	32
Abbildung 15: Entwicklung von Insuffizienzen der Systemklappe im Verlauf bei Patienten mit rechtem Systemventrikel.	35
Abbildung 16: Entwicklung von Insuffizienzen der Systemklappe im Verlauf bei Patienten mit linkem Systemventrikel.	36
Abbildung 17: Notwendigkeit von Herzinsuffizienzmedikamenten direkt postoperativ, sowie nach drei und nach sechs Monaten.	37
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Veranschaulichung des Ausbleibens eines Fontan Failures. Keine Signifikanztestung bei niedriger Fallzahl.	40
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Veranschaulichung des Ausbleibens einer Reoperation. Keine Signifikanztestung bei niedriger Fallzahl.	41
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve: Veranschaulichung des Ausbleibens einer Reintervention. Keine Signifikanztestung bei niedriger Fallzahl.	42
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve: Freiheit von Reoperation im Vergleich von rSV und ISV	54
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve: Freiheit von Reintervention im Vergleich von ISV und rSV.	55

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Intraoperativ erhobene Parameter.....	17
Tabelle 2: Frühpostoperativ erhobene Parameter.....	18
Tabelle 3: Spätpostoperativ erhobene Parameter.PLE= Protein-Losing-Enteropathy, PB=plastic bronchitis, BNP/NT-pro-BNP=Brain Natriuretic Peptide (Herzinsuffizienzmarker).	19
Tabelle 4: Vorangegangene Operation auf dem Weg zur TCPC: Palliation 1. .	23
Tabelle 5: Vorangegangene Operation auf dem Weg zur TCPC: Palliation 2. .	24
Tabelle 6: Präoperativ erhobene Parameter	26
Tabelle 7: Intraoperativ erhobene Parameter.....	28
Tabelle 8: Frühpostoperative Parameter.	33
Tabelle 9: Anzahl der Patienten, die zu den Nachuntersuchungen erschienen sind.....	34
Tabelle 10: Postoperativ erhobene BNP-Werte (pg/ml).....	38
Tabelle 11: Postoperativ erhobene NTpro-BNP-Werte (pg/ml)	38

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Deutsche Herzstiftung e.V. (Hrsg.) *et al.* Deutscher Herzbericht 2018 - Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. *Dtsch. Herzstiftung* (2018).
2. Schwedler, G. *et al.* Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: A study of the competence network for congenital heart defects. *Clin. Res. Cardiol.* **100**, 1111–1117 (2011).
3. EUROCAT Database. Prevalence charts and tables. *Eurocat Database* Available at: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>.
4. Sciences, A. des. *Histoire de l'Académie royale des sciences année 1699 [-1783], avec les mémoires de mathématique et de physique pour la même année. Tirés des registres de cette Académie. Troisième édition, revûe, corrigée & augmentée.* (1732).
5. Abbott, M. E. *Atlas of Congenital Cardiac Disease.* (1936).
6. Ziemer, G. & Haverich, A. Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen.
7. Fontan, F. & Baudet, E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* **26**, 240–248 (1971).
8. Harvey, W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus.* (1628).
9. Rodbard, S. & Wagner, D. By-passing the right ventricle. *Proc Soc Exp Biol Med*;71(1)69. (1949).
10. Lichtheim, L. L. *Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck: Eine pathologische Experimental-Untersuchung.* (1876).
11. Starr, I. & Neade, R. H. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Heart* **26**, 291–301 (1943).
12. EN, M. Anastomosis of the upper vena cava with the pulmonary artery in patients with congenital heart disease with blood flow insufficiency in the lesser circulation. *Eksp Khirurgiia.* 1(6)3-12.

