

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Einfluss der ventrikulären Morphologie auf den frühpostoperativen Verlauf
nach Fontan-Operation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melanie Rohder

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	4
II. Abbildungsverzeichnis	6
III. Tabellenverzeichnis	7
IV. Abstrakt / Abstract	8
1. Einleitung	11
1.1 Einführung – funktionell univentrikuläres Herz	11
1.2 Entwicklung der Fontan-Operation	11
1.3 Extrakardiale Fontan-Operation	13
1.4 Risikofaktoren für frühpostoperative Komplikationen nach ECFO	14
1.5 Rechter Systemventrikel als Risikofaktor.....	16
1.6 Fragestellung.....	19
2. Methodik	21
2.1 Patienten und präoperative Daten	21
2.1.1 Patienten.....	21
2.1.2 Kardiale Diagnosen.....	23
2.2 Chirurgische Techniken und intraoperative Daten	24
2.2.1 Extrakardiale Fontan-Operation.....	24
2.2.2 Intraoperative Daten.....	24
2.3. Vergleichsparameter des frühpostoperativen Verlaufs.....	25
2.3.1 Primäre Endpunkte für den Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe... 25	
2.3.2 Organbezogene sekundäre Endpunkte für den Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe.....	26
2.3.3 Endpunkte für den Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe.....	28
2.4 Statistische Analyse	29

3. Ergebnisse	30
3.1 Vergleichbarkeit der präoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe ...	30
3.2 Vergleichbarkeit der intraoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe.	31
3.3 Primäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe (s. Tabelle 6)	32
3.4 Organbezogene sekundäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und der mRV-Gruppe.....	34
3.4.1 Herz-Kreislauf-Funktion	34
3.4.2 Respiratorische Funktion	41
3.4.3 Renale Funktion	45
3.4.4 Hepatische Funktion.....	47
3.5 Zusammenfassung des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	48
3.6 Early Fontan-Failure-Gruppe.....	49
3.6.1 Vergleichbarkeit der präoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	49
3.6.2 Vergleichbarkeit der intraoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	50
3.6.3 Frühpostoperative Parameter im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	51
3.6.4 Multivariate Analyse von mRV und Heterotaxie bezogen auf die EFF-Kriterien	54
4. Diskussion.....	55
4.1 Primäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs	55
4.2 Sekundäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs bezogen auf Organsysteme.	56
4.2.1 Herz-Kreislauf-Funktion	56
4.2.2 Respiratorische Funktion	59
4.2.3 Renale Funktion	61
4.2.4 Hepatische Funktion.....	62
4.3 Early Fontan-Failure-Gruppe.....	63
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	64

4.5 Limitationen der Arbeit	67
5. Literaturverzeichnis	68
6. Eidesstattliche Versicherung	78
7. Lebenslauf	79
8. Danksagung.....	81

I. Abkürzungsverzeichnis

AKI	acute kidney injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMV	Atemminutenvolumen
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV	atrioventrikulär
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
bsa	body surface area = Körperoberfläche
ccTGA	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
CK	Kreatinkinase
CKMB	Kreatinkinase-MB
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DILV	double inlet left ventricle
DORV	double outlet right ventricle
ECFO	extrakardiale Fontan-Operation
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EFF	early Fontan-Failure
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
i.v.	intravenös
ICU	intensive care unit
LAD	atrialer Druck
LDH	Laktatdehydrogenase
LTFO	Lateral Tunnel Fontan-Operation
LVEDP	enddiastolischer Druck im Systemventrikel
MAD	mittlerer arterieller Druck
MCS	mechanisches Kreislauf-Unterstützungssystem
mLV	morphologisch linker Systemventrikel
mRV	morphologisch rechter Systemventrikel
nEFF	no early Fontan-Failure
NO	Stickstoffmonoxid

p.o.	per os
PAI	Pulmonalarterien-Nakata-Index
PAD	pulmonalarterieller Druck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PHT	pulmonale Hypertonie
PIP	inspiratorischer Spitzendruck
PTFE	Polytetrafluorethylen
TGA	Transposition der großen Arterien
TPG	Transpulmonaler Gradient
ULAI	Unterlappenarterienindex
VAD	ventricular assist device = ventrikuläres Unterstützungssystem
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Extrakardiale Fontan-Operation.....	14
Abbildung 2: Medianer LAD im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	34
Abbildung 3: Medianer MAD im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	35
Abbildung 4: Medianer renaler Perfusionsdruck (MAD-PAD) im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	35
Abbildung 5: Frühpostoperative supraventrikuläre Tachyarrhythmien im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	37
Abbildung 6: Katecholaminbedarf > 72 Stunden im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe.....	38
Abbildung 7: NO- und/oder Sildenafil- und/oder Ilomedinbedarf im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	39
Abbildung 8: Beatmungsdauer im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	42
Abbildung 9: NO-Beatmung im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	43
Abbildung 10: Dialysepflichtigkeit im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	45
Abbildung 11: Medianer MAD im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	52
Abbildung 12: Medianer renaler Perfusionsdruck (MAD-PAD) im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	52

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperative Daten	23
Tabelle 2: Kardiale Diagnosen	24
Tabelle 3: Intraoperative Daten	25
Tabelle 4: Vergleich der präoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	31
Tabelle 5: Vergleich der intraoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	32
Tabelle 6: Primäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	33
Tabelle 7: Parameter der Herz-Kreislauf-Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	41
Tabelle 8: Parameter der respiratorischen Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	44
Tabelle 9: Parameter der renalen Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	47
Tabelle 10: Parameter der hepatischen Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe	48
Tabelle 11: Vergleich der präoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	50
Tabelle 12: Vergleich der intraoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	51
Tabelle 13: Frühpostoperative Parameter im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe	53
Tabelle 14: Multivariate Analyse von mRV und Heterotaxie bezogen auf die EFF-Kriterien	54

IV. Abstrakt

Einleitung

Die Fontan-Operation dient der Kreislauftrennung bei Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen. Zur Senkung der postoperativen Mortalität und Morbidität wurden seit der initialen Beschreibung einer Fontan-Operation (1971) mehrere Modifikationen bis zur extrakardialen Fontan-Operation eingeführt. Sie wird sowohl bei Patienten mit linkem (mLV) als auch mit rechtem Systemventrikel (mRV) durchgeführt. Da der morphologisch rechte Ventrikel von seinem anatomischen und funktionellen Aufbau her nicht für das Hochdrucksystem ausgelegt ist, besteht bei diesen Patienten das Risiko einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Der Einfluss der Ventrikelmorphologie auf den postoperativen Verlauf wurde in verschiedenen Studien widersprüchlich diskutiert. Diese Arbeit hat zum Ziel, den frühpostoperativen Verlauf zwischen mRV- und mLV-Patienten detailliert zu vergleichen sowie den Zeitpunkt der frühestmöglichen Identifizierung des Versagens eines Fontan-Kreislaufs zu untersuchen.

Methodik

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 135 Patienten, die zwischen 1995 und 2010 eine extrakardiale Fontan-Operation erhielten. Es wurden 4, 24 und 48 Stunden postoperativ hämodynamische und laborchemische Daten bezogen auf die Herz-Kreislauf-, respiratorische, renale und hepatische Funktion gesammelt und als primäre Endpunkte sowie sekundäre Endpunkte für die mRV- (n=48, 36 %) und mLV-Gruppe (n=87, 64 %) vergleichend analysiert. Zudem wurden die Patienten mit einer schweren frühpostoperativen Kreislaufinsuffizienz als early Fontan-Failure-Gruppe definiert und die Ursachen und Risikofaktoren gesondert untersucht.

Ergebnisse

Die gesamte Patientengruppe zeigte einen stabilen frühpostoperativen Verlauf mit einer zügigen Adaptation der hämodynamischen Parameter innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage. Die mRV-Patienten wiesen aber im Vergleich deutliche Kreislaufdefizite auf mit einem signifikant niedrigeren mittleren arteriellen und höheren atrialen Druck bei vergleichbarem pulmonalarteriellen Druck sowie einem höheren Katecholaminbedarf und häufigeren supraventrikulären Tachyarrhythmien, was sie nur allmählich kompensierten. In der Folge zeigten sich frühpostoperativ auch eine längere Beatmungsdauer, niedrigere Sättigung und häufigere Dialysepflichtigkeit bei den mRV-Patienten sowie ein längerer Intensivstation- und gesamter Krankenhausaufenthalt sowie häufiger ein punktionsbedürftiger Aszites.

Die early Fontan-Failure-Gruppe zeigte unmittelbar, bereits vier Stunden postoperativ, einen signifikant niedrigeren arteriellen Druck, höheren pulmonalarteriellen Druck sowie resultierend einen niedrigeren renalen Perfusionsdruck mit darauffolgenden Komplikationen und einem deutlich eingeschränkten Verlauf auch 24 und 48 Stunden postoperativ.

Schlussfolgerung

Es konnten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem suboptimalen frühpostoperativen Verlauf und einem rechten Systemventrikel gefunden werden. Die hämodynamischen und laborchemischen Folgen des suboptimalen Kreislaufs zeigten sich an allen untersuchten Organsystemen. Bei den mRV-Patienten sollte daher besonders auf eine strikte präoperative Auswahl und eine weitere Optimierung der frühpostoperativen Versorgung geachtet werden.

Die Hinweise auf ein frühpostoperatives Fontanversagen ließen sich bereits unmittelbar postoperativ feststellen. Dies eröffnet die Möglichkeit für ein maximales und schnelles therapeutisches Reagieren.

Abstract

Introduction

The Fontan operation is a surgical treatment for patients with single ventricle anatomy. Since its first description in 1971 several modifications were introduced to reduce postoperative morbidity and mortality. Current standard is the extracardiac Fontan operation (ECFO), which is applied to patients with either a single left (mLV) or a single right ventricle (mRV). Differences in anatomy and function of the right ventricle compared to the left ventricle might be a risk for increased postoperative morbidity and mortality in mRV patients. The impact of ventricular morphology on postoperative outcome is subject of controversial discussion in the literature. This study sought to compare early postoperative outcome between mRV and mLV patients in detail and to identify a possible early prediction of failure of the Fontan circulation.

Methods

Hemodynamic and laboratory data of 135 patients undergoing an ECFO between 1995 and 2010 were analyzed retrospectively. Data regarding cardiovascular, respiratory, renal and hepatic function 4, 24 and 48 hours postoperatively were compared between mRV (n=48, 36%) and mLV group (n=87, 64%). Early Fontan-Failure was defined as significant circulatory

insufficiency early postoperatively and hemodynamics of patients with and without Fontan failure were compared.

Results

Both groups showed a stable early postoperative outcome with quick adaptation of hemodynamic parameters within the first two postoperative days. mRV patients, however, displayed circulatory deficiencies with significant lower arterial and higher atrial pressure along with a comparable pulmonary vascular pressure as well as higher need for catecholamines and higher rate of supraventricular tachyarrhythmias with delayed compensation. Consequently mRV patients suffered from longer mechanical ventilation, lower oxygen saturation and higher need for dialysis as well as longer ICU- and hospital stay and higher rate of significant amounts of ascites.

Patients showing an early Fontan failure displayed a significant lower arterial pressure, higher pulmonary vascular pressure and consequently a lower renal perfusion pressure already four hours postoperatively and additionally a worse outcome 24 and 48 hours postoperatively.

Conclusion

This study suggests an association between a suboptimal early postoperative course and a systemic right ventricle. The effects of suboptimal hemodynamics were detectable in all studied organ systems. Thus, special attention should be paid to a strict preoperative selection in mRV patients and to further management improvement in the early postoperative period. Furthermore it was shown that an early Fontan failure can be already assessed in the immediate postoperative course opening up the possibility of a fast and maximal therapeutic response.

1. Einleitung

1.1 Einführung – funktionell univentrikuläres Herz

Die Prävalenz von angeborenen Fehlbildungen am Herzen beträgt in Deutschland ca. 1%. In etwa knapp 3%¹ bis knapp 10%² der angeborenen Herzfehler handelt es sich um komplexe Fehlbildungen mit funktionell univentrikulärer Morphologie. Dabei handelt es sich um eine heterogene Gruppe angeborener Herzfehler, bei denen anstatt zweier vergleichbar großer Ventrikel nur ein Ventrikel gut ausgebildet und der andere meist nur rudimentär vorhanden ist. Man unterteilt diese Gruppe in Patienten mit einem dominanten rechten oder linken Ventrikel, je nachdem, welcher Ventrikel besser ausgebildet ist, und spricht von Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen. Die unterschiedliche Anatomie und Morphologie der zugrunde liegenden Herzfehler reicht dabei von der häufigen Trikuspidalklappenatresie mit einer Hypoplasie des rechten Ventrikels und dominantem Ventrikel von linksventrikulärer Morphologie bis zum Hypoplastischen Linksherzsyndrom mit einem rudimentär ausgebildeten linken Ventrikel und dominantem Ventrikel von rechtsventrikulärer Morphologie. Der Lungen- und Systemkreislauf sind bei diesen Patienten nicht getrennt und die Patienten zeigen von Geburt an eine Zyanose. Eine ausreichende Perfusion des Lungen- und Systemkreislaufes und somit auch das Überleben können nur durch frühzeitige Interventionen und Operationen gesichert werden.

Eine Behebung der Zyanose ist nur durch die Trennung des Lungen- und Systemkreislaufes möglich, wofür mehrere operative Schritte notwendig sind. Den letzten operativen Schritt stellt die sogenannte Fontan-Operation dar.

Ziel der palliativen Fontan-Operation sind die Entlastung des volumenbelasteten singulären Ventrikels und die frühzeitige Beseitigung der Zyanose durch Trennung der Kreisläufe. Dabei wird das Blut aus der oberen Körperhälfte über die Vena cava superior in die rechte und linke Pulmonalarterie geleitet (bidirektionale Glenn-Operation) sowie in einem zweiten Schritt das Blut aus der unteren Körperhälfte über die Vena cava inferior in die rechte und linke Pulmonalarterie (totale kavopulmonale Anastomose, sogenannte Fontan-Operation).

1.2 Entwicklung der Fontan-Operation

Bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie besteht bereits bei der Geburt, je nach zugrunde liegendem Herzfehler, eine unzureichende Perfusion des Lungen- und/oder Systemkreislaufes. Daher sind Interventionen (Ballonatrioseptostomie nach Rashkind, Duktusstent, etc.) oder Operationen (Anlage eines aortopulmonalen Shunts, etc.) notwendig, um das Überleben der Patienten zu sichern. Eine Zyanose ist dabei

unumgänglich und die pulmonale Perfusion besteht meist durch einen aortopulmonalen Shunt.

Zahlreiche Überlegungen und experimentelle Arbeiten bildeten die Voraussetzung für die weitere Entwicklung bis hin zu einer kreislaufftrennenden Operation zur Behandlung von Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herzen

So konnte im 19. Jahrhundert zunächst bewiesen werden, dass eine Lungendurchblutung auch ohne die entscheidende Pumpfunktion des rechten Ventrikels erreicht werden kann – allein durch die Ausdehnung der Lunge, die bei Inspiration durch die Zwerchfellbewegung einen negativen intrathorakalen Druck und damit eine Sogwirkung entfaltet. Auf diese Weise wird ein gleichzeitiger Zufluss des Sauerstoffs und auch des Blutes in die Lunge ermöglicht³⁻⁶. In der Folge zeigten Carlon et al., dass es möglich war, durch Schaffung einer Anastomose zwischen dem rechten Vorhof und dem Pulmonalarterienstamm bzw. zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie, die rechte Herzkammer komplett zu umgehen und trotzdem eine ausreichende pulmonale Perfusion aufrechtzuerhalten⁷. Dieses Prinzip der so genannten kavopulmonalen Anastomose wurde zur Grundlage für die kreislaufftrennende Operation bei Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herz. Meshalkin et al. berichteten 1956 über die erste klinisch erfolgreiche Anwendung⁸. 1958 veröffentlichten auch Glenn et al. eine Arbeit über die gelungene klinische Anwendung dieses Konzepts mit Umleitung des Blutes aus der oberen Hohlvene direkt in die rechte Pulmonalarterie⁹. Das venöse Blut aus der unteren Hohlvene floss dabei weiterhin nicht in den Lungenkreislauf, sondern in den Systemkreislauf. Es bestand weiterhin eine Zyanose, aber bereits eine Volumenentlastung des Univentrikels.

Diese sogenannte Glenn-Anastomose wurde durch eine End-zu-Seit statt End-zu-End Anastomosierung der Vena cava superior an die rechte Pulmonalarterie zur bidirektionalen kavopulmonalen Anastomose weiterentwickelt, so dass das Blut nicht mehr nur in die rechte, sondern auch in die linke Pulmonalarterie geleitet wurde¹⁰ und stellt inzwischen den ersten Schritt der modifizierten zweistufigen Fontan-Operation dar. Dieses zweistufige Vorgehen führt zu einer frühzeitigen Volumenentlastung des Ventrikels und Druckentlastung des pulmonalen Kreislaufes bei gleichzeitigem Absetzen eines aortopulmonalen Shunts und ist besonders wichtig zur Reduktion der postoperativen Komplikationen von Risikopatienten, zu denen auch die Patienten mit einem rechten Systemventrikel gehören¹¹⁻¹⁵.

Heutzutage wird die Glenn-Operation zumeist im Alter von etwa fünf Monaten durchgeführt.

Im Jahre 1968 führten Fontan und Baudet in Bordeaux schließlich die erste erfolgreiche vollständige Kreislauftrennung bei einem Patienten mit Trikuspidalklappenatresie durch¹⁶. Sie umgingen dabei das rechte Herz durch Umleitung des gesamten venösen Blutes direkt in die Pulmonalarterien und behoben dadurch die Zyanose.

1.3 Extrakardiale Fontan-Operation

In den darauffolgenden Jahren wurde die Indikation für diese Operationsmethode zur Kreislauftrennung auch auf andere komplexe Herzfehler ausgeweitet, so dass sie bei allen funktionell univentrikulären Kreislaufsystemen bis hin zum Hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) mit einem rechten Systemventrikel angewendet wird. Es bestehen strenge Selektionskriterien, die die Patienten erfüllen müssen, damit die Entscheidung zur Fontan-Operation gefällt werden kann.

Verschiedene Varianten der Operationstechnik wurden zur Verbesserung der postoperativen Ergebnisse entwickelt¹⁷⁻²¹. Alle Varianten hatten den Vorteil, dass sie einfacher durchzuführen waren als die ursprüngliche Fontan-Operation.

Im Jahre 1990 wurde von Marcelletti et al. die sogenannte extrakardiale Fontan-Operation (ECFO) erstmals erfolgreich klinisch angewandt²². Dabei handelt es sich um eine totale kavopulmonale Anastomose unter Umgehung des Herzens (Abbildung 1).

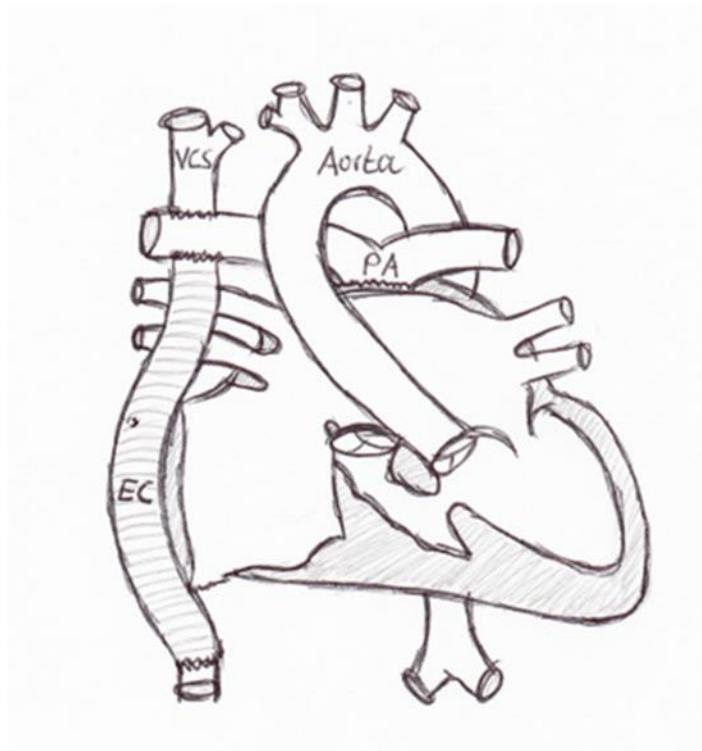


Abbildung 1: Extrakardiale Fontan-Operation

Fontan-Operation mit extrakardialem Konduit (EC); VCS: Vena cava superior; PA: Pulmonalarterie

Diese Modifikation bietet den großen Vorteil, dass sie außerhalb des Herzens und damit in Normothermie am schlagenden Herzen oder sogar ganz ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden kann, sofern keine intrakardiale Operation durchgeführt werden muss.

Die extrakardiale Fontan-Operation wird am Deutschen Herzzentrum Berlin seit 1995 ausschließlich und kontinuierlich angewandt, so dass alle in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten die gleichen Bedingungen bezüglich der Operationsmethode aufweisen.

1.4 Risikofaktoren für frühpostoperative Komplikationen nach ECFO

Der frühpostoperative Verlauf der Fontan-Operation wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. So spielt zunächst die ventrikuläre Morphologie des - ohnehin volumenbelasteten - Univentrikels eine wichtige Rolle. Ein Univentrikel rechtsventrikulärer Morphologie ist aufgrund seines andersartigen anatomischen und funktionellen Aufbaus im Vergleich zum linken Ventrikel schlechter zur Aufrechterhaltung der Fontan-Zirkulation geeignet, wie in Kapitel 1.5 genauer beschrieben wird. Durch die fehlende Trennung des Lungen- und Systemkreislaufs besteht bis zu der Durchführung der Fontan-Operation eine

Zyanose, die alle Organe in ihrer Funktion mindert. Außerdem kann die Volumen- und Druckbelastung des singulären Ventrikels längerfristig zu einer fibrotischen Umwandlung des Myokards führen²³. Dadurch kommt es wiederum zu einer eingeschränkten Kontraktilität des Univentrikels, unabhängig von der ventrikulären Morphologie. Durch die Fontan-Operation besteht frühpostoperativ eine eingeschränkte ventrikuläre Vorlastreserve. Die postoperative Beatmung behindert den passiven Blutfluss in die Lunge durch Erhöhung des pulmonalen Widerstands. Dieser kann mittels Beatmung mit Stickstoffmonoxid sowie medikamentöser Therapie mit Ilomedin und / oder Sildenafil gesenkt werden. Dies kann frühpostoperativ zusammen mit der verminderten Vorlast und der eingeschränkten Kontraktilität zu einem niedrigen systemischen Blutdruck führen. In diesem Fall wird die Verabreichung von Volumen und von Katecholaminen notwendig, um die Herzfunktion zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens und damit eines ausreichend hohen Blutdrucks zur Perfusion der Organe, insbesondere auch der Niere, zu unterstützen. Die Entwicklung einer Niereninsuffizienz sollte möglichst verhindert oder durch Hämodialyseverfahren behoben werden, um Ödeme und Ergüsse zu minimieren. Ein erhöhter Volumenbedarf und eine eingeschränkte Nierenfunktion postoperativ führen zu der Entwicklung von Pleuraergüssen und Aszites, was sich wiederum negativ auf die Fontanzirkulation auswirkt. Sie sollten daher zügig durch die Anlage von Drainagen entlastet werden. Ein erhöhter Bedarf an intravenös verabreichten Katecholaminen begünstigt seinerseits das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel von supraventrikulären oder junctionalen Tachyarrhythmien, die wiederum zu einer Herzkreislaufinsuffizienz führen und auch selbst einen erhöhten Volumen- und Katecholaminbedarf nach sich ziehen können.

Verursacht werden diese frühpostoperativen Probleme zum einen durch vorbestehende anatomische und funktionelle Befunde wie zum Beispiel der Kontraktilität des Univentrikels, die auch mit der ventrikulären Morphologie zusammenhängt, oder des pulmonalarteriellen Widerstands, zum anderen aber auch durch beeinflussbare Faktoren wie der Operationsdauer, der kardiopulmonalen Bypasszeit oder der Beatmungsdauer.

Choussat et al. entwickelten daher bereits 1977 die lange geltenden „Ten Commandments“ als Standardkriterien zur Auswahl der Patienten für die Fontan-Operation, die idealerweise erfüllt sein sollten, um die postoperative Morbidität und Mortalität zu minimieren²⁴. Durch die Verbesserungen der Operationstechnik und des postoperativen Managements konnten die ursprünglichen „Ten Commandments“ auf „Two Commandments“ reduziert werden²⁵. Als die entscheidenden Auswahlkriterien gelten heute der pulmonalarterielle Widerstand und die Funktion des singulären Ventrikels. Diese beiden Kriterien werden von Patienten

mit einem linken Systemventrikel, aber auch von jenen mit einem rechten Systemventrikel erfüllt. Trotzdem wurde das Vorliegen eines rechten Systemventrikels als Risikofaktor für postoperative Morbidität und Mortalität beschrieben, wobei entsprechende Untersuchungen von verschiedenen spezialisierten Zentren zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen²⁶⁻³⁰.

1.5 Rechter Systemventrikel als Risikofaktor

Die Fontan-Operation wird inzwischen bei Patienten mit jeglicher Art des funktionell univentrikulären Kreislaufes angewendet, dem verschiedene angeborene komplexe Herzfehler zugrunde liegen. Dabei können sowohl der linke als auch der rechte Ventrikel als Systemventrikel dienen. Letzteres ist zum Beispiel bei Vorliegen eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS) der Fall. Nach der Fontan-Operation sind der systemische und pulmonale Blutkreislauf im Gegensatz zu der physiologischen Kreislaufsituation in Serie geschaltet. Beide Kreisläufe müssen dabei durch die Pumpleistung des einen dominanten Ventrikels aufrechterhalten werden.

Ein dominanter rechter Pumpventrikel könnte dabei zur Aufrechterhaltung des Fontan-Kreislaufs schlechter geeignet sein als der linke, da er von seinem anatomischen und funktionellen Aufbau her nicht für das Hochdrucksystem ausgelegt ist und sich im Regelfall außerdem durch eine schlechtere arterielle Versorgung auszeichnet³¹⁻³⁴. Im Gegensatz zum kegelförmigen linken Ventrikel in Form eines Rotationsellipsoids mit einer drei bis vier Mal dickeren Wand zeigt der rechte Ventrikel eine komplexe Form. Von der Seite gesehen erscheint er dreieckig, im Querschnitt dagegen eher sichelförmig aufgebaut^{27,35}. Der gesunde rechte Ventrikel ist aus drei unterschiedlichen anatomischen und funktionellen Komponenten aufgebaut. Der Einflusstrakt umfasst die Trikuspidalklappe, die Chorda tendineae und die Papillarmuskeln, der apikale Teil mit seinem Trabekelwerk erstreckt sich von der Klappenbefestigung bis zur Ventrikelspitze und den dritten Teil bildet das Infundibulum, das dem Ausflusstrakt entspricht^{32,34,35}.

Auch die Anordnung der kardialen Myofibrillen unterscheidet sich zwischen morphologisch rechten und linken Ventrikeln erheblich. Die Wand des rechten Ventrikels ist aus oberflächlichen und tiefen Muskelfasern aufgebaut, wobei die oberflächlichen hauptsächlich zirkumferent verlaufen und zwar parallel zur atrioventrikulären Ebene. Anschließend laufen sie schräg Richtung Herzspitze und gehen in die oberflächlichen Muskelfasern des linken Ventrikels über. Die tiefen Muskelfasern des rechten Ventrikels sind longitudinal von der Herzbasis bis zur Herzspitze ausgerichtet. Dagegen besitzt der linke Ventrikel schräg orientierte oberflächliche Myofibrillen, längs verlaufende Fasern im

Subendokard und dazwischen vorwiegend zirkuläre Fasern. Durch diese Anordnung der kardialen Muskelfasern ist der linke Ventrikel zu komplexeren Bewegungen in der Lage (u.a. Torsion, Rotation, Translationsbewegungen) als der rechte Ventrikel³⁵.

Patienten mit einem univentrikulären Herzen weisen unabhängig von der ventrikulären Morphologie bereits eine eingeschränkte Ejektionsfraktion auf, wobei sie bei mRV- im Vergleich zu mLV-Patienten nochmals deutlich geringer ausfällt³⁶⁻³⁸. Der rechte Systemventrikel bei Fontan-Patienten zeigt zudem eine gestörte Anpassung an Druck- und Volumenbelastungen aufgrund einer inadäquaten Hypertrophie, so dass bei einem dominanten rechten Ventrikel die Gefahr einer Störung der Pumpfunktion mit Verschlechterung der Kreislagsituation besteht^{37,39,40}. Die Pumpfunktion eines rechten Systemventrikels scheint außerdem entscheidend auf Grund der für ihn nicht konzipierten, hohen systemischen Nachlast beeinträchtigt zu werden. Im Vergleich zum linken Ventrikel reagiert er deutlich sensibler auf eine Erhöhung der Nachlast mit einem früheren und ausgeprägteren Abfall des Schlagvolumens^{35,36}. Außerdem besitzen mRV-Patienten eine geringe Ventrikelmasse, vor allem im Verhältnis zum Ventrikelvolumen und zum enddiastolischen Volumen, so dass die Kontraktilität und Funktion des Systemventrikels bei rechtsventrikulärer Morphologie eingeschränkt sein könnten und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder sogar eines Herzversagens besteht^{26,39}. Piran et al. bestätigten, dass ein rechter Systemventrikel im Vergleich zum gesunden linken Ventrikel bei Patienten, die eine Fontan-Operation erhalten hatten, eine geringere funktionale Kapazität und daher ein höheres Risiko aufweist, ein Herzversagen zu entwickeln⁴¹.

Neben einer schlechteren Pumpfunktion wurde zudem von mehreren Autoren eine diastolische Dysfunktion von rechten Systemventrikeln nach der Fontan-Operation beobachtet^{28,42,43}. Kaneko et al. stellten fest, dass die diastolische Dysfunktion erst nach der Fontan-Operation auftrat⁴². Garofalo et al. verwendeten zur Abschätzung der diastolischen Funktion eine Konstante für die „ventricular stiffness“. Diese stieg sowohl bei den mRV- als auch bei den mLV-Patienten nach dem kardiopulmonalen Bypass im Vergleich zu vorher signifikant an. Dies führt wiederum zu einem geringeren Füllvolumen und damit auch einem geringeren Herzminutenvolumen⁴⁴.

Auch bei nicht operierten Patienten mit univentrikulärem Herzen zeigen Patienten mit einem rechten Systemventrikel ein schlechteres Überleben als jene mit einem linken Systemventrikel⁴⁵. Bei Patienten mit einer Transposition der großen Arterien (TGA) mit einem dominanten rechten Pumpventrikel wurde nach operativer Korrektur über ein

schlechteres Langzeitergebnis berichtet^{46,47}. Nach der Mustard-Operation wurden eine mangelnde Myokardperfusion und eine eingeschränkte myokardiale Flussreserve bei morphologisch rechten Systemventrikeln nachgewiesen, was eine unzureichende koronare Blutversorgung vermuten lässt. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypertrophie des rechten Ventrikels aufgrund der Druckbelastung im Systemkreislauf³². Auch bei unoperierten Patienten mit einer ccTGA wurden eine signifikante myokardiale Ischämie und Infarktzone mit daraus resultierender kontraktiver Dysfunktion festgestellt⁴⁸. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit morphologisch rechten Systemventrikeln aufgrund einer ccTGA oder operativ behandelte Transposition der großen Arterien vermutlich fibrosebedingte, strukturveränderte myokardiale Regionen aufweisen, was mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion, aber auch mit einer eingeschränkten Belastungstoleranz, Arrhythmien und einer klinischen Verschlechterung einhergeht. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen und dem Ausmaß solcher strukturveränderten Regionen und der Ventrikelmasse sowie Dilatation festgestellt werden. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass eine Hypertrophie des rechten Ventrikels zur Ausbildung von fibrosierten myokardialen Regionen führt, was wiederum einen negativen Einfluss auf die systolische Ventrikelfunktion hat^{23,49}. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass das Vorliegen einer Fibrose eine wichtige Rolle im Hinblick auf die langfristige Funktion des rechten Systemventrikels und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz spielt. Insgesamt ist ein Zusammenspiel der oben genannten Mechanismen und sicherlich noch weitere als Gründe für die Dysfunktion des rechten Ventrikels als Systemventrikel anzuschuldigen.

Wegen der aufgeführten anatomischen und funktionellen Unterschiede zwischen dem linken und rechten Ventrikel könnte die Morphologie des Systemventrikels eine wichtige Rolle für das Operationsergebnis nach extrakardialer Fontan-Prozedur spielen und einen wichtigen präoperativen Risikofaktor darstellen. Es wurde daher von einigen Arbeitsgruppen ein schlechteres Ergebnis nach der Fontan-Operation bei rechtsventrikulärer Morphologie erwartet. In den letzten Jahren wurde zwar auch über gute Ergebnisse mit niedriger postoperativer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem rechten Systemventrikel berichtet und einige Arbeitsgruppen konnten gar keinen Einfluss der ventrikulären Morphologie auf das postoperative Outcome nachweisen^{25,29,50}, aber mehrere andere Studien bestätigten das erwartete schlechtere postoperative Ergebnis nach der Fontan-Operation bei mRV-Patienten. So wurde eine rechtsventrikuläre Morphologie als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität^{51,52}, eine schlechtere postoperative ventrikuläre

Funktion^{28,38}, einen prolongierten frühpostoperativen Bedarf an inotropen Substanzen und eine längere Intubationsdauer³⁰, protrahierte Pleuraergüsse⁵³, ein häufigeres Auftreten von Arrhythmien⁵⁴, die Entwicklung eines enteralen Eiweißverlustsyndroms⁵⁵ sowie einen längeren Krankenhausaufenthalt²⁷ identifiziert.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Hypothese einer schlechteren Anpassung der mRV-Patienten an die veränderte hämodynamische Situation unmittelbar nach der Fontan-Operation durch den akribischen klinischen Vergleich der damit verbundenen Organdysfunktionen in den ersten beiden Tagen postoperativ zu belegen.

1.6 Fragestellung

Die Fontan-Operation wird heutzutage zur Kreislauftrennung bei Patienten mit jeglicher Art des univentrikulären Herzens angewendet, die die präoperativen Auswahlkriterien erfüllen, so auch bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Morphologie des Univentrikels.

Zur Untersuchung des Einflusses der ventrikulären Morphologie auf das frühpostoperative Ergebnis nach der extrakardialen Fontan-Operation wurde eine retrospektive Analyse der Daten von 135 Patienten durchgeführt, die am Deutschen Herzzentrum Berlin operiert wurden. Hierbei stand speziell der frühpostoperative Verlauf in den ersten beiden Tagen nach der Operation im Mittelpunkt dieser Arbeit, der bisher nur von einzelnen Autoren überhaupt vorrangig untersucht worden ist^{30,56}.

Anhand der detaillierten Auswertung der Daten 4, 24 und 48 Stunden nach der Operation bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

1. Zeigen sich Unterschiede zwischen den mRV- und den mLV-Patienten im frühpostoperativen Ergebnis bezüglich der primären Endpunkte nach der extrakardialen Fontan-Operation?
2. Wie unterscheiden sich die beiden Patientengruppen in den ersten beiden postoperativen Tagen in Bezug auf die folgenden Organfunktionen:
 - a. Herz-Kreislauf-Funktion?
 - b. Respiratorische Funktion?
 - c. renale Funktion?
 - d. hepatische Funktion?

3. Wann ist es möglich, jene Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Morbidität oder erhöhte Mortalität im Sinne eines Fontan-Failure im frühpostoperativen Verlauf aufweisen?
4. Lassen sich Hinweise auf die Ursachen und Risikofaktoren für ein Versagen des Fontan-Kreislaufs identifizieren und aus den Ergebnissen dieser Arbeit Therapieempfehlungen für das frühpostoperative Management zur Verbesserung der Ergebnisse nach der Fontan-Operation ableiten?

2. Methodik

2.1 Patienten und präoperative Daten

2.1.1 Patienten

Es wurden die Daten von 135 konsekutiven Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen, die zwischen 1995 und 2010 am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) eine extrakardiale Fontan-Operation erhielten und eindeutig entweder einen linken oder rechten Systemventrikel aufwiesen, für diese Arbeit retrospektiv ausgewertet. Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die am DHZB angewendeten Auswahlkriterien für die Fontan-Operation⁵⁷.

Die 135 Patienten wurden je nach ihrer ventrikulären Morphologie, die mittels Echokardiographie und Angiographie ermittelt wurde, in zwei Gruppen geteilt.

Zur Ermittlung der Patienten, die einen komplizierten frühpostoperativen Verlauf mit schwerer Morbidität oder Mortalität im Sinne eines frühen Fontan-Failure aufwiesen, wurde die Gesamtpopulation nach der Auswertung wiederum in zwei Gruppen aufgeteilt - unabhängig von der ventrikulären Morphologie. In die so genannte early Fontan-Failure-Gruppe (EFF-Gruppe) wurden dabei alle Patienten aufgenommen, die

- innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstarben und / oder
- ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem implantiert bekamen und / oder
- ein Dialyseverfahren benötigten und / oder
- eine Herzkreislaufinsuffizienz mit einer Katecholaminpflichtigkeit über 72 Stunden und / oder
- eine Beatmungsdauer über 48 Stunden aufwiesen.

Von den insgesamt 135 eingeschlossenen Patienten waren 71 männlich und 64 weiblich.

87 (64,4 %) Patienten wiesen eine linksventrikuläre Morphologie (mLV) und 48 (35,6 %) Patienten eine rechtsventrikuläre Morphologie (mRV) des singulären Ventrikels auf. Das Alter zum Zeitpunkt der Fontan-Operation lag im Median bei 3,8 Jahren (1,3 bis 37 Jahre). Das Körpergewicht betrug zwischen 5,9 kg und 85,1 kg (Median 14,3 kg) und die Körpergröße variierte von 62 cm bis 185 cm (Median 98 cm). Die berechnete Körperoberfläche lag demnach zwischen 0,3 m² und 2 m² (Median 0,6 m²). Die präoperative peripher arterielle Sauerstoffsättigung betrug im Median 83 % (60-97 %).

Die präoperativen Parameter und Patientencharakteristika wurden aus klinischen Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Echokardiographien und

Herzkatheteruntersuchungen bezogen. Die Auswahlkriterien wurden während des untersuchten Zeitraumes nicht verändert.