13. Glenn, W. W. L. & Patino, J. F. Circulatory by-pass of right heart. *Yale J. Biol. Med.* **27**, 147–151 (1954).
14. GLENN, W. W., ORDWAY, N. K., TALNER, N. S. & CALL, E. P. Circulatory Bypass of the Right Side of the Heart. Vi. Shunt Between Superior Vena Cava and Distal Right Pulmonary Artery; Report of Clinical Application in Thirty-Eight Cases. *Circulation* **31**, 172–189 (1965).
15. Fontan, F. *et al.* Outcome after a 'perfect' fontan operation. *Circulation* **81**, 1520–1536 (1990).
16. Norwood, W. I. & Jacobs, M. L. Fontan's procedure in two stages. *Am. J. Surg.* **166**, 548–551 (1993).
17. Björk, Olin, Bjarke & Thorén. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *Thorac Cardiovasc Surg* **77** 452–458 (1979).
18. JONAS, R. A. & CASTANEDA, A. R. Modified Fontan Procedure: Atrial Baffle and Systemic Venous to Pulmonary Artery Anastomotic Techniques. *Journal of Cardiac Surgery* **3**, 91–96 (1988).
19. Hopkins, R., Armstrong, B., Serwer, G., Peterson, R. & Oldham, H. Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt. A versatile complement to the Fontan principle. *J Thorac Cardiovasc Surg.*;90(3)391-8. (1985).
20. De Leval, M. R., Kilner, P., Gewillig, M. & Bull, C. Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **96**, 682–695 (1988).
21. Marcelletti, C., Corno, A., Giannico, S. & Marino, B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.*;100(2)228-32. (1990).
22. Haas, N. A., Jux, C., Photiadis, J. & Kramer, H.-H. LL - Hypoplastisches Linksherzsyndrom im Kindes- und Jugendalter. 1–17 (2013).
23. Poterucha, J. T. *et al.* Survival and outcomes of patients with unoperated single ventricle. *Heart* **102**, 216–222 (2016).
24. Goldberg, H. L. & Sniderman, K. Prolonged Survival (62 Years) With Single Ventricle Histiocytoid Cardiomyopathy : A Cause of Sudden Death in Apparently Healthy Infants. *Am J Cardiol*, **52** (1983).

25. Moodie, D. S., Ritter, D. G., Tajik, A. J. & O'Fallon, W. M. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. *Am. J. Cardiol.* **53**, 1124–1128 (1984).
26. D'udekem, Y. *et al.* Redefining expectations of long-Term survival after the fontan procedure twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation* **130**, S32–S38 (2014).
27. Schwartz, I., McCracken, C. E., Petit, C. J. & Sachdeva, R. Late outcomes after the Fontan procedure in patients with single ventricle: a meta-analysis. *Heart* heartjnl-2017-312807 (2018). doi:10.1136/heartjnl-2017-312807
28. Pundi, K. N. *et al.* 40-Year Follow-Up after the Fontan Operation Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 1700–1710 (2015).
29. Gewillig, M. *et al.* Volume load paradox while preparing for the Fontan: not too much for the ventricle, not too little for the lungs. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **10**, 262–265 (2010).
30. Bove, E. L., De Leval, M. R., Migliavacca, F., Guadagni, G. & Dubini, G. Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **126**, 1040–1047 (2003).
31. Davies, R. Decision-making for surgery in the management of patients with univentricular heart. *Front. Pediatr.* **3**, 1–19 (2015).
32. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie - Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter. 1–16 (2011).
33. Ono, M. *et al.* Impact of early fontan completion on postoperative outcomes in patients with a functional single ventricle. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **51**, 995–1002 (2017).
34. Daley, M. & D'Udekem, Y. In patients undergoing Fontan completion, does a younger age at operation result in better long-term exercise capacity and prognosis? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **28**, 301–305 (2019).
35. de Leval, M. R. The Fontan circulation: A challenge to William Harvey? *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* **2**, 202–208 (2005).
36. Ohuchi, H. Where is the 'optimal' fontan hemodynamics? *Korean Circ. J.* **47**, 842–857 (2017).