In der Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung wurden die Entwicklung und Besonderheiten des Pulmonalarterienbettes, die Pulmonalarterien- und Ventrikeldrücke, die Größe der Pulmonalarterien sowie die ventrikuläre Morphologie und Funktion, Herzklappenfunktion und andere Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf die Fontan-Hämodynamik haben. Die Entwicklung der Pulmonalarterien wurde mit Hilfe von Pulmonalarterienindizes beurteilt, dem Pulmonalarterien-Nakata-Index (PAI) und dem Unterlappenarterienindex (ULAI). Ein PA-Index von $330 \pm 50 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ und ein ULA-Index von $120 \pm 30 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ wurden als Normwerte angenommen. Der PA-Index betrug in der untersuchten Patientenpopulation zwischen $61 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ und $679 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ (Median $228,5 \text{ mm}^2/\text{m}^2$) und der ULA-Index variierte von $64 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ bis $516 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ (Median $143,7 \text{ mm}^2/\text{m}^2$). Der mittlere Pulmonalarteriendruck (PAD) lag im Median bei 10 mmHg ($5-19 \text{ mmHg}$) und der enddiastolische Druck im Systemventrikel (LVEDP) betrug im Median 7 mmHg ($1-14 \text{ mmHg}$). Der präoperative Transpulmonale Gradient wies einen Median von 4 mmHg ($1-15 \text{ mmHg}$) auf und die Patienten erhielten im Median 2 Voroperationen ($0-5$) und hatten eine gute ventrikuläre Funktion (sehr gut bis eingeschränkt). Ein Heterotaxie-Syndrom lag bei insgesamt 20 der 135 Patienten vor ($14,8 \%$). Die präoperativen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Daten	gesamt n=135
Geschlecht (m/w)	71 / 64
Alter (Jahre)	3,8 (1,3-37)
Gewicht (kg)	14,3 (5,9-85,1)
Größe (cm)	98 (62-185)
Körperoberfläche (m²)	0,61 (0,3-2)
peripher arterielle Sauerstoffsättigung (%)	83 (60-97)
Hämoglobin (g/dl)	15,95 (9,67-22,8)
Pulmonalarterien-Nakata-Index (mm²/m²)	228,5 (61-679)
Unterlappenarterien-Index (mm²/m²)	143,7 (64-516)
PAD (mmHg)	10 (5-19)
Enddiastolischer Druck (mmHg)	7 (1-14)
Transpulmonaler Gradient (mmHg)	4 (1-15)
Anzahl vorheriger Operationen	2 (0-5)
Ventrikuläre Funktion 1-4 (sehr gut bis eingeschränkt)	2 (1-4)
Heterotaxie-Syndrom (n (%))	20 (15)
mRV (n (%))	48 (35,6)

Tabelle 1: Präoperative Daten

n: Anzahl; PAD: mittlerer Pulmonalarteriendruck; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels

2.1.2 Kardiale Diagnosen

Die häufigste kardiale Diagnose in der mRV-Gruppe stellte das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) dar, welches bei 16 der 48 Patienten (33,3 %) vorlag. Dagegen litten die mLK-Patienten am häufigsten unter einer Trikuspidalklappenatresie, die 45 der 87 Patienten (51,7 %) aufwiesen. Die ausführlichen kardialen Diagnosen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Diagnose	gesamt n=135	mLV n=87	mRV n=48
Trikuspidalklappenatresie (n (%))	45 (33,3)	45 (51,7)	-
DILV (n (%))	13 (9,6)	13 (14,9)	-
Pulmonalklappenatresie ohne VSD (n (%))	7 (5,2)	7 (8,1)	-
Unbalanzierter AVSD (n (%))	18 (13,3)	6 (6,9)	12 (25)
DORV (n (%))	15 (11,1)	3 (3,5)	12 (25)
HLHS (n (%))	16 (11,9)	-	16 (33,3)
andere (n (%))	21 (15,6)	13 (14,9)	8 (16,7)

Tabelle 2: Kardiale Diagnosen

mLV: linksventrikuläre Morphologie; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie; DILV: double inlet left ventricle; VSD: Ventrikelseptumdefekt; AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV: double outlet right ventricle; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; n: Anzahl

2.2 Chirurgische Techniken und intraoperative Daten

2.2.1 Extrakardiale Fontan-Operation

Sofern keine intrakardialen chirurgischen Prozeduren notwendig waren, wurde die Operation in Normothermie und ohne Kardioplegie am schlagenden Herzen durchgeführt. 120 der 135 Patienten wurden mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert.

Die weitere genaue Beschreibung der chirurgischen Technik der extrakardialen Fontan-Operation wurde bereits publiziert⁵⁸.

2.2.2 Intraoperative Daten

Die Operationsdauer lag im Median bei 215 Minuten (105-625 Minuten). Insgesamt wurden 120 Patienten unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine operiert. Die kardiopulmonale Bypass-Zeit betrug im Median 85,5 Minuten (30-274 Minuten) und die Kardioplegiezeit 45 Minuten (7-113 Minuten). 21 Patienten erhielten begleitende chirurgische Prozeduren. Bei 110 Patienten wurde die Aorta nicht geklemmt und somit auch keine Kardioplegie-Lösung verwendet. 37 der 135 Patienten (27,4 %) erhielten eine Fenestration (Tabelle 3).

Daten	gesamt n=135
Operationsdauer (min)	215 (105-625)
Herz-Lungen-Maschine (n (%))	120 (88,9)
Bypass-Zeit (min)	85,5 (30-274)
Abklemmung der Aorta (n (%))	25 (18,5)
Kardioplegiedauer (min)	45 (7-113)
Fenestration (n (%))	37 (27,4)
Begleitende intrakardiale Chirurgie (n (%))	21 (15,6)

Tabelle 3: Intraoperative Daten

n: Anzahl; min: Minuten

2.3. Vergleichsparameter des frühpostoperativen Verlaufs

Im Anschluss an die Fontan-Operation erfolgte die Verlegung der Patienten auf die Intensivstation, wo sie unter Monitorkontrolle überwacht wurden.

2.3.1 Primäre Endpunkte für den Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

1. Dauer des Intensivstation- und des gesamten Krankenhausaufenthalts in Tagen, gezählt ab dem Aufnahmetag auf die Intensivstation
2. Auftreten von punktionsbedürftigen Aszitesmengen (Punktion oder Drainage), diagnostiziert mittels Sonographie oder von prolongierten Pleuraergüssen, definiert als Anhalten der Pleuraergüsse über zehn Tage, festgestellt mittels Röntgen Thorax und/oder Sonographie
3. Notwendigkeit der Implantation eines mechanischen Kreislauf-Unterstützungssystems (MCS) während des stationären Aufenthalts (extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder Ventricular Assist Device (VAD))
4. frühpostoperative Mortalität, definiert als Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Fontan-Operation

2.3.2 Organbezogene sekundäre Endpunkte für den Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

Die organbezogenen Vergleichsparameter zwischen der mLV- und mRV-Gruppe für den frühpostoperativen Verlauf wurden jeweils 4, 24 und 48 Stunden nach dem Ende der Operation erhoben und lassen sich den folgenden vier Organsystemen zuordnen:

1. Herz-Kreislauf-Funktion
2. Respiratorische Funktion
3. Renale Funktion
4. Hepatische Funktion

Eingeteilt in diese vier Organsysteme wurden die folgenden Parameter untersucht:

1. Herz-Kreislauf-Funktion

- 1.1 Höhe des atrialen Drucks (LAD), gemessen in mmHg mittels routinemäßig intraoperativ angelegter Katheter
- 1.2 Höhe des mittleren arteriellen Drucks (MAD), ermittelt in mmHg mittels routinemäßig intraoperativ angelegter Katheter
- 1.3 Höhe des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (PAD), der zudem als zentralvenöser Druck verwendet wurde und ebenfalls in mmHg mittels routinemäßig intraoperativ angelegter Katheter gemessen wurde
- 1.4 Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck und dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (MAD-PAD), entsprechend dem renalen Perfusionsdruck, in mmHg
- 1.5 Transpulmonaler Gradient in mmHg, berechnet aus der Differenz zwischen dem mittleren pulmonalarteriellen Druck und dem atrialen Druck (PAD-LAD).
- 1.6 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung in %, ermittelt mittels Blutgasanalyse aus dem zentralvenösen Katheter
- 1.7 Herzfrequenz in Schlägen / min
- 1.8 Auftreten von supraventrikulären Tachyarrhythmien während des stationären Aufenthalts
- 1.9 Auftreten einer Herz-Kreislaufinsuffizienz, definiert als Katecholaminbedarf (Suprenin und/oder Noradrenalin, jede Dosierung) länger als 72 Stunden
- 1.10 Bedarf und Dosierung (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) von Katecholaminen (Suprenin und Noradrenalin)

- 1.11 Notwendigkeit der Verabreichung von Stickstoffmonoxid (NO) inhalativ und / oder Sildenafil per os und / oder Ilomedin intravenös (PHT-Medikamente)
- 1.12 Einfuhr, bezogen auf die Körperoberfläche (l/m^2), alle intravenös verabreichten Flüssigkeiten inklusive Medikamenten etc. umfassend
- 1.13 Ausfuhr, bezogen auf die Körperoberfläche (l/m^2), Urinausscheidung, Verlust über Pleura- und Aszitesdrainagen umfassend
- 1.14 Bilanz, bezogen auf die Körperoberfläche (l/m^2)
- 1.15 Laktatdehydrogenase (LDH) in U/l, gemessen im venösen Blut
- 1.16 Kreatinkinase (CK) in U/l, gemessen im venösen Blut
- 1.17 Kreatinkinase-MB (CKMB) in U/l, gemessen im venösen Blut
- 1.18 Quotient aus CK und CKMb multipliziert mit 100 ($CK/CKMb*100$) in %

2. Respiratorische Funktion

- 2.1 Intubationsdauer in Stunden
- 2.2 Notwendigkeit einer inhalativen Stickstoffmonoxid (NO)-Therapie (bei Anzeichen eines insuffizienten Kreislaufs mit erhöhtem PAD und niedrigem MAD)
- 2.3 positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) in mmHg
- 2.4 inspiratorischer Spitzendruck (PIP) in mmHg
- 2.5 inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) in %
- 2.6 Atemminutenvolumen (AMV) bezogen auf die Körperoberfläche (bsa) in l/m^2
- 2.7 Peripher arterielle Sauerstoffsättigung in %, ermittelt mittels Pulsoxymetrie
- 2.8 Anzahl der Patienten mit einer peripher arteriellen Sauerstoffsättigung $\leq 92\%$
- 2.9 Kohlenstoffdioxidpartialdruck im arteriellen Blut (pCO_2) in mmHg

3. Renale Funktion

- 3.1 Auftreten einer Dialysepflichtigkeit (Hämo- oder Peritonealdialyse)
- 3.2 Erfordernis einer intensivierten Diuretikatherapie, die bei einem akuten Nierenversagen zum Einsatz kam, definiert als Notwendigkeit eines Furosemidperfusors zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion
- 3.3 Bedarf und Dosierung von Furosemid (in mg/kg/h)
- 3.4 Diurese (in ml/kg/h)
 - Normurie: $> 2ml/kg/h$
 - Oligurie: $\leq 2ml/kg/h$
 - Anurie: $< 1ml/kg/h$

3.5 Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion, festgelegt als das Auftreten einer Olig- oder Anurie)

3.6 Kreatinin in mg/dl, gemessen im venösen Blut

3.7 Harnstoff in mg/dl, ermittelt im venösen Blut

4. Hepatische Funktion

4.1 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in U/l, gemessen im venösen Blut

4.2 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in U/l, ermittelt im venösen Blut

4.3 Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) in U/l, gemessen im venösen Blut

2.3.3 Endpunkte für den Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe

Die Patienten der early Fontan-Failure-Gruppe wurden bezüglich der folgenden Parameter des frühpostoperativen Verlaufs mit der restlichen Patientengruppe verglichen:

- mittlerer arterieller Druck (MAD), ermittelt in mmHg mittels routinemäßig intraoperativ angelegter Katheter
- mittlerer pulmonalarterieller Druck (PAD), der zudem als zentralvenöser Druck verwendet wurde und ebenfalls in mmHg mittels routinemäßig intraoperativ angelegter Katheter gemessen wurde
- Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck und dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (MAD-PAD), entsprechend dem renalen Perfusionsdruck, in mmHg
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung in %, ermittelt mittels Blutgasanalyse aus dem zentralvenösen Katheter
- Suprarenindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Noradrenalindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Diurese in $\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$
- Einfuhr bezogen auf die Körperoberfläche in l/m^2
- Bilanz bezogen auf die Körperoberfläche in l/m^2
- Furosemiddosis in $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$

2.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin zwischen 1995 und 2010 stationär erfasst, in eine Excel-Tabelle übertragen und retrospektiv ausgewertet. Sie beinhalteten Krankenhausunterlagen, Operationsberichte sowie mittels Laboruntersuchungen, Sonographie und Herzkatheter erhobene Befunde. Die Bearbeitung erfolgte mit dem Statistikprogramm PASW Statistics 18. Die quantitativen Variablen wurden als Mediane und Range angegeben und zur vergleichenden univariaten Datenanalyse wurden der Mann-Whitney-U-Test und bei Normalverteilung der t-Test angewendet. Die Normalverteilung wurde mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests überprüft. Kategoriale Daten wurden in Prozent angegeben und mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Die multivariate Analyse wurde mittels linearer Regression durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleichbarkeit der präoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

87 (64,4%) Patienten wiesen eine linksventrikuläre Morphologie (mLV) und 48 (35,6%) Patienten eine rechtsventrikuläre Morphologie (mRV) des singulären Ventrikels auf.

Ein Heterotaxie-Syndrom lag deutlich häufiger bei Patienten mit einem rechten Systemventrikel (29%) als bei Patienten mit einem linken Systemventrikel (7%) vor.

Bezüglich aller weiteren, demografischen und hämodynamischen, präoperativen Parameter fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen, wie Tabelle 4 zeigt.

Daten	mLV n=87	mRV n=48	p-Wert
Geschlecht (m / w)	43 / 44	28 / 20	n.s.
Alter (Jahre)	3,87 (1,3 - 35)	3,5 (1,5 - 37)	n.s.
Gewicht (kg)	14,5 (6,5 - 85,1)	13,5 (5,9 - 56)	n.s.
Größe (cm)	98 (62-185)	97 (65-177)	n.s.
Körperoberfläche (m ²)	0,61 (0,3 - 2)	0,6 (0,3 - 1,6)	n.s.
peripher arterielle Sauerstoffsättigung (%)	83 (60 - 97)	82 (60 - 93)	n.s.
Hämoglobin (g/dl)	15,95 (9,67-22,3)	15,95 (12,5-22,8)	n.s.
Pulmonalarterien-Nakata-Index (mm ² /m ²)	235,5 (92 - 679)	223,5 (61 - 460)	n.s.
Unterlappenarterienindex (mm ² /m ²)	142,5 (64-516)	145,5 (78-371)	n.s.
PAD (mmHg)	10 (5 - 19)	11 (6 - 16)	n.s.
Enddiastolischer Druck (mmHg)	6,5 (1 - 14)	7 (4 - 14)	n.s.
Transpulmonaler Gradient (mmHg)	5 (1 - 15)	3,5 (1 - 8)	n.s.
Anzahl vorheriger Operationen	2 (0-5)	2 (0-5)	n.s.
Ventrikuläre Funktion 1-4 (sehr gut bis eingeschränkt)	2 (2-4)	2 (1-4)	n.s.
Heterotaxie-Syndrom (n (%))	6 (7)	14 (29)	0,001

Tabelle 4: Vergleich der präoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe
mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; n: Anzahl; PAD: pulmonalarterieller Druck

3.2 Vergleichbarkeit der intraoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

Vergleicht man die intraoperativen Parameter zwischen den beiden Gruppen, so ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Tabelle 5). Sowohl die Operationsdauer als auch die kardiopulmonale Bypass-Zeit lagen bei den mRV- und mLV-Patienten nah beieinander. Die Anzahl der Patienten, die unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, unterschied sich zwischen den Gruppen nicht wesentlich voneinander. Ebenso zeigte sich kein statistischer Unterschied in der Anzahl der durchgeführten Fenestraktionen

und der begleitenden intrakardialen chirurgischen Prozeduren zwischen den beiden Patientenpopulationen (Tabelle 5).

Daten	mLV n=87	mRV n=48	p-Wert
Operationsdauer (min)	220 (105-500)	205 (110-625)	n.s.
Herz-Lungen-Maschine (n (%))	75 (86,2)	45 (94)	n.s.
Bypass-Zeit (min)	85 (30-274)	86 (38-205)	n.s.
Abklemmung der Aorta (n (%))	15 (17,2)	10 (20,8)	n.s.
Kardioplegiedauer (min)	40 (18-105)	69 (7-113)	n.s.
Fenestration (n (%))	19 (21,8)	18 (37,5)	n.s.
Begleitende chirurgische intrakardiale Prozeduren (n (%))	12 (13,8)	9 (18,8)	n.s.

Tabelle 5: Vergleich der intraoperativen Daten zwischen der mLV- und mRV-Gruppe
 mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; n: Anzahl

3.3 Primäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe (s. Tabelle 6)

Intensivstation- und gesamter Krankenhausaufenthalt

Die Patienten mit einem rechten Systemventrikel zeigten einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation mit einem Median von sechs Tagen (1-37 Tage) im Vergleich zu den Patienten der mLV-Gruppe mit drei Tagen (1-77 Tage).

Bezüglich des gesamten Krankenhausaufenthaltes wiesen die mRV-Patienten ebenfalls eine signifikant längere, mediane Liegedauer von 18 Tagen (9-44 Tage) auf. Dagegen verbrachten die mLV-Patienten nach der ECFO im Median nur 14 Tage (2-107 Tage) im Krankenhaus.

Punktionsbedürftiger Aszites und prolongierte Pleuraergüsse

Eine punktionsbedürftige Aszitesmenge entwickelten mRV-Patienten (60 %) signifikant häufiger als mLV Patienten (29 %) während des stationären Aufenthalts.

Prolongierte Pleuraergüsse traten nicht signifikant häufiger bei mRV-Patienten (40 %) als bei mLV-Patienten (36 %) auf.

Mechanische Kreislaufunterstützung (MCS)

Der Anteil der Patienten, die eine mechanische Kreislaufunterstützung benötigten, betrug 4,4 % (6/135). Insgesamt vier von 48 Patienten (8,3 %) mit einem rechten Systemventrikel erhielten eine mechanische Kreislaufunterstützung und zwei von 87 mLV-Patienten (2 %). Patienten mit einem rechten Systemventrikel benötigten somit etwas häufiger eine mechanische Kreislaufunterstützung. Dieser Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Mortalität

Die frühpostoperative Mortalität im gesamten Patientenkollektiv betrug 5,2 % (7/135) und lag in der mRV-Gruppe signifikant höher. Von den Patienten mit einem rechten Systemventrikel verstarben fünf von 48 Patienten (10,4 %) innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation, während es in der mLV-Gruppe nur zwei von 87 Patienten waren (2,3 %).

primäre Endpunkte	gesamt n=135	mLV n=87	mRV n=48	p-Wert
Intensivstationaufenthalt (Tage)	4 (1-77)	3 (1-77)	6 (1-37)	<0,001
Krankenhausaufenthalt (Tage)	15 (2-107)	14 (2-107)	18 (9-44)	0,008
Punktionsbedürftiger Aszites (n (%))	54 (40)	25 (29)	29 (60)	<0,001
Prolongierte Pleuraergüsse (n (%))	50 (37)	31 (36)	19 (40)	n.s.
Mechanische Kreislaufunterstützung (n (%))	6 (4,4)	2 (2,3)	4 (8,3)	n.s.
Frühpostoperative Mortalität (n (%))	7 (5,2)	2 (2,3)	5 (10,4)	0,042

Tabelle 6: Primäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; n: Anzahl

3.4 Organbezogene sekundäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und der mRV-Gruppe

Auswertung 4, 24 und 48 Stunden postoperativ

3.4.1 Herz-Kreislauf-Funktion (s. Tabelle 7)

Die Patienten mit einer linksventrikulären Morphologie des Systemventrikels wiesen im frühpostoperativen Verlauf nach der Fontan-Operation eine bessere Kreislaufsituation auf als die Patienten mit einer rechtsventrikulären Morphologie.

Atriale, mittlere arterielle und pulmonalarterielle Drücke

Die mLV-Gruppe zeigte frühpostoperativ im Vergleich zur mRV-Gruppe einen teils signifikant niedrigeren atrialen Druck (LAD, Abbildung 2) und einen signifikant höheren mittleren arteriellen Druck (MAD, Abbildung 3) bei einem vergleichbaren mittleren pulmonalarteriellen Druck (PAD). Die mLV-Patienten wiesen somit auch eine durchgängig signifikant größere Differenz zwischen MAD und mittlerem pulmonalarteriellen Druck als Richtwert für die Nierenperfusion auf (MAD-PAD, Abbildung 4). Vier und 24 Stunden nach der Fontan-Operation wiesen beide Patientengruppen vergleichbare TPG-Werte (PAD-LAD) auf.

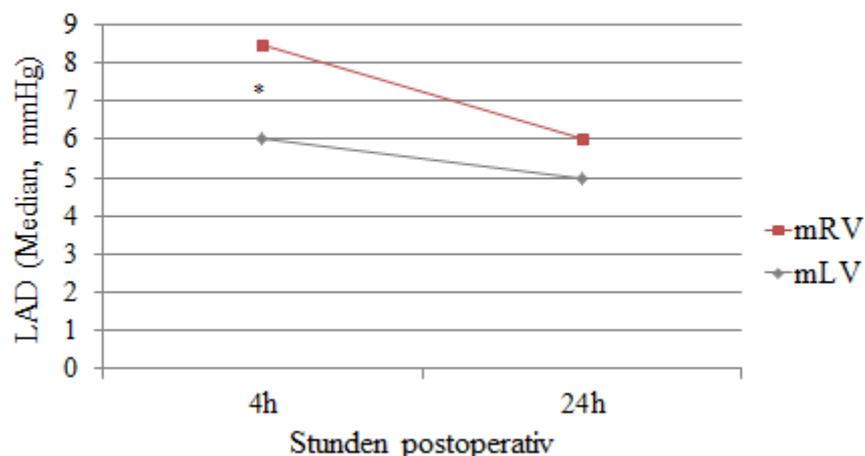


Abbildung 2: Medianer LAD im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe
mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; LAD: atrialer Druck; *: p<0,05

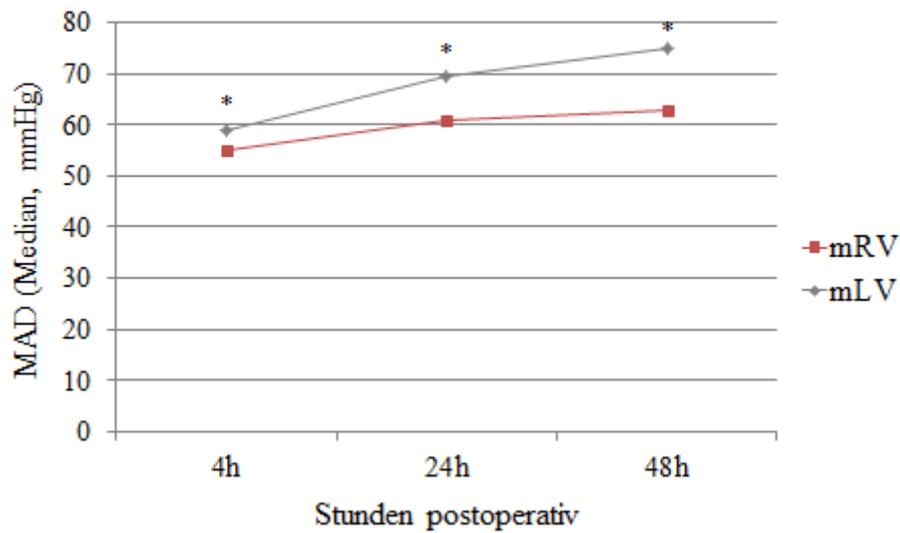


Abbildung 3: Medianer MAD im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe
 mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; MAD: mittlerer arterieller Druck; *: $p < 0,05$

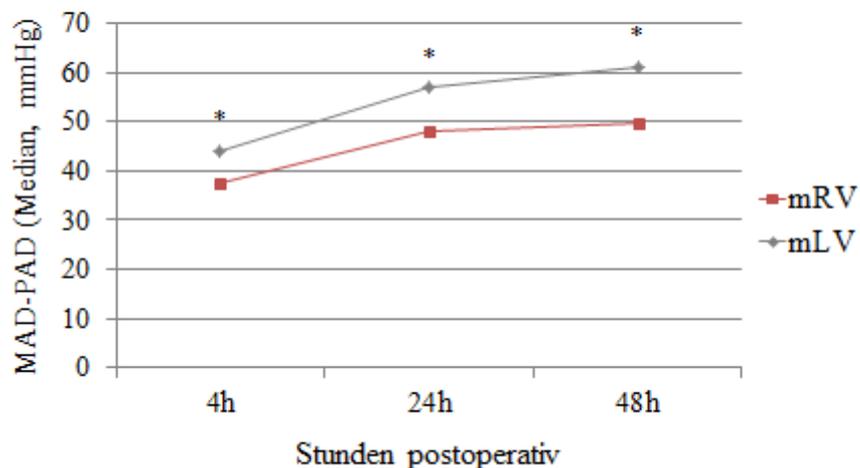


Abbildung 4: Medianer renaler Perfusionsdruck (MAD-PAD) im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe
 mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; MAD: mittlerer arterieller Druck; PAD: mittlerer pulmonalarterieller Druck; *: $p < 0,05$

zentralvenöse Sättigung

Die Patienten mit einem linken Systemventrikel wiesen außerdem 4 und 24 Stunden nach ECFO eine deutlich höhere zentralvenöse Sättigung auf. Zwei Tage nach der Operation ließ sich kein signifikanter Unterschied mehr feststellen. Insgesamt schwankten die Werte im Verlauf der ersten 48 Stunden nach der Operation in beiden Gruppen nur leicht. In der mRV-Gruppe fanden sich Werte zwischen 63 % und 66 %, in der mLV-Gruppe zwischen 66 % und 68 %.

Herzfrequenz und Tachyarrhythmien

Die Herzfrequenz lag bei den mLV-Patienten 4 und 48 Stunden postoperativ signifikant niedriger als bei den mRV-Patienten. Die Inzidenz von supraventrikulären Tachyarrhythmien lag bei den Patienten mit einem linken Systemventrikel ebenfalls signifikant niedriger. Supraventrikuläre Tachyarrhythmien traten im Rahmen des stationären Aufenthalts bei 17/42 mRV-Patienten (40,5 %), aber nur bei 4/75 mLV-Patienten (5,3 %) auf, $p < 0,0001$ (Abbildung 5).

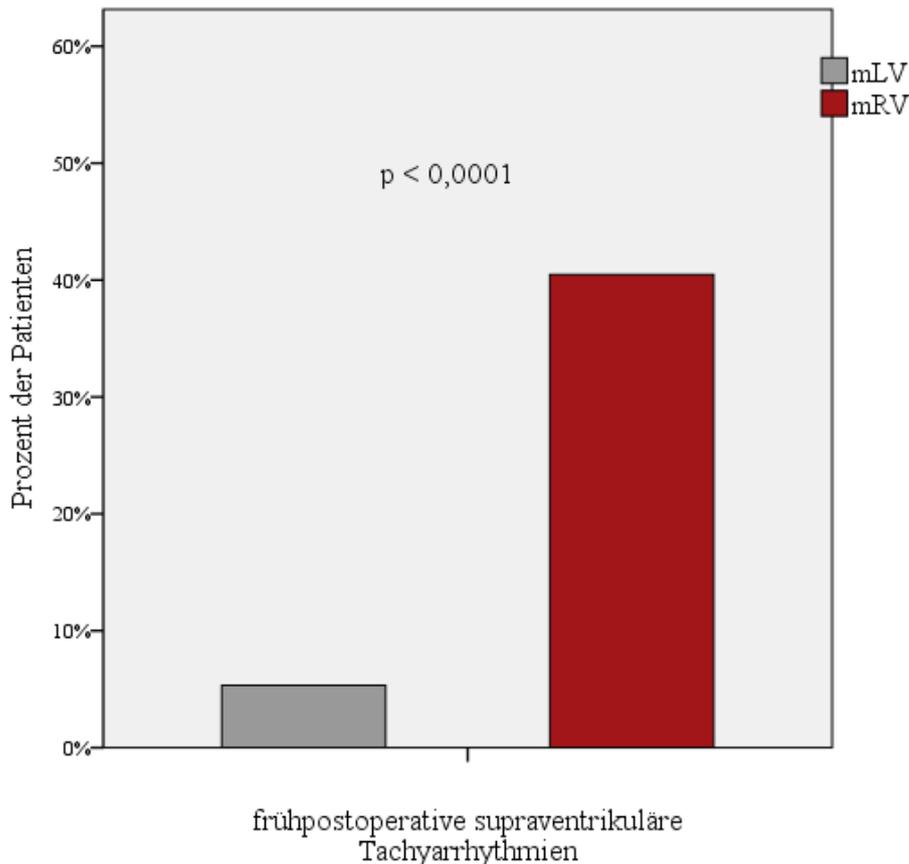


Abbildung 5: Frühpostoperative supraventrikuläre Tachyarrhythmien im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels

Katecholaminbedarf

Eine signifikant größere Anzahl von mRV-Patienten wies eine HerzKreislaufinsuffizienz auf und benötigte daher Katecholamine länger als 72 Stunden postoperativ. In der mRV-Gruppe waren 18 der 48 Patienten (38 %) betroffen und in der mLV-Gruppe nur elf von 87 Patienten (13 %), $p=0,001$ (Abbildung 6). Der Bedarf an Katecholaminen (Suprarenin und/oder Noradrenalin) war in der Patientengruppe mit einem rechten Systemventrikel in den ersten 48 Stunden nach der Fontan-Operation größer als in der mLV-Gruppe. Es erhielt sowohl eine signifikant größere Anzahl an Patienten aus der mRV-Gruppe inotrope Substanzen zur Kreislaufunterstützung und auch die benötigten Dosen lagen teils deutlich höher als bei den mLV-Patienten. Insgesamt benötigten im Verlauf immer weniger Patienten beider Gruppen Inotropika zur Kreislaufunterstützung, wobei bei einer konstant größeren Anzahl von mRV-Patienten eine Katecholamingabe erforderlich war.

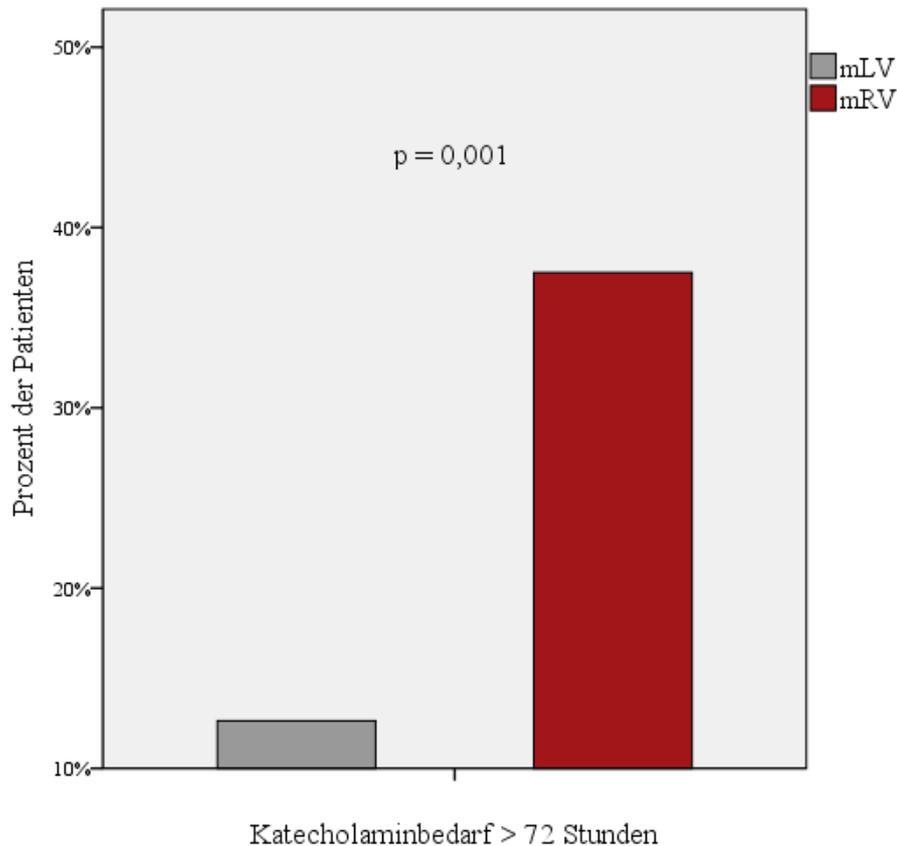


Abbildung 6: Katecholaminbedarf > 72 Stunden im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels

Medikation zur Senkung des pulmonalarteriellen Widerstands

Die Patienten mit einem linken Systemventrikel erhielten auch deutlich seltener entweder Stickstoffmonoxid (NO) inhalativ und/oder Sildenafil per os und/oder Ilomedin intravenös (PHT-Medikamente) zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks (PAD), $p=0,001$ (Abbildung 7).

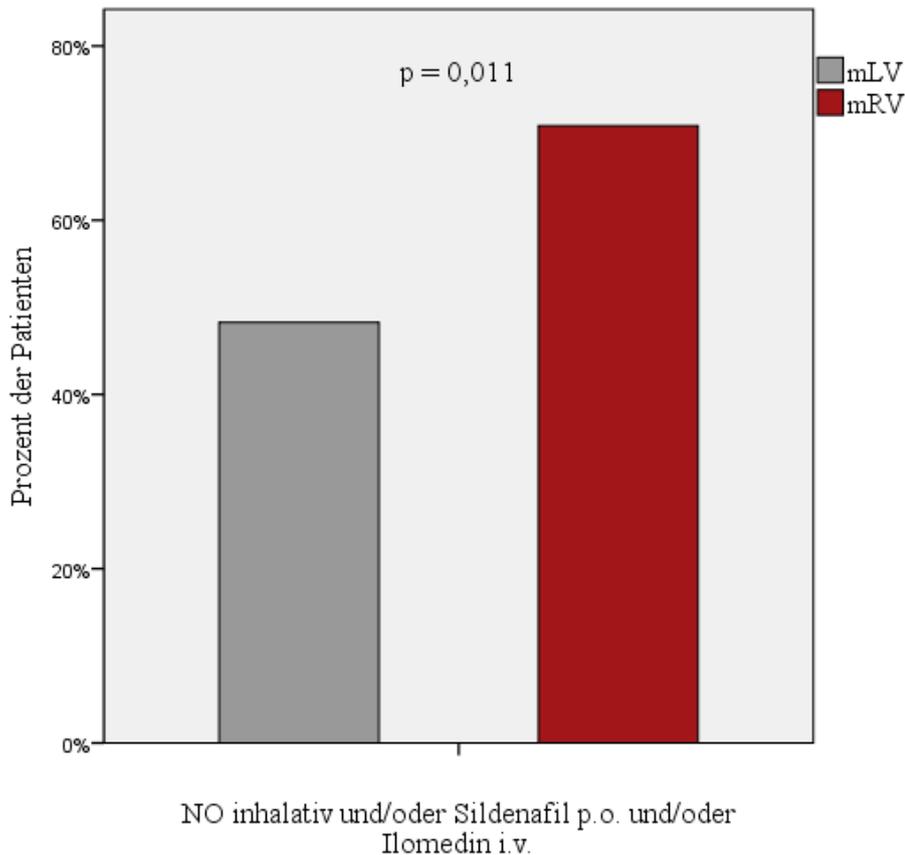


Abbildung 7: NO- und/oder Sildenafil- und/oder Ilomedinbedarf im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; NO: Stickstoffmonoxid; p.o.: per os; i.v.: intravenös

Bilanz

Sowohl die Einfuhr als auch die Ausfuhr und die sich daraus ergebene Bilanz lagen bis 48 Stunden nach der Fontan-Operation bei den mLV-Patienten niedriger als bei den mRV-Patienten. Hinsichtlich der Bilanz ergab sich dabei im gesamten frühpostoperativen Verlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Einen Tag nach ECFO benötigten die Patienten mit rechtem Systemventrikel eine signifikant höhere Einfuhr zur Unterstützung des Kreislaufs. Auch die Ausfuhr lag bei den mRV-Patienten maßgeblich höher als bei den mLV-Patienten. Hinsichtlich der Bilanz ergab sich 24 Stunden postoperativ aber kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zwei Tage nach der Operation ergaben sich bezüglich der Ein- und Ausfuhr keine signifikanten Unterschiede mehr. Auch die berechnete Bilanz unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Insgesamt betrachtet sanken im frühpostoperativen Verlauf sowohl die Ein- als auch die Ausfuhr.

Laborwerte

Die Werte der Proteine LDH, CK, CKMb und ihr Quotient unterschieden sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen im frühpostoperativen Verlauf nicht signifikant voneinander, lagen allerdings in der mRV-Gruppe tendenziell etwas höher. Nur die CKMb zeigte 24 Stunden nach der OP bei den Patienten mit einem rechten Systemventrikel einen deutlich höheren medianen Wert als in der Vergleichsgruppe.

Parameter	4 h mLV/mRV	p- Wert	24 h mLV/mRV	p- Wert	48 h mLV/mRV	p- Wert
LAD (mmHg)	6 / 8,5 (3-14) / (4-14)	0,009	5 / 6 (3-13) / (3-14)	n.s.		
MAD (mmHg)	59 / 55 (35-90) / (35-99)	0,018	69,5 / 61 (41-104) / (40-89)	0,009	75 / 63 (46-96) / (40-100)	0,001
PAD (mmHg)	15 / 14,5 (8-21) / (10-24)	n.s.	13 / 14 (5-20) / (8-20)	n.s.	14 / 13 (6-21) / (8-21)	n.s.
MAD-PAD (mmHg)	44 / 37,5 (24-80) / (22-83)	0,014	57 / 48 (26-93) / (27-79)	0,013	61 / 49,5 (32-86) / (26-90)	0,009
TPG (mmHg) (PAD-LAD)	9 / 7 (0-7) / (0-9)	n.s.	7 / 8 (2-12) / (2-10)	n.s.		
zentralvenöse Sättigung (%)	68 / 63 (38-91) / (22-86)	0,003	68 / 66 (34-99) / (24-86)	0,025	66 / 66 (29-98) / (38-83)	n.s.
Herzfrequenz (Schläge/min)	123 / 130 (73-168) / (90-155)	0,039	116 / 125 (65-165) / (80-161)	n.s.	123 / 131 (53-173) / (80-181)	0,012
Katecholamine (n (%))	60 / 43 (69 / 90)	0,007	26 / 29 (30 / 61)	0,001	19 / 27 (22 / 57)	<0,001
Suprarenin (ug/kg/min)	0,04 / 0,1 (0,001-4,8) / (0,01-10)	<0,001	0,035 / 0,12 (0,01-2,76) / (0,01-2,5)	0,021	0,03 / 0,085 (0,0009-4) / (0,001-8)	n.s.
Noradrenalin (ug/kg/min)	0,07 / 0,09 (0,01-0,71) / (0,001-0,56)	n.s.	0,1 / 0,15 (0,01-0,35) / (0,02-0,88)	0,046	0,07 / 0,2 (0,01-0,8) / (0,01-0,822)	n.s.

Einfuhr (l/m ²)			3,8 / 4,5 (1,4-8,3) / (2-18)	0,041	2,4 / 3,0 (0,6-10) / (0,7-17,7)	n.s.
Ausfuhr (l/m ²)			3,2 / 3,5 (1,1-8,5) / (1,5-15,8)	0,026	2,8 / 3,3 (0,8-8,9) / (0,9-13,3)	n.s.
Bilanz (l/m ²)			0,5 / 0,6 (-1,5-4,5) / (-1,7-5,4)	n.s.	-0,4 / -0,3 (-2,1-3,1) / (-3,6-5,5)	n.s.
LDH (U/l)	331 / 364 (150-2868) / (154-1285)	n.s.	353 / 331 (124-3480) / (148-4334)	n.s.	366 / 335 (96-6778) / (188-5680)	n.s.
CK (U/l)	221 / 259 (62-1673) / (76-1555)	n.s.	256 / 343 (52-2027) / (81-2898)	n.s.	278 / 387 (22-3561) / (27-2482)	n.s.
CKMb (U/l)	38 / 41 (9-215) / (12-274)	n.s.	26 / 37 (7-217) / (9-264)	0,008	23 / 32 (4-110) / (8-179)	n.s.
CK / CKMb Quotient (%)	17 / 17 (5-52) / (7-45)	n.s.	9 / 10 (3-60) / (3-71)	n.s.	9 / 9 (2-48) / (1-71)	n.s.