37. Ohuchi, H. *et al.* Restrictive ventilatory impairment and arterial oxygenation characterize rest and exercise ventilation in patients after fontan operation. *Pediatr. Cardiol.* **25**, 513–521 (2004).
38. Paridon, S. M. *et al.* A Cross-Sectional Study of Exercise Performance During the First 2 Decades of Life After the Fontan Operation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 99–107 (2008).
39. Gewillig, M. & Brown, S. C. The Fontan circulation after 45 years: Update in physiology. *Heart* **102**, 1081–1086 (2016).
40. Rutkowski, D. R. *et al.* Analysis of cavopulmonary and cardiac flow characteristics in fontan Patients: Comparison with healthy volunteers. *J. Magn. Reson. Imaging* **49**, 1786–1799 (2019).
41. Penny, D. J. & Krishnamurthy, R. Clinical-physiological considerations in patients undergoing staged palliation for a functionally single ventricle. *Pediatr. Crit. Care Med.* **17**, S347–S355 (2016).
42. Mondésert, B. *et al.* Fontan circulation: Success or failure? *Can. J. Cardiol.* **29**, 811–820 (2013).
43. Downing, T. E. *et al.* Long-term survival after the Fontan operation: Twenty years of experience at a single center. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **154**, 243-253.e2 (2017).
44. Rychik, J. *et al.* *Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association.* *Circulation* **140**, (2019).
45. Idorn, L. *et al.* Arrhythmia and exercise intolerance in Fontan patients: Current status and future burden. *Int. J. Cardiol.* **168**, 1458–1465 (2013).
46. Egbe, A. C. *et al.* Prevalence and outcome of thrombotic and embolic complications in adults after Fontan operation. *Am. Heart J.* **183**, 10–17 (2017).
47. Schumacher, K. R. *et al.* Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *J. Pediatr.* **166**, 970–977 (2015).
48. Choussat, A. *et al.* Selection criteria for Fontan’s procedure. *Andersson RS, EA, ed. Paediatr. Cardiol. Edinburgh Churchill Livingstone*, 559–566 (1977).
49. Hosein, R. B. M. *et al.* Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The ‘Two Commandments’? *Eur. J. Cardio-*

- thoracic Surg.* **31**, 344–353 (2007).
50. Elder, R. W. *et al.* Risk factors for major adverse events late after fontan palliation. *Congenit. Heart Dis.* **10**, 159–168 (2015).
 51. Elder, R. W. *et al.* Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: The VAST study. *Int. J. Cardiol.* **168**, 3764–3769 (2013).
 52. Poh, C. L. & D'udekem, Y. Life After Surviving Fontan Surgery: A Meta-Analysis of the Incidence and Predictors of Late Death. *Hear. Lung Circ.* **27**, 552–559 (2018).
 53. Rehak, T. & Gamillscheg, A. Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen. *J. für Kardiol. - Austrian* **19**, 30–34 (2012).
 54. Kulkarni, A., Patel, N., Singh, T. P., Mossialos, E. & Mehra, M. R. Risk factors for death or heart transplantation in single-ventricle physiology (tricuspid atresia, pulmonary atresia, and heterotaxy): A systematic review and meta-analysis. *J. Hear. Lung Transplant.* **38**, 739–747 (2019).
 55. Nordmeyer, S. *et al.* Systemic right ventricular morphology in the early postoperative course after extracardiac Fontan operation: Is there still a need for special care? *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **51**, 483–489 (2017).
 56. Tweddell, J. S. *et al.* Fontan Palliation in the Modern Era: Factors Impacting Mortality and Morbidity. *Ann. Thorac. Surg.* **88**, 1291–1299 (2009).
 57. Erikssen, G. *et al.* Survival in patients with univentricular hearts: The impact of right versus left ventricular morphology. *Open Hear.* **5**, 1–9 (2018).
 58. Kamata, M., Stiver, C., Naguib, A., Tumin, D. & Tobias, J. D. A Retrospective Analysis of the Influence of Ventricular Morphology on the Perioperative Outcomes After Fontan Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **31**, 128–133 (2017).
 59. McGuirk, S. P. *et al.* The impact of ventricular morphology on midterm outcome following completion total cavopulmonary connection. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **24**, 37–46 (2003).
 60. D'Udekem, Y. *et al.* Predictors of survival after single-ventricle palliation: The impact of right ventricular dominance. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 1178–1185 (2012).
 61. Lopez, L. *et al.* Unnatural history of the right ventricle in patients with congenitally