Tabelle 7: Parameter der Herz-Kreislauf-Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; LAD: atrialer Druck; MAD: mittlerer arterieller Druck; PAD: mittlerer pulmonalarterieller Druck; TPG: Transpulmonaler Gradient; LDH: Laktatdehydrogenase; CK: Kreatinkinase; CKMb: Kreatinkinase-MB

3.4.2 Respiratorische Funktion (s. Tabelle 8)

Die mediane Intubationszeit betrug 70 Stunden (1-858 Stunden) in der mRV- und 13 Stunden (2-518 Stunden) in der mLV-Gruppe. Die Patienten mit einem rechten Systemventrikel wiesen damit eine signifikant längere Beatmungsdauer auf (Abbildung 8).

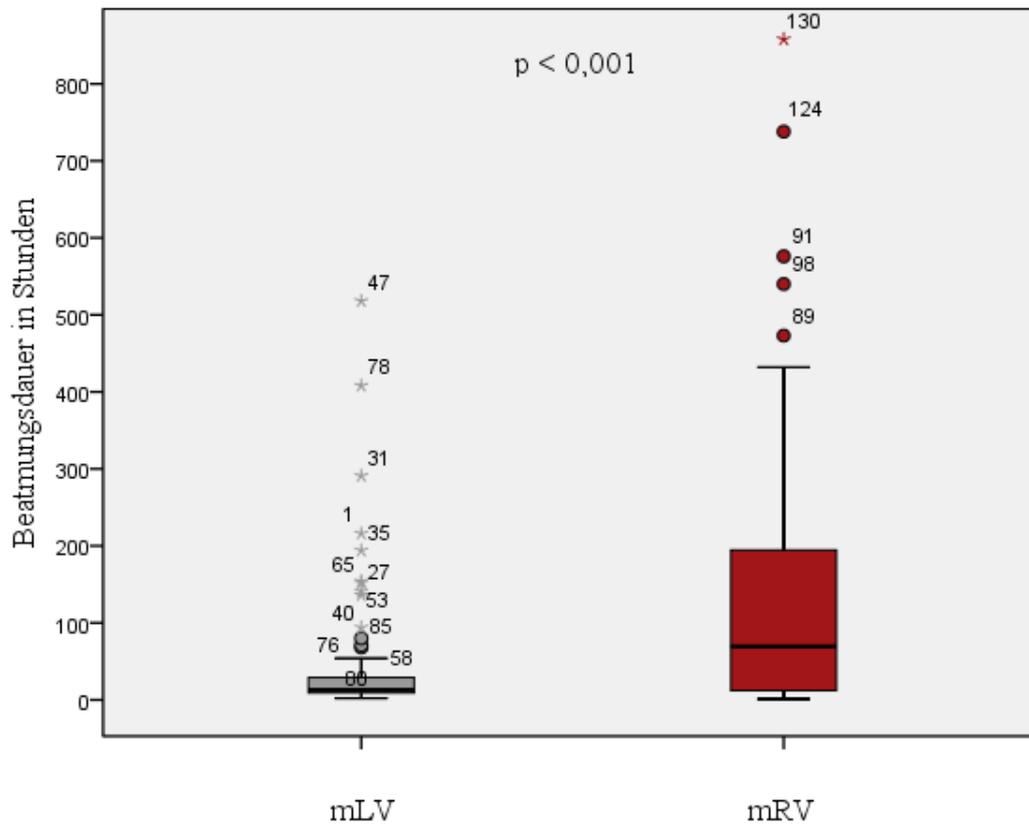


Abbildung 8: Beatmungsdauer im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe
 mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels

Gleichzeitig erhielten mRV-Patienten signifikant häufiger eine inhalative Gabe von Stickstoffmonoxid (NO). Bei 52 % (25/48) der mRV-Patienten wurde eine NO-Beatmung durchgeführt, während dies in der mLV-Gruppe nur in 29 % (25/87) der Fall war, $p=0,007$ (Abbildung 9).

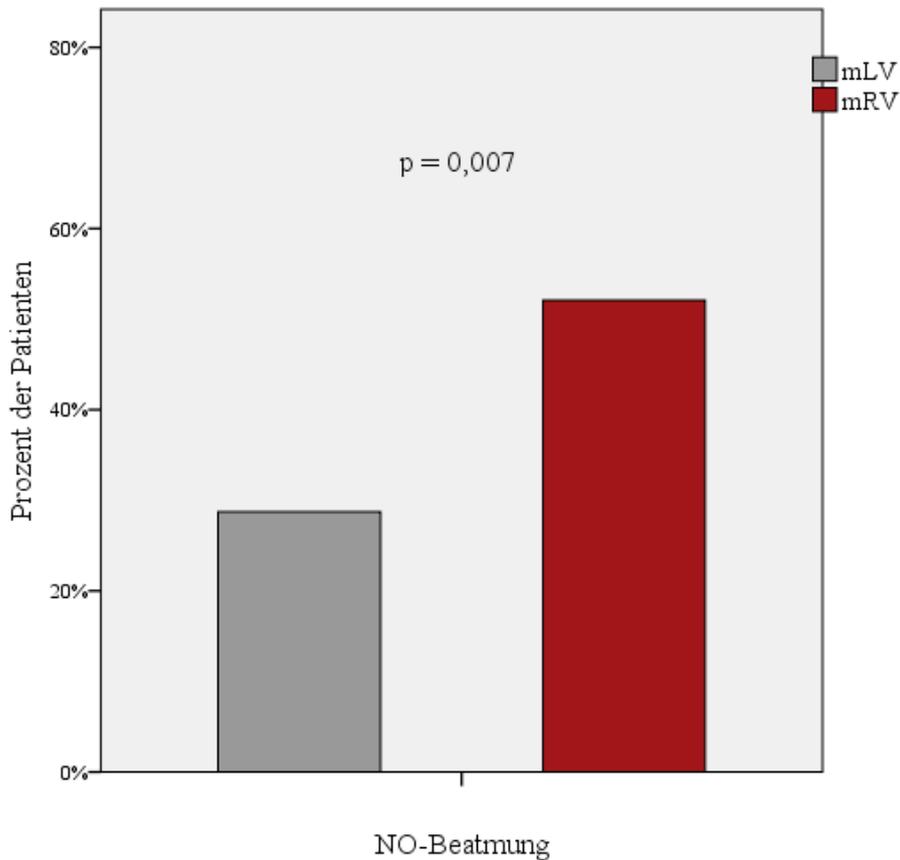


Abbildung 9: NO-Beatmung im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe
 mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; NO: Stickstoffmonoxid

Es waren bei den mLV-Patienten im Vergleich ein signifikant niedrigerer inspiratorischer Spitzendruck (PIP) und positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) sowie inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) erforderlich. Die beiden erstgenannten Parameter unterschieden sich auch 24 Stunden postoperativ noch signifikant voneinander, wobei in der mLV-Gruppe weiterhin niedrigere Werte gemessen wurden. Betrachtet man die Werte im Verlauf, so zeigten sich sowohl bei den mLV- als auch bei den mRV-Patienten nur gering schwankende mediane PIP- und PEEP-Werte. Bezüglich des Atemminutenvolumens bezogen auf die Körperoberfläche ergab sich im frühpostoperativen Verlauf bis 48 Stunden nach der Operation mit einem Median von jeweils 5 l/m^2 in beiden Gruppen dagegen kein Unterschied.

Die peripher arterielle Sauerstoffsättigung lag in beiden Gruppen vier Stunden nach der Fontan-Operation mit 98 % bzw. 97 % am höchsten und fiel dann nach 24 Stunden leicht ab auf Werte von 95 % bzw. 94 %, die bis 48 Stunden nach der Operation konstant blieben. Dabei wiesen die Patienten mit einem linken Systemventrikel durchgängig eine bedeutend

höhere mediane peripher arterielle Sauerstoffsättigung auf und eine deutlich geringere Anzahl von Patienten mit einem linken Systemventrikel zeigte im frühpostoperativen Verlauf eine peripher arterielle Sättigung $\leq 92\%$. Wie oben bereits beschrieben, erhielten die mLV-Patienten auch etwas seltener eine Fenestration (21,8 %) als die mRV-Patienten (37,5 %), wobei dieser Unterschied keine Signifikanz erreichte (Tabelle 5).

Der arterielle pCO₂-Wert lag vier Stunden nach der Fontan-Operation mit einem Median von 38 mmHg in der mRV- signifikant höher als in der mLV-Gruppe mit 36 mmHg. Zum Zeitpunkt der Messung 24 und 48 Stunden postoperativ ergaben sich keine relevanten Unterschiede mehr.

Parameter	4 h mLV/mRV	p- Wert	24 h mLV/mRV	p- Wert	48 h mLV/mRV	p- Wert
PEEP (mmHg)	2 / 3 (2-7) / (2-8)	0,02	2 / 4 (2-7) / (2-8)	0,023	3 / 3 (2-5) / (2-8)	n.s.
PIP (mmHg)	18 / 20 (11-27) / (10-34)	0,029	18 / 21 (11-26) / (16-28)	0,013	20 / 21 (13-27) / (14-28)	n.s.
FiO₂ (%)	48 / 51 (30-100) / (30-100)	0,039	51 / 56 (30-100) / (31-100)	n.s.	61 / 55 (35-80) / (30-100)	n.s.
AMV / bsa (l/m²)	5 / 5 (2-12) / (3-11)	n.s.	5 / 5 (3-8) / (2-16)	n.s.	5 / 5 (4-8) / (3-15)	n.s.
peripher art. Sättigung (%)	98 / 97 (88-100) / (60-100)	0,008	95 / 94 (84-100) / (71-100)	0,001	95 / 94 (77-100) / (68-100)	0,016
Sättigung \leq 92% (n (%))	9 / 12 (10) / (25)	0,025	20 / 19 (23) / (40)	0,046	24 / 23 (28) / (47)	0,023
art. pCO₂ (mmHg)	36 / 38 (24-57) / (25-80)	0,011	39 / 40 (28-54) / (31-51)	n.s.	41 / 40 (31-59) / (30-53)	n.s.

Tabelle 8: Parameter der respiratorischen Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; PEEP: positiver endexpiratorischer Druck; PIP: inspiratorischer Spitzendruck; FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration; AMV: Atemminutenvolumen; bsa: body surface area; art.: arteriell; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck

3.4.3 Renale Funktion (s. Tabelle 9)

Im frühpostoperativen Verlauf nach ECFO entwickelten signifikant weniger mLV- als mRV-Patienten ein akutes Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Dialyse (Hämo- oder Peritonealdialyse) bzw. einer intensivierten diuretischen Therapie mittels kontinuierlicher intravenöser Furosemidgabe über einen Perfusor.

Eine Dialysepflichtigkeit trat bei 17 der 48 mRV- (35%) und nur bei vier der 87 mLV-Patienten (5%) während des stationären Aufenthalts auf. Dieser Unterschied war hochsignifikant, $p < 0,0001$ (Abbildung 10).

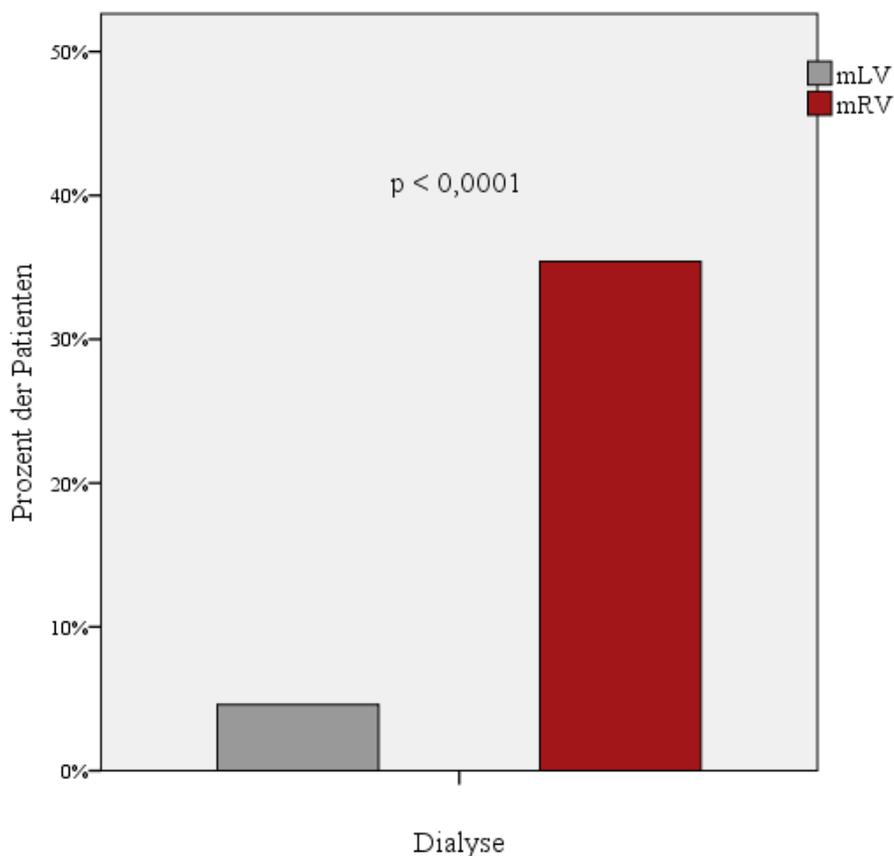


Abbildung 10: Dialysepflichtigkeit im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels

Eine intensivierte diuretische Therapie mittels Furosemidperfusor war im gesamten untersuchten postoperativen Verlauf bei einer deutlich geringeren Anzahl von mLV-Patienten notwendig. 18 von 48 Patienten aus der mRV-Gruppe (38%) benötigten vier

Stunden nach ECFO einen Furosemidperfusor und nur 13 der 87 mLV-Patienten (15%). Einen Tag nach der Operation erhielten weiterhin signifikant weniger Patienten mit einem linken Systemventrikel eine intensivierete Diuretikatherapie. 48% (23/48) der mRV-, aber nur 29% (25/86) der mLV-Patienten brauchten einen Furosemidperfusor. Mit 22 von 85 Patienten (26%) aus der mLV- und 22 von 48 Patienten (46%) aus der mRV-Gruppe zeigten auch 48 Stunden postoperativ deutlich weniger mLV-Patienten die Notwendigkeit einer intensivierten diuretischen Behandlung. Die Anzahl der Patienten, die eine intensivierete diuretische Therapie benötigten, stieg insgesamt zunächst an, um dann wieder leicht abzufallen.

Die Ausfuhr lag bis 48 Stunden nach der Fontan-Operation bei den mLV-Patienten niedriger als bei den mRV-Patienten. Erstere erhielten bei höherem MAD und einem höheren renalen Perfusionsdruck (MAD-PAD) aber auch weniger Volumen (Tabelle 7). Hinsichtlich der Bilanz ergab sich aber im gesamten frühpostoperativen Verlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Diurese änderte sich innerhalb der ersten zwei Tage nach der Operation nur wenig in beiden Gruppen und zeigte auch zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Vier Stunden nach der Operation zeigten die mRV-Patienten eine etwas geringere Ausscheidung als die mLV-Patienten, danach glichen sich die Werte wieder an. Eine Olig- oder Anurie, also eine eingeschränkte Nierenfunktion, wies aber im gesamten postoperativen Verlauf eine höhere Anzahl an Patienten mit einem rechten Systemventrikel im Vergleich zu denen mit einem linken Systemventrikel auf, auch wenn keine Signifikanz der Unterschiede erreicht wurde.

Insgesamt zeigte vier Stunden postoperativ etwa jeweils ein Drittel der Vergleichsgruppen eine Olig- oder Anurie. Einen Tag nach der Fontan-Operation sank die Anzahl der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion in beiden Gruppen ab.

Die Nierenretentionswerte (Kreatinin und Harnstoff) lagen in der mLV-Gruppe niedriger als in der mRV-Gruppe und erreichten 24 und 48 Stunden nach der Fontan-Operation einen statistisch signifikanten Unterschied, wobei sich der Median der Werte in beiden Gruppen fast ausschließlich im Normbereich bewegte.

Parameter	4 h mLV/mRV	p- Wert	24 h mLV/mRV	p- Wert	48 h mLV/mRV	p- Wert
Furosemidperfusion (n (%))	13 / 18 (15) / (38)	0,003	25 / 23 (29) / (48)	0,029	22 / 22 (26) / (46)	0,034
Furosemiddosis (mg/kg/h)	0,9 / 0,9 (0,3-1,0) / (0,2-1,0)	n.s.	0,8 / 1,0 (0,3-1,4) / (0,4-1,0)	n.s.	0,5 / 1,0 (0,1-1,0) / (0,1-4)	n.s.
Diurese (ml/kg/h)	3,6 / 3,1 (0,5-14) / (0,8-10,5)	n.s.	3,3 / 3,4 (0,3-8) / (0,2-8,6)	n.s.	3,3 / 3,3 (0,2-9,7) / (0,1-13,4)	n.s.
Oligurie / Anurie (n (%))	23 / 14 (26 / 29)	n.s.	11 / 10 (13 / 21)	n.s.	13 / 13 (15 / 27)	n.s.
Kreatinin (mg/dl)	0,6 / 0,6 (0,3-1,5) / (0,3-2)	n.s.	0,6 / 0,8 (0,2-2,4) / (0,3-2,7)	0,043	0,6 / 0,7 (0,2-4,0) / (0,2-4,0)	0,028
Harnstoff (mg/dl)	33 / 35 (16-64) / (18-76)	n.s.	42 / 47 (14-122) / (21-121)	0,032	40 / 58 (10-147) / (22-148)	0,046

Tabelle 9: Parameter der renalen Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels

3.4.4 Hepatische Funktion (s. Tabelle 10)

4, 24 und 48 Stunden postoperativ unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Mediane der untersuchten Leberenzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) nicht signifikant voneinander. Die mRV-Patienten wiesen aber tendenziell höhere mediane Werte auf.

Insgesamt stieg die GPT bis zwei Tage nach der Operation in beiden Gruppen kontinuierlich an.

Im frühpostoperativen Verlauf stieg die GOT im Median bei den mRV-Patienten zunächst deutlich von 69 U/l auf 459 U/l an, um dann bis zwei Tage nach der Fontan-Operation auf 338 U/l abzufallen. In der mLV-Gruppe dagegen nahm der mediane GOT-Wert kontinuierlich zu. Er stieg von 40 U/l vier Stunden postoperativ über 135 U/l auf 896 U/l 48 Stunden nach ECFO an. Zehn Patienten zeigten nach der Operation massiv erhöhte GOT-

Werte bis maximal 11650 U/l, wovon sieben Patienten eine signifikante frühpostoperative Morbidität aufwiesen oder sogar verstarben.

Die γ GT wies im untersuchten postoperativen Zeitraum durchgängig leicht höhere Werte in der mRV-Gruppe auf. Diese unterschieden sich aber nie signifikant voneinander.

Betrachtet man die Entwicklung der γ GT im Verlauf, so stieg diese in der mRV-Gruppe von 4 auf 24 Stunden postoperativ etwas an, und zwar von 10 U/l auf 16 U/l und sank dann leicht ab auf 13 U/l zwei Tage nach ECFO. Bei den mLV-Patienten war dagegen ein leichter Anstieg zu verzeichnen, der mediane γ GT-Wert nahm von 9 U/l auf 12 U/l zu.

Parameter	4 h mLV/mRV	p- Wert	24 h mLV/mRV	p- Wert	48 h mLV/mRV	p- Wert
GPT (U/l)	10 / 11 (3-1200) / (5-363)	n.s.	13 / 18 (2-4185) / (4-4644)	n.s.	15 / 24 (1-1891) / (4-3960)	n.s.
GOT (U/l)	40 / 69 (18-1759) / (26-395)	n.s.	135 / 459 (18-3724) / (33-11650)	n.s.	896 / 338 (15-8813) / (39-8980)	n.s.
γ GT (U/l)	9 / 10 (1-84) / (4-47)	n.s.	12 / 16 (3-184) / (4-52)	n.s.	12 / 13 (3-163) / (6-55)	n.s.

Tabelle 10: Parameter der hepatischen Funktion im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

mLV: linksventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; γ GT: Gamma-Glutamyl-Transferase

3.5 Zusammenfassung des frühpostoperativen Verlaufs im Vergleich zwischen der mLV- und mRV-Gruppe

Die Patienten mit einem rechten Systemventrikel zeigten ein schlechteres frühpostoperatives Ergebnis nach der extrakardialen Fontan-Operation, sowohl bezüglich der primären Endpunkte als auch der sekundären Endpunkte bezogen auf die Organsysteme 4, 24 und 48 Stunden postoperativ. Die Unterschiede konnten insbesondere bezogen auf das Herz-Kreislauf-System festgestellt werden. Hier wiesen die mRV- und mLV-Patienten zwar einen vergleichbaren PAD und TPG auf, aber es erhielt auch eine signifikant größere Anzahl der mRV-Patienten NO und / oder Sildenafil und / oder Ilomedin zur Senkung des PAD. Die mRV-Gruppe zeigte einen signifikant niedrigeren MAD und hatte einen deutlich höheren Katecholamin- und Volumenbedarf zur Kreislaufunterstützung. Zudem traten bei den mRV-Patienten auch signifikant häufiger Tachyarrhythmien auf.

3.6 Early Fontan-Failure-Gruppe

3.6.1 Vergleichbarkeit der präoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe

Von den insgesamt 135 Patienten erfüllten 51 Patienten (37,8 %) die Kriterien für ein frühes Fontan-Versagen. Ein Heterotaxie-Syndrom und eine rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels lagen signifikant häufiger bei den Patienten der EFF-Gruppe vor. Außerdem wiesen die EFF-Patienten präoperativ in der univariaten Analyse eine deutlich niedrigere Sauerstoffsättigung und höheren Hämoglobinwert auf, wobei sich nur der höhere Hämoglobinwert in der multivariaten Analyse bestätigte. Bezüglich aller weiteren, demografischen und hämodynamischen, präoperativen Parameter fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen, wie Tabelle 11 zeigt.

Daten	EFF n=51	nEFF n=84	<i>univariat p-Wert</i>	<i>multivariat p-Wert</i>
Geschlecht (m/w)	26 / 25	45 / 39	n.s.	-
Alter (Jahre)	3,5 (1,5-37)	3,9 (1,3-35)	n.s.	-
Gewicht (kg)	13,5 (5,9-85,1)	15,0 (6,5-66)	n.s.	-
Größe (cm)	97 (65-177)	98 (62-185)	n.s.	-
Körperoberfläche (m ²)	0,6 (0,3-2)	0,6 (0,3-1,8)	n.s.	-
peripher arterielle Sauerstoffsättigung (%)	82 (60-90)	83,5 (68-97)	0,003	n.s.
Hämoglobin (g/dl)	16,5 (13,2-22,8)	15,6 (9,67-22,3)	<0,0001	0,003
Pulmonalarterien-Nakata- Index (mm ² /m ²)	209,5 (61-460)	238,5 (88-679)	n.s.	-
Unterlappenarterienindex (mm ² /m ²)	148 (72-516)	137 (64-334)	n.s.	-
PAD (mmHg)	10 (5-19)	11 (5-16)	n.s.	-
Enddiastolischer Druck (mmHg)	6 (1-14)	7 (2-14)	n.s.	-
Transpulmonaler Gradient (mmHg)	4 (1-15)	4 (1-11)	n.s.	-
Anzahl vorheriger Operationen	2 (0-4)	2 (0-5)	n.s.	-
Ventrikuläre Funktion 1-4 (sehr gut bis eingeschränkt)	2 (1-4)	2 (1-4)	n.s.	-
Heterotaxie-Syndrom (n (%))	15 (29,4)	5 (6,0)	<0,0001	0,013
mRV (n (%))	28 (54,9)	20 (23,8)	<0,0001	0,009

Tabelle 11: Vergleich der präoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe
EFF: early Fontan-Failure; nEFF: no early Fontan-Failure; PAD: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; n: Anzahl

3.6.2 Vergleichbarkeit der intraoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe

Vergleicht man die intraoperativen Parameter zwischen den beiden Gruppen, so war die Operationsdauer in der univariaten Analyse, nicht aber in der multivariaten, signifikant länger in der EFF-Gruppe. Bei einer deutlich größeren Anzahl von EFF-Patienten wurde

die Aorta abgeklemmt. Bezüglich der Kardioplegiedauer und der weiteren untersuchten intraoperativen Parameter ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Tabelle 12).

Daten	EFF n=51	nEFF n=84	<i>univariat</i> p-Wert	<i>multivariat</i> p-Wert
Operationsdauer (min)	225 (140-625)	208 (105-375)	0,026	n.s.
Herz-Lungen-Maschine (n (%))	49 (96,1)	71 (84,5)	n.s.	-
Bypass-Zeit (min)	90 (30-274)	84 (35-210)	n.s.	-
Abklemmung der Aorta (n (%))	16 (31,4)	9 (10,7)	0,003	0,036
Kardioplegiedauer (min)	45 (7-101)	45 (7-113)	n.s.	-
Fenestration (n (%))	17 (33,3)	20 (23,8)	n.s.	-
Begleitende chirurgische intrakardiale Prozeduren (n (%))	9 (17,6)	12 (14,3)	n.s.	-

Tabelle 12: Vergleich der intraoperativen Daten zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe

EFF: early Fontan-Failure; nEFF: no early Fontan-Failure; n: Anzahl

3.6.3 Frühpostoperative Parameter im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe

Bezogen auf die untersuchten frühpostoperativen Parameter zeigten die EFF-Patienten einen signifikant niedrigeren medianen MAD und höheren medianen PAD und in der Folge auch eine signifikant niedrigere mediane Differenz zwischen MAD und mittlerem pulmonalarteriellen Druck (MAD-PAD) (Abbildungen 11 und 12).

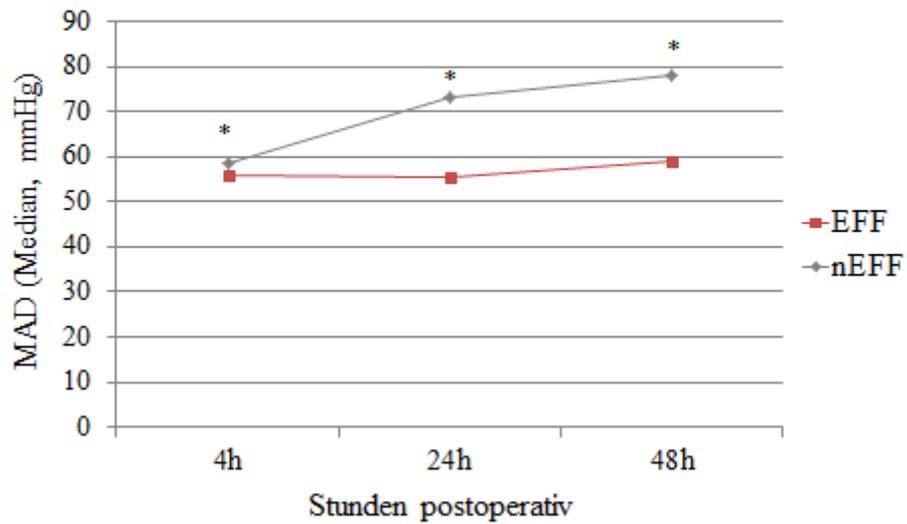


Abbildung 11: Medianer MAD im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe
 EFF: early Fontan-Failure; nEFF: no early Fontan-Failure; MAD: mittlerer arterieller Druck; *: $p < 0,05$

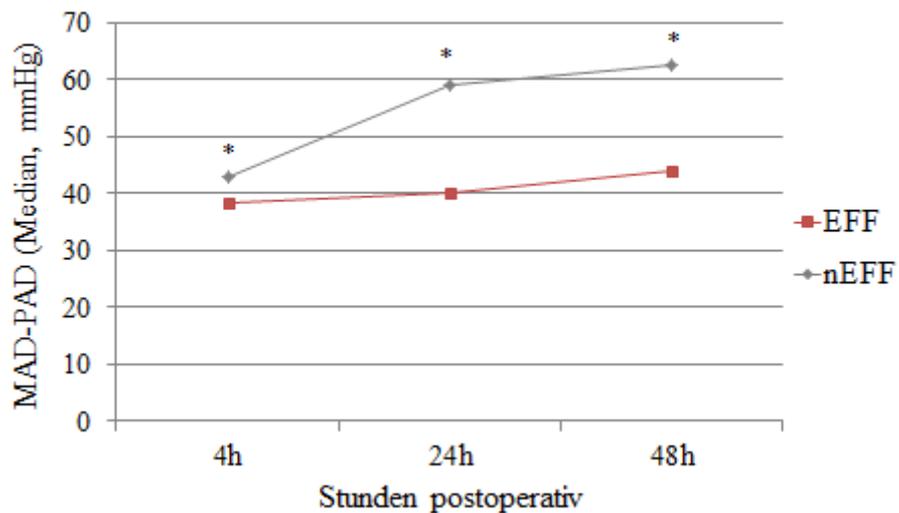


Abbildung 12: Medianer renaler Perfusionsdruck (MAD-PAD) im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe
 EFF: early Fontan-Failure; nEFF: no early Fontan-Failure; MAD: mittlerer arterieller Druck; PAD: mittlerer pulmonalarterieller Druck; *: $p < 0,05$

Sie erhielten sowohl höhere Dosen an Noradrenalin als auch Suprarenin im gesamten untersuchten frühpostoperativen Verlauf, wobei aber jeweils nur für vier Stunden postoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied erreicht wurde. Die Diurese lag bei den Patienten der early Fontan-Failure-Gruppe maßgeblich niedriger als bei den anderen Patienten. Sie benötigten deutlich mehr Volumen und erhielten tendenziell höhere Furosemiddosen, wobei für letzteres keine statistische Signifikanz gezeigt werden konnte (Tabelle 13).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden dabei bereits vier Stunden nach der Fontan-Operation.

Parameter	4 h EFF/nEFF	p-Wert	24 h EFF/nEFF	p-Wert	48 h EFF/nEFF	p-Wert
MAD (mmHg)	56 / 58,5 (40-82) / (35-99)	0,029	55,5 / 73 (40-96) / (42-104)	<0,0001	59 / 78 (40-77) / (47-100)	<0,0001
PAD (mmHg)	17 / 14 (9-24) / (8-20)	<0,0001	15 / 12 (9-20) / (5-19)	<0,0001	14 / 12 (9-21) / (6-19)	<0,0001
MAD-PAD (mmHg)	39 / 46 (22-69) / (24-83)	0,001	40 / 61 (26-76) / (30-93)	<0,0001	44 / 66 (26-64) / (37-90)	<0,0001
Suprarenin (ug/kg/min)	0,12 / 0,03 (0,001-10) / (0,002-4,8)	<0,001	0,1 / 0,02 (0,01-2,76) / (0,01-0,35)	n.s.	0,08 / 0,005 (0,001-8) / (0,001-0,3)	n.s.
Noradrenalin (ug/kg/min)	0,14 / 0,05 (0,02-0,71) / (0,001-0,3)	<0,0001	0,15 / 0,08 (0,01-0,88) / (0,01-0,27)	n.s.	0,19 / 0,04 (0,01-0,82) / (0,01-0,07)	n.s.
zentralvenöse Sättigung (%)	64,5 / 67 (21,9-86,4)/ (40,3-91,3)	0,008	65 / 68,5 (23,7-99) / (34-98,8)	0,04	63,8 / 67,3 (37,6-97,5) / (29-81)	n.s.
Diurese (ml/kg/h)	2,8 / 4 (0,5-9,4) / (0,6-13,8)	0,012	2,6 / 3,9 (0,2-6,9) / (0,9-8,6)	<0,0001	3,2 / 3,3 (0,1-13,4) / (0,4-7,7)	n.s.
Einfuhr (l/m²)			5 / 3,4 (1,5-18,3) / (1,4-8)	<0,0001	4 / 2,1 (1,7-17,7) / (0,6-7,6)	<0,0001
Bilanz (l/m²)			1,2 / 0,3 (-1,7-5,4) / (- 1,5-3,9)	<0,0001	-0,3 / -0,3 (-3,6-5,5) / (- 1,9-1)	n.s.
Furosemiddosis (mg/kg/h)	0,9 / 0,9 (0,2-1) / (0,3- 1)	n.s.	1 / 0,6 (0,5-1) / (0,3- 1,4)	n.s.	0,8 / 0,5 (0,1-4) / (0,2- 1)	n.s.

Tabelle 13: Frühpostoperative Parameter im Vergleich zwischen der EFF- und nEFF-Gruppe

EFF: early Fontan-Failure; nEFF: no early Fontan-Failure; MAD: mittlerer arterieller Druck; PAD: mittlerer pulmonalarterieller Druck

3.6.4 Multivariate Analyse von mRV und Heterotaxie bezogen auf die EFF-Kriterien

Die multivariate Analyse zur Differenzierung des Einflusses der ventrikulären Morphologie des Systemventrikels und des Heterotaxie-Syndroms auf die EFF-Kriterien für einen frühen Fontan-Failure zeigte, dass das Heterotaxie-Syndrom einen unabhängigen Risikofaktor für alle Parameter einschließlich der frühpostoperativen Mortalität darstellt. Die rechtsventrikuläre Morphologie des Univentrikels hingegen geht zwar auch mit einem erhöhten Risiko einer schweren frühpostoperativen Morbidität (häufigere Dialysepflichtigkeit, Katecholaminbedarf über 72 Stunden, Intubationsdauer über 48 Stunden) im Sinne eines „temporären“ Fontan-Failure einher, sie hat aber weder einen Einfluss auf die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystem noch auf die frühpostoperative Mortalität (Tabelle 14).

EFF-Kriterien	p-Wert	
	mRV	Heterotaxie
Frühmortalität	n.s.	<0,0001
Mechanisches Kreislaufunterstützungssystem	n.s.	<0,0001
Dialysepflichtigkeit	<0,0001	0,004
Katecholaminbedarf > 72 Stunden	0,023	<0,0001
Intubationsdauer > 48 Stunden	<0,0001	0,014

Tabelle 14: Multivariate Analyse von mRV und Heterotaxie bezogen auf die EFF-Kriterien

mRV: rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels; EFF: early Fontan-Failure

4. Diskussion

In dieser retrospektiv angelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die extrakardiale Fontan-Operation bezogen auf die gesamte Patientenpopulation mit geringer frühpostoperativer Morbidität und Mortalität bei Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen durchgeführt werden kann.

Eine rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels ging aber mit einer erhöhten frühpostoperativen Morbidität einher. Patienten mit einem rechten Univentrikel wiesen im frühpostoperativen Verlauf eine signifikant eingeschränkte kardiovaskuläre, respiratorische und renale Funktion auf. Ein Einfluss auf die frühpostoperative Mortalität konnte zwar in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse bezogen auf die EFF-Kriterien festgestellt werden.

Weiterhin ließ sich nachweisen, dass Patienten, die frühpostoperativ eine schwerwiegende Morbidität oder sogar Mortalität aufwiesen, bereits wenige Stunden nach der Operation durch schlechtere hämodynamische Werte auffielen im Vergleich zu Patienten, die keine schwerwiegende Morbidität oder Mortalität im postoperativen stationären Verlauf zeigten. Dies ermöglicht gegebenenfalls eine sehr frühe Identifikation der Patienten mit höherem Risiko für einen Fontan-Failure, so dass durch eine entsprechend frühzeitig einsetzende intensiviertere Therapie das postoperative Ergebnis dieser Risikopatienten möglicherweise weiter verbessert werden kann.

4.1 Primäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs

Patienten mit einem rechten Systemventrikel wiesen in dieser Studie einen signifikant längeren Intensivstationaufenthalt und gesamten Krankenhausaufenthalt auf als die mLV-Patienten. Den Grund für den längeren Aufenthalt auf der Intensivstation stellte die im Vergleich erhöhte schwere frühpostoperative Morbidität der mRV-Patienten dar. Sie wurden signifikant länger beatmet, waren länger katecholamin- und öfter dialysepflichtig. Der Einsatz von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen der mRV- und der mLV-Gruppe. Insgesamt war die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems in der vorliegenden Arbeit nur äußerst selten indiziert.

Der insgesamt längere Krankenhausaufenthalt erklärt sich zusätzlich zum Beispiel durch die deutlich größere Anzahl an Patienten mit einem rechten Systemventrikel, die punktionsbedürftige Aszitesmengen entwickelten. Bezüglich prolongierter Pleuraergüsse ließ sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Zu ganz ähnlichen Resultaten kam die Arbeitsgruppe um McGuirk et al., die ebenfalls eine rechtsventrikuläre Morphologie des Univentrikels als Risikofaktor für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt identifizierten, aber nicht für prolongierte Pleuraergüsse²⁷. Dies deckt sich außerdem mit den Ergebnissen aus der Arbeit von Fedderly et al., die auch keinen Einfluss der ventrikulären Morphologie auf prolongierte Pleuraergüsse nachweisen konnten⁵⁹. In einer Studie von Gaynor et al. wiesen die Patienten mit HLHS ebenfalls einen längeren Krankenhausaufenthalt, aber auch signifikant häufiger prolongierte Pleuraergüsse auf⁵³.

Die erhöhte schwere postoperative Morbidität der mRV-Gruppe im Vergleich zu der mLV-Gruppe führte allerdings nicht zu einer höheren Frühmortalität, wie die multivariate Analyse zeigte.

Dies deckt sich wiederum mit den Ergebnissen der Arbeiten von McGuirk et al. und Gaynor et al., die gleichermaßen keinen Einfluss der rechtsventrikulären Morphologie des Univentrikels auf die frühe Mortalität fanden^{27,53}. Auch weitere Arbeitsgruppen stellten keinen Einfluss der ventrikulären Morphologie auf die frühe Mortalität fest^{25,29,50}. In früheren Studien hatte man einen dominanten rechten Ventrikel als Risikofaktor für die frühpostoperative Mortalität identifiziert^{51,52}. Dabei handelt es sich jedoch um Patienten, die im Zeitraum zwischen 1973 und 1987 bzw. zwischen 1988 und 2000 operiert wurden^{51,52}, so dass keine direkte Vergleichbarkeit zu unserem Kollektiv besteht, das bis 2010 operiert wurde, da sich Operationstechnik und postoperatives Management im Lauf der Zeit verändert haben.

Die frühpostoperative Gesamtmortalität lag in der vorliegenden Arbeit bei knapp über 5% und war somit vergleichbar mit dem Ergebnis anderer Studien^{25,27,60,61}.