- malformed hearts. *Cardiol. Young* **20 Suppl 3**, 107–112 (2010).
62. Ghelani, S. J. *et al.* Impact of Ventricular Morphology on Fiber Stress and Strain in Fontan Patients. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **11**, e006738 (2018).
 63. Zeydabadinejad, M. Echokardiographie des rechten Herzens - eine praxisorientierte Einführung. 6–7 (2006). doi:10.1055/b-0034-15273
 64. Haddad, F., Hunt, S. A., Rosenthal, D. N. & Murphy, D. J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* **117**, 1436–1448 (2008).
 65. Waterhouse, B. R. & Bera, K. D. Why right is never left: The systemic right ventricle in transposition of the great arteries. *J. Physiol.* **593**, 5039–5041 (2015).
 66. Kocica, M. J. *et al.* The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* **29**, (2006).
 67. Nakatani, S. Left Ventricular Rotation and Twist: Why Should We Learn? *J. Cardiovasc. Ultrasound* **19**, 1 (2011).
 68. Buckberg, G., Nanda, N., Nguyen, C. & Kocica, M. What Is the Heart? Anatomy, Function, Pathophysiology, and Misconceptions. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **5**, 33 (2018).
 69. Chin, K. M., Kim, N. H. S. & Rubin, L. J. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron. Artery Dis.* **16**, 13–18 (2005).
 70. H, S., Hisano, R., Hirata, S., Hayashi, T. & Ninomiya, I. Mechanism of higher oxygen consumption rate: pressure-loaded vs. volume-loaded heart. *Am J Physiol.* **242(6):H94**, (1982).
 71. Bogaard, H. J., Abe, K., Noordegrmaf, A. V. & Voelkel, N. F. The right ventricle under pressure. *Chest* **135**, 794–804 (2009).
 72. Ladouceur, M. *et al.* Impaired atrioventricular transport in patients with transposition of the great arteries palliated by atrial switch and preserved systolic right ventricular function: A magnetic resonance imaging study. *Congenit. Heart Dis.* **12**, 458–466 (2017).
 73. Alsaied, T. *et al.* Predicting long-term mortality after Fontan procedures: A risk score based on 6707 patients from 28 studies. *Congenit. Heart Dis.* **12**, 393–398 (2017).

74. Khairy, P. *et al.* Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* **117**, 85–92 (2008).
75. Ono, M. *et al.* Predicted clinical factors associated with the intensive care unit length of stay after total cavopulmonary connection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* (2018). doi:10.1016/j.jtcvs.2018.10.144
76. Pan, J. Y., Lin, C. C., Wu, C. J. & Chang, J. P. Early and intermediate-term results of the extracardiac conduit total cavopulmonary connection for functional single-ventricle hearts. *J. Formos. Med. Assoc.* **115**, 318–324 (2016).
77. Malec, E., Schmidt, C., Lehner, A. & Januszewska, K. Results of the Fontan operation with no early mortality in 248 consecutive patients. *Kardiol. Pol.* **75**, 255–260 (2017).
78. Stern, H. J. Fontan ‘ten commandments’ revisited and revised. *Pediatr. Cardiol.* **31**, 1131–1134 (2010).
79. Shiraishi, S. *et al.* Impact of Age at Fontan Completion on Postoperative Hemodynamics and Long-Term Aerobic Exercise Capacity in Patients With Dominant Left Ventricle. *Ann. Thorac. Surg.* **87**, 555–561 (2009).
80. Marcelletti, C., Corno, A., Giannico, S. & Marino, B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **100**, 228–232 (1990).
81. Li, D., Fan, Q., Hirata, Y., Ono, M. & An, Q. Arrhythmias After Fontan Operation with Intra-atrial Lateral Tunnel Versus Extra-cardiac Conduit: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr. Cardiol.* **38**, 873–880 (2017).
82. van den Bosch, E. *et al.* Staged total cavopulmonary connection: serial comparison of intra-atrial lateral tunnel and extracardiac conduit taking account of current surgical adaptations. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **29**, 453–460 (2019).
83. Bridges, N. D. *et al.* Effect of baffle fenestration on outcome of the modified fontan operation. *Circulation* **86**, 1762–1769 (1992).
84. Lemler, M. S., Scott, W. A., Leonard, S. R., Stromberg, D. & Ramaciotti, C. Fenestration Improves Clinical Outcome of the Fontan Procedure A Prospective, Randomized Study. *Circulation* (2002).
85. Kverneland, L. S., Kramer, P. & Ovroutski, S. Five decades of the Fontan

- operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit. Heart Dis.* **13**, 181–193 (2018).
86. Fauziah, M., Lilyasari, O., Liastuti, L. D. & Rahmat, B. Systemic ventricle morphology impact on ten-year survival after Fontan surgery. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* **26**, 677–684 (2018).
 87. West, C., Maul, T., Feingold, B. & Morell, V. O. Right Ventricular Dominance Is Associated With Inferior Outcomes After the Extracardiac Fontan. *World J. Pediatr. Congenit. Hear. Surg.* **10**, 416–423 (2019).
 88. Buber, J., Schwaegler, R. G. & Mazor Dray, E. Echocardiographic evaluation of univentricular physiology and cavopulmonary shunts. *Echocardiography* (2019). doi:10.1111/echo.14421
 89. Fogel, M. A. *et al.* Cardiac Magnetic Resonance and the Need for Routine Cardiac Catheterization in Single Ventricle Patients Prior to Fontan: A Comparison of 3 Groups Pre-Fontan CMR Versus Cath Evaluation. *JAC* **60**, 1094–1102 (2012).
 90. Lucas, L. O. *et al.* Heart transplantation in adult patients with congenital heart disease. *Rev. Argent. Cardiol.* **87**, 300–304 (2019).
 91. Brida, M., Diller, G. P. & Gatzoulis, M. A. Systemic Right Ventricle in Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation* **137**, 508–518 (2018).
 92. D'Udekem, Y. *et al.* The Fontan procedure: Contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* **116**, (2007).
 93. Honjo, O. *et al.* Atrioventricular valve repair in patients with functional single-ventricle physiology: Impact of ventricular and valve function and morphology on survival and reintervention. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **142**, 326-335.e2 (2011).
 94. Cantinotti, M. *et al.* BNP in children with congenital cardiac disease: is there now sufficient evidence for its routine use? (2014). doi:10.1017/S1047951114002133
 95. Lin, C., Zeng, X., Zhang, J. & Meng, X. Determining the Optimal Cutoff Values of Plasma N-Terminal Pro e B-Type Natriuretic Peptide Levels for the Diagnosis of Heart Failure in Children of Age up to 14 Years. *J. Card. Fail.* **20**, 168–173 (2014).
 96. Nir, A. *et al.* NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children : Reference Values Based on Combined Data from Four Studies. **I**, 3–8 (2008).
 97. Stewart, R. D. *et al.* Contemporary fontan operation: Association between early outcome and type of cavopulmonary connection. *Ann. Thorac. Surg.* **93**, 1254–

1261 (2012).

98. Egbe, A. C. *et al.* Hemodynamics of Fontan Failure: The Role of Pulmonary Vascular Disease. *Circ. Hear. Fail.* **10**, 1–8 (2017).
99. Kotani, Y. *et al.* Fontan Failure and Death in Contemporary Fontan Circulation: Analysis From the Last Two Decades. *Ann. Thorac. Surg.* **105**, 1240–1247 (2018).
100. Book, W. M., Gerardin, J. & Saraf, A. Clinical Phenotypes of Fontan Failure: implications for Management. 296–308 (2016).
101. Griffiths, E. R. *et al.* Evaluating Failing Fontans for Heart Transplantation: Predictors of Death. *Ann. Thorac. Surg.* **88**, 558–564 (2009).
102. Atz, A. M. *et al.* Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 2735–2744 (2017).
103. Doumouras, B. S. *et al.* Outcomes in adult congenital heart disease patients undergoing heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *J. Hear. Lung Transplant.* **35**, 1337–1347 (2016).
104. Ono, M. *et al.* Clinical outcome following total cavopulmonary connection: A 20-year single-centre experience. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **50**, 632–641 (2016).
105. Atz, A. M. *et al.* Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 2437–2443 (2011).

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Allen bedanken, die zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Hagl als Direktor der herzchirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum der Universität München möchte ich danken für die Überlassung des Themas und die Unterstützung als Doktorvater bei meiner Arbeit.

Insbesondere erwähnen möchte ich Frau Dr. Rosenthal, die mir als Doktorarbeitsbetreuerin mit großer wissenschaftlicher Kompetenz, sowie viel Geduld und Motivation zur Seite stand und mich in allen Phasen der Doktorarbeit gut beraten hat.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Haas und Prof. Dr. Dalla-Pozza für die wertvolle Unterstützung, insbesondere bei den Doktorandenseminaren, bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Petra und Hartmut Kampf, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich in jeder Lebenslage hilfsbereit unterstützen.

10 ANHANG

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

10.1 Kongressbeitrag

Lale Hakami, Christian Hagl, Nikolaus Haas, Anja Lehner, Sarah Ulrich, Robert Dalla Pozza, Kerstin Kampf. Left ventricle morphology vs. right ventricle morphology referring to heart function and heart insufficiency treatment after Fontan procedure – “Single center experience”. 26th ASCVTS Annual meeting May 24-27, 2018 Moscow, Russia

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Kerstin Kampf, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Kurz- und Langzeitverlauf nach Fontan-Operation am LMU Klinikum
München
Vergleichsanalyse des Outcomes von Patienten mit rechtem
Systemventrikel vs. linkem Systemventrikel**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.08.2021

Kerstin Kampf