4.2 Sekundäre Endpunkte des frühpostoperativen Verlaufs bezogen auf Organsysteme

4.2.1 Herz-Kreislauf-Funktion

Die mRV-Patienten zeigten frühpostoperativ eine verzögerte Anpassung an die neue Kreislaufsituation durch die extrakardiale Fontan-Operation, also den Anschluss der inferioren Vena cava direkt an die Pulmonalarterie. Dafür sprechen die im frühpostoperativen Verlauf detailliert erhobenen Parameter zur Beschreibung der Funktion des Herz-Kreislauf-Systems, die 4, 24 und 48 Stunden nach der Operation erfasst wurden. Die Patienten mit rechtem Systemventrikel wiesen im Vergleich zu den Patienten mit

linkem Systemventrikel einen vergleichbaren mittleren pulmonalarteriellen Druck (PAD), aber signifikant reduzierten mittleren systemarteriellen Druck (MAD) und zunächst auch höheren atrialen Druck (LAD) auf. In der Folge ergab sich bei den mRV-Patienten ein niedrigerer renaler Perfusionsdruck (MAD-PAD), sie benötigten häufiger Dialyseverfahren und mehr Volumensubstitution. Weiterhin konnten bei den Patienten der mRV-Gruppe eine signifikant niedrigere zentralvenöse Sättigung und signifikant höherer und längerer Bedarf an Katecholaminen und ein häufigeres Auftreten von supraventrikulären Tachyarrhythmien im frühpostoperativen Verlauf dokumentiert werden.

Die beiden untersuchten Patientengruppen unterschieden sich weder bezüglich der präoperativen – mit Ausnahme des häufigeren Vorliegens eines Heterotaxie-Syndroms in der mRV-Gruppe – noch bezüglich der intraoperativen Daten voneinander. In der multivariaten Analyse zeigte sich unter Berücksichtigung der häufiger vorkommenden Heterotaxie weiterhin eine erhöhte postoperative Morbidität bei Patienten mit einem morphologisch rechten Ventrikel. Dies lässt vermuten, dass die frühpostoperativ erschwerte Adaptation der Patienten mit rechtem Systemventrikel im Vergleich zu jenen mit linkem Systemventrikel nicht an Unterschieden in der präoperativen Selektion oder assoziierter Fehlbildungen liegt, sondern an einer schlechteren Anpassungsfähigkeit des rechten Ventrikels an die operative Belastung und postoperative hämodynamische Veränderung.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl eine systolische als auch diastolische Dysfunktion deutlich häufiger bei einem rechten Univentrikel auftritt^{26,28,36-38,42,43,62}. Entsprechende Untersuchungen stellten bei mRV-Patienten im Vergleich zu mLV-Patienten eine geringere Ejektionsfraktion fest³⁶. Matsuda et al. beschrieben bereits 1987 das Problem eines geringen Schlagvolumens bei Patienten mit rechtem Systemventrikel speziell im frühpostoperativen Verlauf nach Fontan-Operation. Sie betrachteten in ihrer Studie allerdings ausschließlich mRV-Patienten²⁶. Auch weitere Arbeitsgruppen stellten bei Patienten mit rechtem Systemventrikel nach Fontan-Operation in Ruhe eine geringere Ejektionsfraktion verglichen mit Patienten mit linkem Systemventrikel fest^{37,38,43}. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass eine rechtsventrikuläre Morphologie des Univentrikels nicht nur mit einer schlechteren systolischen, sondern auch schlechteren diastolischen ventrikulären Funktion assoziiert ist^{28,43,62}. Auch Kaneko et al. wiesen eine signifikant reduzierte Kontraktilität und eingeschränkte diastolische Funktion des rechten Systemventrikels im Vergleich zum linken nach, wobei sich der Unterschied in der diastolischen Funktion gerade nach der Fontan-Operation noch deutlich verstärkte⁴². Die Gründe für die systolische und diastolische Dysfunktion von rechten Systemventrikeln

liegen vermutlich im unterschiedlichen anatomischen und funktionellen Aufbau im Vergleich zu linken Systemventrikeln. Ein rechter Ventrikel zeigt eine geringere Ventrikelmasse und andersartige Anordnung der Muskelfasern sowie eine inadäquate Hypertrophie auf die nach der Geburt herrschenden Druck- und Volumenbelastung, was zu einer geringeren Kontraktilität und eingeschränkten Bewegungsfähigkeit führt^{26,35,39}. Hinzu kommt eine Myokardschädigung durch Einsatz der Herz-Lungen-Maschine während der Operation⁶³⁻⁶⁶ und durch das Trauma der kardialen Chirurgie selbst, die die ventrikuläre Funktion ebenfalls negativ beeinflussen. Eine geringere Füllung des Ventrikels aufgrund einer diastolischen Dysfunktion und ein geringeres Schlagvolumen aufgrund einer systolischen Dysfunktion führen zu einem geringeren Herzminutenvolumen und somit auch einem geringeren systemarteriellen Druck. Durch die Fontan-Operation, die dazu führt, dass das gesamte systemvenöse Volumen direkt in die Lunge geleitet wird und nicht mehr direkten Anschluss an den rechten Vorhof hat, ist eine akute Erhöhung der Vorlast erschwert⁶⁷ und es kommt zu einem postoperativen akuten Anstieg des pulmonalen Widerstands. Eine Zunahme der Herzfrequenz stellt in der frühpostoperativen Situation bei eingeschränkter Vorlastreserve die einzige, aber begrenzte Möglichkeit dar, das Herzzeitvolumen zu erhöhen.

Ein weiterer Hinweis für ein häufigeres Auftreten von frühpostoperativer Herzkreislaufinsuffizienz ist die niedrigere zentralvenöse Sättigung in der mRV-Gruppe.

Aufgrund des reduzierten MAD zeigte sich bei den Patienten mit rechtem Systemventrikel ein deutlich erhöhter Volumen- und Katecholaminbedarf. Patienten mit rechten Systemventrikeln zeigten häufiger einen Katecholaminbedarf über 72 Stunden und höhere normierte Katecholamindosierungen. Die Verabreichung von höheren Dosen an Katecholaminen über einen längeren Zeitpunkt könnte wiederum einen Einfluss auf das signifikant häufigere Auftreten von supraventrikulären Tachyarrhythmien in der mRV-Gruppe im frühpostoperativen Verlauf haben. Die rechtsventrikuläre Morphologie spielt aber vermutlich zudem selbst eine Rolle, wie auch bereits in der Literatur gezeigt werden konnte⁵⁴. Das Vorliegen eines Heterotaxie-Syndroms und einer ventrikulären Dysfunktion wurden ebenfalls als mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung von Tachyarrhythmien genannt⁶⁸. Beide Faktoren lagen wesentlich häufiger in der mRV-Gruppe vor, wobei in der vorliegenden Arbeit sowohl eine rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels als auch ein Heterotaxie-Syndrom in der multivariaten Analyse als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte frühpostoperative Morbidität identifiziert werden konnten. Durch postoperative Tachyarrhythmien wird die ventrikuläre Funktion durch die geringere

Füllung des Ventrikels wiederum eingeschränkt, insbesondere bei Patienten mit einem rechten Systemventrikel^{35,69}.

In dieser Arbeit war der Volumenbedarf bei den mRV-Patienten höher als bei den mLV-Patienten, um eine stabile Kreislaufsituation aufrechtzuerhalten, was ebenfalls mit einer stärker ausgeprägten diastolischen Dysfunktion zusammenhängen könnte. Das Vorhandensein einer ventrikulären diastolischen Dysfunktion bereits präoperativ, die sich nach der Fontan-Operation nochmals verstärkte, als mögliche Ursache für einen erhöhten postoperativen Volumenbedarf wurde von Garofalo et al. postuliert⁴⁴.

In einer Studie von Salvin et al. stellte sich ein höherer postoperativer Volumenbedarf als einziger Risikofaktor für eine verlängerte postoperative Erholungsphase heraus. Von den Patienten, die einen erhöhten Volumenbedarf aufwiesen, litten viele an einem HLHS, statistische Signifikanz wurde aber knapp verpasst ($p=0,051$)⁵⁶.

Die vergleichbaren postoperativen Werte für den pulmonalarteriellen Druck (PAD) zwischen mRV- und mLV-Patienten lassen vermuten, dass bei einem erhöhten pulmonalen Widerstand und einer eingeschränkten Funktion des rechten Systemventrikels der gesamte Kreislauf reduziert ist und die vergleichbaren PAD-Werte bei den mRV-Patienten somit nur für das Vorliegen einer gesamten Kreislaufinsuffizienz sprechen. Andererseits könnte der vergleichbare PAD gegebenenfalls auch nur auf die signifikant häufigere Verabreichung von antipulmonalhypertensiver Medikation (NO, Sildenafil, Ilomedin) in der mRV-Gruppe zurückzuführen sein.

4.2.2 Respiratorische Funktion

Patienten mit einem rechten Systemventrikel wurden signifikant länger beatmet als die Vergleichsgruppe, sie benötigten deutlich häufiger eine inhalative Stickstoffmonoxidtherapie (NO) und wiesen eine niedrigere peripher arterielle Sauerstoffsättigung auf. Zudem waren in der mRV-Gruppe höhere Beatmungsdrücke notwendig. Der mittlere pulmonalarterielle Druck (PAD) war nicht signifikant unterschiedlich, jedoch erhielten die mRV-Patienten auch häufiger eine antipulmonalhypertensive Therapie.

Ursachen für die signifikant längere Intubationsdauer könnten die im Vergleich eingeschränkte ventrikuläre Funktion mit häufigerer Herz-Kreislaufinsuffizienz mit einer Katecholaminpflichtigkeit über 72 Stunden, die häufigere eingeschränkte renale Funktion bis zur Dialysepflichtigkeit mit Flüssigkeitsretention^{70,71} und die häufigeren supraventrikulären Tachyarrhythmien sein. Diese genannten möglichen Gründe für die

längere Beatmung ergeben sich wiederum aus der frühpostoperativ eingeschränkteren Herz-Kreislauf-Funktion des rechten Univentrikels. Das deutlich häufigere Vorliegen eines Heterotaxie-Syndroms bei den Patienten mit rechtem Systemventrikel könnte ebenfalls einen Einfluss auf die längere Intubationsdauer haben, da eine Assoziation zwischen einem Heterotaxie-Syndrom und einer ziliären Dyskinesie nachgewiesen wurde⁷². Dies könnte wiederum mit einer eingeschränkten pulmonalen Funktion und einer längeren Beatmungspflichtigkeit verbunden sein⁷². Durch eine längere Intubationsdauer wird die Fontan-Hämodynamik aufgrund eines Anstiegs des pulmonalen Widerstands negativ beeinflusst. Zudem ist wegen einer längeren maschinellen Beatmung auch eine längere Sedierung notwendig, die den systemarteriellen Druck (MAD) senkt.

In der mRV-Gruppe konnte auch eine signifikant geringere periphere Sauerstoffsättigung als in der mLV-Gruppe dokumentiert werden. Zudem wiesen deutlich mehr mRV-Patienten eine peripher arterielle Sauerstoffsättigung ≤ 92 %, also eine Zyanose, auf. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass eine Fenestration etwas häufiger bei den mRV-Patienten durchgeführt wurde (39,6 % vs. 21,8 %). Eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Die Durchführung einer Fenestration wird in der Literatur mit einer niedrigeren Mortalität, einem selteneren Auftreten von Pleuraergüssen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt assoziiert⁷³⁻⁷⁵. Der artifiziell angelegte Rechts-Links-Shunt durch Schaffung einer Verbindung zwischen dem Fontantunnel und dem Atrium erleichtert die Mobilisierung der Vorlast im Falle eines erhöhten pulmonalen Widerstandes und führt bei Bedarf zu einer verbesserten Anpassung des Herzschlagvolumens, was wiederum die postoperative Kreislaufsituation stabilisieren könnte. Daher ist zu vermuten, dass das Vorhandensein einer Fenestration den frühpostoperativen Verlauf bei den Patienten mit rechtem Systemventrikel positiv beeinflusst hat. Der Rechts-Links-Shunt führt aber zunächst aufgrund des Flusses von venösem Blut in den arteriellen Schenkel zu einer niedrigeren Sauerstoffsättigung des Blutes. Die Fenestration kann zu einem späteren Zeitpunkt wieder interventionell verschlossen werden⁷⁶⁻⁷⁸. Eine weitere Ursache für eine niedrige Sättigung könnte ein pulmonales Ödem mit in der Folge geringerem Gasaustausch sein. Dieses kann durch eine eingeschränkte Nierenfunktion mit folgender Flüssigkeitsretention in der Lunge entstehen^{70,71} und lag daher möglicherweise häufiger bei Patienten mit rechtem Systemventrikel vor.

4.2.3 Renale Funktion

Die Patienten der mRV-Gruppe zeigten im frühpostoperativen Verlauf eine eingeschränkte renale Funktion im Vergleich zu der mLV-Gruppe. Sie benötigten signifikant häufiger eine intensivierete diuretische Therapie mittels Furosemidperfusor, erhielten mehr Volumen und entwickelten signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein ausreichender renaler Blutfluss entscheidend für die Nierenfunktion ist^{71,79,80}. Dieser wird wiederum maßgeblich vom Herzminutenvolumen, dem systemarteriellen (MAD) und venösen Druck beeinflusst⁷⁹⁻⁸¹. In der Fontan-Zirkulation, in der der Blutfluss in die Lunge passiv erfolgt, entspricht der venöse Druck dem pulmonalarteriellen Druck (PAD). Aus der Differenz zwischen dem MAD und dem PAD lässt sich der renale Perfusionsdruck abschätzen. In der vorliegenden Untersuchung wiesen die mRV-Patienten frühpostoperativ einen signifikant niedrigeren MAD auf als die Vergleichsgruppe bei vergleichbaren PAD-Werten, woraus ein niedrigerer venöser Perfusionsdruck resultiert (MAD-PAD) und somit auch ein verminderter renaler Blutfluss. In einer kürzlich erschienenen Studie von Esch et al. an über 200 Patienten, die zwischen 2003 und 2009 eine Fontan-Operation erhielten, wurde eine frühpostoperative akute Nierenfunktionsstörung (AKI) in gut 40 % der Patienten beobachtet. Sie identifizierten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einem verringerten renalen Perfusionsdruck und einer AKI, wobei ein erhöhter venöser Druck alleine keinen signifikanten Einfluss hatte⁷¹. Daraus folgerten sie, dass ein ausreichender systemischer Blutdruck für die Nierenfunktion möglicherweise wichtiger sei als die Senkung eines erhöhten zentralvenösen Drucks, so dass eine Steigerung des MAD im frühpostoperativen Verlauf nach der Fontan-Operation das Risiko für eine renale Funktionsstörung senken könnte. Eine AKI trat in ihrer Studie zudem auch deutlich häufiger bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Morphologie des Systemventrikels auf, verpasste allerdings knapp statistische Signifikanz ($p=0,05$)⁷¹. Als Risikofaktoren für eine AKI konnten zudem das Vorliegen einer präoperativen AV-Klappen-Insuffizienz und eines erhöhten pulmonalen Widerstands, eine längere kardiopulmonale Bypass-Zeit sowie ein höherer postoperativer Bedarf an Katecholaminen festgestellt werden⁷¹. Zahlreiche weitere Autoren fanden gleichermaßen eine Assoziation zwischen der Länge der kardiopulmonalen Bypass-Zeit und auch einem niedrigen Alter bei Operation und dem Auftreten einer AKI^{70,71,82-85}. Sowohl bezüglich der kardialen Bypass-Zeit als auch des Alters unterschieden sich die beiden in dieser Arbeit untersuchten Gruppen nicht signifikant voneinander. Ein Einfluss von prä- und intraoperativen Faktoren auf die renale Funktion kann in der vorliegenden

Arbeit bei vergleichbaren prä- und intraoperativen Daten zwischen der mRV- und der mLV-Gruppe weitestgehend ausgeschlossen werden.

Entscheidend für die renale Funktion scheint hingegen die schlechtere Anpassung an die geänderte hämodynamische Situation nach ECFO der Patienten mit rechtem Systemventrikel zu sein, die mit einem niedrigeren Herzminutenvolumen, niedrigeren MAD und höherem Katecholaminbedarf einhergeht.

In der Folge des Auftretens einer akuten Nierenfunktionsstörung konnten in vielen Arbeiten eine längere Beatmungsdauer und auch ein längerer Intensivstation- und / oder gesamter Krankenhausaufenthalt dokumentiert werden^{70,82-87}. Einige Autoren stellten sogar eine erhöhte frühpostoperative Mortalität fest^{82,86}. Die mRV-Patienten wiesen in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den mLV-Patienten ebenfalls eine längere Beatmungsdauer und einen längeren Intensivstation- und Krankenhausaufenthalt auf.

Als möglicher Grund für eine längere Intubationszeit wird zum einen eine Flüssigkeitsretention in der Lunge mit interstitiellem Ödem durch die eingeschränkte Nierenfunktion diskutiert, zum anderen spielt möglicherweise ein langsamerer Abbau der sedierenden Medikamente eine Rolle^{70,71}. Eine längere maschinelle Beatmung und Sedierung erhöhen ihrerseits den PAD, was den renalen Blutfluss wiederum vermindert und damit die Entstehung einer Nierenfunktionsstörung fördert.

4.2.4 Hepatische Funktion

Die beiden Vergleichsgruppen unterschieden sich hinsichtlich der zur Einschätzung der hepatischen Funktion untersuchten Leberenzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) im gesamten frühpostoperativen Verlauf nicht signifikant voneinander. Die mRV-Patienten wiesen aber tendenziell höhere mediane Werte auf. Die medianen Werte von GPT und γ GT lagen dabei durchgängig im Normbereich, während die GOT sowohl bei den mRV- als auch bei den mLV-Patienten 4, 24 und 48 Stunden postoperativ zum Teil stark erhöht war.

Eine hepatische Dysfunktion bis hin zum akuten Leberversagen ist eine häufig beschriebene Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern⁸⁸⁻⁹¹. Als Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Leberfunktionsstörung postoperativ konnten ein niedriges Herzminutenvolumen bzw. ein niedriger arterieller Druck in Kombination mit einem hohen zentralvenösen Druck und einer daraus resultierenden verminderten hepatischen Perfusion festgestellt werden⁸⁸⁻⁹⁰. Matsuda et al. postulierten, dass ein

niedriges Herzschlagvolumen dabei einen entscheidenderen Einfluss auf die hepatische Perfusion haben könnte, als ein hoher zentralvenöser Druck alleine⁸⁹.

Es konnte gezeigt werden, dass die Werte von ALT, Bilirubin und Laktat als Indikatoren für die hepatische Funktion lange konstant blieben und sich erst nach Unterschreiten einer kritischen Grenze der hepatisch venösen Sauerstoffsättigung von unter 25 % verändern⁹⁰. Eine weitere Studie fand eine Korrelation zwischen der Höhe der Werte der Enzyme ALT, AST und γ GT und dem medianen atrialen Druck, so dass die Autoren vermuteten, dass die veränderte Hämodynamik in der Fontan-Zirkulation mit nur einem pumpenden Systemventrikel zu einer hepatischen Dysfunktion prädisponieren könnte⁹¹.

In der vorliegenden Arbeit zeigten die mRV-Patienten signifikant häufiger ein niedrigeres Herzminutenvolumen, einen niedrigeren mittleren systemarteriellen Druck (MAD) und höheren atrialen Druck (LAD) bei vergleichbarem pulmonalarteriellen (= zentralvenösen) Druck (PAD) im frühpostoperativen Verlauf. Somit müsste in der mRV-Gruppe ein höheres Risiko für die Entwicklung einer hepatischen Dysfunktion bestehen. Möglicherweise reichen die untersuchten Parameter GOT (\triangleq AST), GPT (\triangleq ALT) und γ GT zur Feststellung einer solchen nicht aus. Eine weitere Erklärung besteht darin, dass die kritische Grenze der hepatischen Sauerstoffversorgung, unter der es zu einem Anstieg der genannten Enzyme kommt⁹¹, nicht unterschritten wurde.

4.3 Early Fontan-Failure-Gruppe

Die Patienten der early Fontan-Failure-Gruppe, die entweder innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben und / oder ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem und / oder ein Dialyseverfahren benötigten und / oder ein Herz-Kreislaufversagen mit einem Katecholaminbedarf über 72 Stunden postoperativ und / oder eine Intubationszeit über 48 Stunden aufwiesen, zeichneten sich durch einen niedrigeren MAD, höheren PAD und folglich auch niedrigeren renalen Perfusionsdruck (MAD-PAD) und eine geringere zentralvenöse Sättigung aus. Dies zeigte sich bereits in den ersten vier Stunden postoperativ. Sowohl ein niedrigerer MAD als auch ein höherer PAD sind bekannte Risikofaktoren für eine renale Dysfunktion mit der Entwicklung einer Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen und einer längeren Beatmungsdauer^{25,71,80,92} als auch für eine hepatische Dysfunktion⁸⁸⁻⁹⁰.

Die EFF-Patienten erhielten - vermutlich aufgrund des niedrigeren MAD - vier Stunden postoperativ zudem auch wesentlich höhere Dosen an Katecholaminen. Der niedrigere MAD ist möglicherweise auch für die im Vergleich deutlich geringere Diurese mit einem

erhöhten Volumenbedarf verantwortlich. In der EFF-Gruppe zeigte sich einen Tag nach ECFO eine deutlich positivere Bilanz. Dies ist durch die Kombination aus einem erhöhten Volumenbedarf und einer eingeschränkten renalen Funktion zu erklären, die wiederum aus einem niedrigen MAD und hohen PAD resultiert.

Die Dauer der kardiopulmonalen Bypass-Zeit stellt aufgrund der verursachten Ischämie und der Entzündungsreaktion einen weiteren bekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse im frühpostoperativen Verlauf dar^{71,81-86,93}. Weiterhin konnten eine Assoziation zwischen einer verlängerten kardiopulmonalen Bypass-Zeit und einer langwierigen Erholungsphase nach Fontan-Operation⁵⁶, einem Fontan-Failure^{54,94} und der perioperativen Mortalität⁹² festgestellt werden. Die EFF- und nEFF-Gruppe wiesen in der vorliegenden Arbeit eine vergleichbare kardiopulmonale Bypass-Zeit auf. Sie unterschieden sich lediglich bezüglich einer häufigeren Abklemmung der Aorta in der EFF-Gruppe - bei allerdings vergleichbarer Kardioplegiedauer.

Als präoperativer Risikofaktor für das Auftreten eines early Fontan-Failure konnte in der multivariaten Analyse ein höherer Hämoglobinwert identifiziert werden. Dieser entsteht als Folge einer niedrigen Sauerstoffsättigung, die in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse signifikant häufiger in der EFF-Gruppe vorlag. Weiterhin konnten eine rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels und ein Heterotaxie-Syndrom als Risikofaktoren für einen EFF ermittelt werden. Beides sind bekannte Risikofaktoren für postoperative Mortalität und schwere Morbidität^{30,51,52,68,95-97}. Dabei zeigte sich in dieser Arbeit, dass ein rechter Systemventrikel für eine erhöhte schwere Morbidität im Sinne eines temporären Fontan-Failure verantwortlich ist, nicht aber für eine erhöhte frühpostoperative Mortalität. Daraus lässt sich ableiten, dass die Anpassung von rechten Systemventrikeln an die veränderte hämodynamische Situation nach der Fontan-Operation zwar schwerer und langsamer erfolgt als bei linken Systemventrikeln, aber letztlich doch erfolgreich gelingt mit guten postoperativen Ergebnissen und geringer Mortalität. Gleichzeitig ist eine besonders intensive frühpostoperative Therapie bei diesen Risikopatienten erforderlich. Diese sollten sich auf eine rasche Senkung des PAD und einen ausreichend hohen MAD als Schlüsselfaktoren, die die Endorganfunktionen entscheidend beeinflussen, konzentrieren.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend ist zunächst festzustellen, dass - die Gesamtpopulation betrachtend - sowohl Patienten mit einer linksventrikulären als auch jene mit einer rechtsventrikulären

Morphologie des singulären Ventrikels, die die präoperativen Auswahlkriterien für die Fontan-Operation erfüllen, gute postoperative Ergebnisse nach ECFO zeigen.

Bezugnehmend auf die eingangs in Kapitel 1.6 formulierten Fragestellungen können die folgenden Antworten gegeben werden:

1. Die mRV-Patienten wiesen im Vergleich zu den mLV-Patienten bezogen auf die primären Endpunkte einen signifikant längeren Intensivstation- und Krankenhausaufenthalt und deutlich häufiger einen punktionsbedürftigem Aszites auf. Weiterhin zeigten sie eine höhere frühpostoperative Mortalität, wobei sich ein Einfluss der rechtsventrikulären Morphologie auf die frühpostoperative Mortalität in der multivariaten Analyse zu den EFF-Kriterien nicht bestätigen ließ.
2. Bezogen auf die vier untersuchten Organsysteme zeigten die Patienten mit einem rechten Systemventrikel eine signifikant eingeschränktere kardiovaskuläre, respiratorische und renale Funktion. Dies lässt sich bei vergleichbaren prä- und intraoperativen Daten, mit Ausnahme der Heterotaxie, am ehesten durch die strukturellen Unterschiede im Aufbau der beiden Ventrikel und der daraus folgenden häufigeren systolischen und diastolischen Dysfunktion erklären, was zu einer schwereren und langsameren Adaptation von rechten Systemventrikeln an die veränderte hämodynamische Situation führt. Dies manifestiert sich im frühpostoperativen Verlauf in einem signifikant niedrigeren MAD bei vergleichbarem PAD, einem höheren Bedarf an Katecholaminen und Medikamenten zur Senkung des pulmonalen Widerstands sowie Volumen und einem niedrigeren renalen Perfusionsdruck. Diese Unterschiede in der Herz-Kreislauf-Funktion haben wiederum einen großen Einfluss auf die respiratorische, renale und auch hepatische Funktion. Bezüglich letzterer konnte kein bedeutsamer Unterschied zwischen der mRV- und der mLV-Gruppe festgestellt werden.
3. In der multivariaten Analyse konnten eine rechtsventrikuläre Morphologie des Univentrikels, ein Heterotaxie-Syndrom und ein präoperativ erhöhter Hämoglobinwert als Risikofaktoren für einen early Fontan-Failure festgestellt werden. Die Unterschiede zwischen der EFF- und der nEFF-Gruppe zeigten sich bereits vier Stunden nach der Fontan-Operation. Die Patienten der early Fontan-Failure-Gruppe zeichneten sich durch einen niedrigeren MAD, höheren PAD und folglich auch niedrigeren renalen Perfusionsdruck (MAD-PAD) aus. Sie wiesen eine niedrige Diurese, einen erhöhten Bedarf an Katecholaminen und Volumen auf.

4. Als präoperative Risikofaktoren für ein Versagen der Fontan-Zirkulation ließen sich ein erhöhter Hämoglobinwert sowie ein Heterotaxie-Syndrom und eine rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels identifizieren, wobei letztere nur mit der schweren frühpostoperativen Morbidität im Sinne eines vorübergehenden Fontan-Failure, nicht aber mit der erhöhten Mortalität zusammenhängt. Der einzige signifikante Unterschied bezüglich der intraoperativen Parameter zeigte sich in einer größeren Anzahl von EFF-Patienten, bei denen eine Abklemmung der Aorta erfolgte.

Aus den gewonnenen Ergebnissen lassen sich verschiedene Therapieempfehlungen für das frühpostoperative Management ableiten, um das Ergebnis nach Fontan-Operation generell und speziell für Risikopatienten zu verbessern. Äußerst wichtig sind dabei ein niedriger pulmonalarterieller Druck und ein ausreichend hoher systemarterieller Druck als Schlüsselfaktoren für die Organfunktionen. Diese Therapieziele lassen sich durch moderne Strategien wie der Operation ohne Herz-Lungen-Maschine und der Vermeidung einer maschinellen Beatmung und Sedierung durch eine möglichst rasche postoperative Extubation noch im Operationssaal erreichen. Auf diese Weise kann der postoperative Katecholaminbedarf gesenkt und in der Folge auch das Auftreten von Tachyarrhythmien reduziert werden. Eine weitere therapeutische Möglichkeit zur Senkung des pulmonalen Widerstands stellt die Gabe von Stickstoffmonoxid inhalativ und / oder Sildenafil per os und / oder Ilomedin intravenös dar. Hierdurch wird der passive venöse Rückstrom in die Lunge verbessert und somit eine erhöhte Vorlast erreicht, was wiederum nach dem Frank-Starling-Mechanismus zu einer Zunahme des Schlagvolumens führt. Einen weiteren Ansatzpunkt stellt die intraoperative Schaffung einer Fenestration dar, die, zwar auf Kosten einer niedrigeren Sauerstoffsättigung, durch einen direkten Lungenbypass zu einer Erhöhung der ventrikulären Füllung und damit des Schlagvolumens führt. Es wäre daher zu überlegen, einen solchen Rechts-Links-Shunt bei Risikopatienten häufiger anzuwenden, um das postoperative Ergebnis zu verbessern.

Durch die genannten Therapieansätze kann möglicherweise eine weitere gesamte Verbesserung des frühpostoperativen Verlaufs erreicht werden, wodurch in der Folge auch die mittelfristige und späte postoperative Morbidität und Mortalität reduziert werden können.

4.5 Limitationen der Arbeit

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie mit einer geringen, aber für dieses Krankheitsbild dennoch repräsentativen Patientenzahl. Die extrakardialen Fontan-Operationen erfolgten alle an einem Zentrum, aber durch unterschiedliche Operateure. Die Zeitspanne der Operationen liegt zwischen 1995 und 2010 und unterscheidet sich somit durch institutionelle und persönliche Erfahrung und Entwicklung und gewisse Änderungen des intraoperativen und postoperativen therapeutischen Managements.

5. Literaturverzeichnis

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222:321-6.
2. Kaulitz R, Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch Dis Child.* 2005;90:757-62.
3. Lichtheim, L. Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck. Junger, Breslau; 1876.
4. Rodbard S, Wagner D. By-passing the right ventricle. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;71:69.
5. Starr I, Jeffers WA, Meade RH, Jr. 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 heart failure and heart disease. *Am Heart J* 1943;26:291-301.
6. Bakos ACP. The question of the function of the right ventricular myocardium: An experimental study. *Circulation* 1950;1:724-732.
7. Carlon CA, Mondini PG, de Marchi R. Surgical treatment of some cardiovascular diseases (a new vascular anastomosis). *J Int Coll Surg* 1951;16:1-11.
8. Meshalkin EN. Anastomosis of the superior vena cava with the pulmonary artery in patients with congenital heart disease with blood flow insufficiency in the lesser circulation. *Eksp Khir* 1956;6:3-12.
9. Glenn WWL. Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal pulmonary artery: report of clinical application. *N Engl J Med* 1958;259:117-20.
10. Azzolina G, Eufate S, Pensa P. Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavapulmonary anastomosis. *Thorax* 1972;17:111-115.
11. Pridjian AK, Mendelsohn AM, Lupinetti FM, Beekman RH 3rd, Dick M 2nd, Serwer G, Bove EL. Usefulness of the bidirectional Glenn procedure as staged reconstruction for the functional single ventricle. *Am J Cardiol.* 1993;71:959-62.
12. Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Rosenfeld HM, Wessel DL, Jonas RA, Mayer JE Jr, Lock JE, Castaneda AR. Early bidirectional cavopulmonary shunt in young infants. Postoperative course and early results. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 2):II149-58.

13. Forbess JM, Cook N, Serraf A, Burke RP, Mayer JE Jr, Jonas RA. An institutional experience with second- and third-stage palliative procedures for hypoplastic left heart syndrome: the impact of the bidirectional cavopulmonary shunt. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:665-70.
14. Masuda M, Kado H, Shiokawa Y, Fukae K, Suzuki M, Murakami E, Yasui H. Clinical results of the staged Fontan procedure in high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1721-5.
15. Tanoue Y, Sese A, Ueno Y, Joh K, Hijii T. Bidirectional Glenn procedure improves the mechanical efficiency of a total cavopulmonary connection in high-risk Fontan candidates. *Circulation* 2001;103:2176–80.
16. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-248.
17. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, De Palma C, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:613-621.
18. Björk VO, Olin CL, Bjarke BB, Thoren CA. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77(3):452-458.
19. Gale AW, Danielson GK, McGoon DC, Wallace D, Mair DD. Modified Fontan operation for univentricular heart and complicated congenital lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:831-838.
20. Lins RFA, Lins MFA, Cavalcanti C, Miranda RP, Mota H. Orthoterminal correction of congenital heart disease: Double cava-pulmonary anastomosis; *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:633-635.
21. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:682-695.
22. 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* 1990;100:228-232.
23. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, Pennell DJ, Gatzoulis MA, Kilner PJ. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 2005;111:2091–2098.

24. Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Andersson RS, EA, ed. *Paediatric Cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1977: 559-566.
25. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:344-53.
26. Matsuda H, Kawashima Y, Kishimoto H, Hirose H, Nakano S, Kato H, Taniguchi K, Nishigaki K, Sano T, Ogawa M. Problems in the modified Fontan operation for univentricular heart of the right ventricular type. *Circulation*. 1987;76:III45-52.
27. McGuirk SP, Winlaw DS, Langley SM, Stumper OF, de Giovanni JV, Wright JG, Brawn WJ, Barron DJ. The impact of ventricular morphology on midterm outcome following completion total cavopulmonary connection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:37-46.
28. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, Gersony WM, Gallagher D, Geva T, Margossian R, McCrindle BW, Paridon S, Schwartz M, Stylianou M, Williams RV, Clark BJ 3rd; Pediatric Heart Network Investigators. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:85-98.
29. Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, Nugent M, Simpson P, Mitchell ME, Ghanayem NS, Pelech AN, Marla R, Hoffman GM. Fontan palliation in the modern era: factors impacting mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1291-9.
30. Ovroutski S, Sohn C, Payman Barikbin P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Hübler M, Ewert P, Hetzer R, Berger F. Analysis of the risk factors for early failure after extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1409-16.
31. Graham TP Jr. Ventricular performance in congenital heart disease. *Circulation* 1991; 84:2259-74.
32. Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i27-38.
33. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation* 2007;115:800 - 12.
34. Lopez L, Cohen MS, Anderson RH, Redington AN, Nykanen DG, Penny DJ, Deanfield JE, Eidem BW. Unnatural history of the right ventricle in patients with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young*. 2010;20 Suppl 3:107-12.

35. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-48.
36. Sano T, Ogawa M, Taniguchi K, Matsuda H, Nakajima T, Arisawa J, Shimazaki Y, Nakano S, Kawashima Y. Assessment of ventricular contractile state and function in patients with univentricular heart. *Circulation*. 1989;79:1247-56.
37. Uemura H, Yagihara T, Kawashima Y, Yamamoto F, Nishigaki K, Matsuki O, Okada K, Kamiya T, Anderson RH. What factors affect ventricular performance after a Fontan-type operation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:405-15.
38. Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S. Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1967-1974.
39. Sano T, Ogawa M, Yabuuchi H, Matsuda H, Nakano S, Shimazaki Y, Taniguchi K, Arisawa J, Hirose H, Kawashima Y. Quantitative cineangiographic analysis of ventricular volume and mass in patients with single ventricle: relation to ventricular morphologies. *Circulation*. 1988;77:62-9.
40. Tham EB, Smallhorn JF, Kaneko S, Valiani S, Myers KA, Colen TM, Kutty S, Khoo NS. Insights into the evolution of myocardial dysfunction in the functionally single right ventricle between staged palliations using speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:314-22.
41. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation*. 2002;105:1189-94.
42. Kaneko S, Khoo NS, Smallhorn JF, Tham EB. Single right ventricles have impaired systolic and diastolic function compared to those of left ventricular morphology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:1222-30.
43. Bossers SS, Kapusta L, Kuipers IM, van Iperen G, Moelker A, Kroft LJ, Romeih S, de Rijke Y, Ten Harkel AD, Helbing WA. Ventricular function and cardiac reserve in contemporary Fontan patients. *Int J Cardiol*. 2015;196:73-80.
44. Garofalo CA, Cabreriza SE, Quinn TA, Weinberg AD, Printz BF, Hsu DT, Quaegebeur JM, Mosca RS, Spotnitz HM. Ventricular diastolic stiffness predicts perioperative morbidity and duration of pleural effusions after the Fontan operation. *Circulation*. 2006;114:I56-61.

45. Moodie DS, Ritter DG, Tajik AJ, O'Fallon WM. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. *Am J Cardiol.* 1984;53:1124-8.
46. Siebenmann R, von Segesser L, Schneider K, Schneider J, Senning A, Turina M. Late failure of systemic ventricle after atrial correction for transposition of great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3:119-24.
47. Termignon JL, Leca F, Vouhé PR, Vernant F, Bical OM, Lecompte Y, Neveux JY. 'Classic' repair of congenitally corrected transposition and ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:199-206.
48. Hornung TS, Bernard EJ, Jaeggi ET, Howman-Giles RB, Celermajer DS, Hawker RE. Myocardial perfusion defects and associated systemic ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart.* 1998;80:322-6.
49. Giardini A, Lovato L, Donti A, Formigari R, Oppido G, Gargiulo G, Picchio FM, Fattori R. Relation between right ventricular structural alterations and markers of adverse clinical outcome in adults with systemic right ventricle and either congenital complete (after Senning operation) or congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2006;98:1277-82.
50. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, Salehian S, Lee T, Ohye RG, Devaney EJ. Fontan operation in the current era: a 15-year single institution experience. *Ann Surg.* 2008;248:402-10.
51. Julsrud PR, Weigel TJ, Van Son JA, Edwards WD, Mair DD, Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Offord KP. Influence of ventricular morphology on outcome after the Fontan procedure. *Am J Cardiol.* 2000;86:319-23.
52. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oshima Y, Oka S, Ootaki Y, Tei T, Kido S. Risk factors influencing early and late mortality after total cavopulmonary connection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:598-602.
53. Gaynor JW, Bridges ND, Cohen MI, Mahle WT, Decampoli WM, Steven JM, Nicolson SC, Spray TL. Predictors of outcome after the Fontan operation: is hypoplastic left heart syndrome still a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:237-45.
54. Robbers-Visser D, Miedema M, Nijveld A, Boersma E, Bogers AJ, Haas F, Helbing WA, Kapusta L. Results of staged total cavopulmonary connection for functionally univentricular hearts; comparison of intra-atrial lateral tunnel and extracardiac conduit. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:934-41.

55. Powell AJ, Gauvreau K, Jenkins KJ, Blume ED, Mayer JE, Lock JE. Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. *Am J Cardiol.* 2001;88:1206–9.
56. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, Mayer JE Jr, Del Nido PJ, Pigula FA, Bacha EA, Thiagarajan RR. Factors associated with prolonged recovery after the fontan operation. *Circulation.* 2008;118(14 Suppl):S171-6.
57. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Nürnberg JH, Abdul-Khaliq H, Hetzer R, Lange PE. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:1073-9.
58. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Dähnert I, Lange PE, Hetzer R. Early experience with extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001;71:71–7.
59. Fedderly RT, Whitstone BN, Frisbee SJ, Tweddell JS, Litwin SB. Factors related to pleural effusions after Fontan procedure in the era of fenestration. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I148-51.
60. Mitchell ME, Ittenbach RF, Gaynor JW, Wernovsky G, Nicolson S, Spray TL. Intermediate outcomes after the Fontan procedure in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:172-80.
61. Ocello S, Salviato N, Marcelletti CF. Results of 100 consecutive extracardiac conduit Fontan operations. *Pediatr Cardiol.* 2007;28:433-7.
62. Mahle WT, Coon PD, Wernovsky G, Rychik J. Quantitative echocardiographic assessment of the performance of the functionally single right ventricle after the Fontan operation. *Cardiol Young.* 2001;11:399-406.
63. Tam VK, Miller BE, Murphy K. Modified Fontan without use of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1698–704.
64. Xu JP, Luo XJ, Chu JM, Li SJ, Liu YL. Total cavopulmonary connection with off-pump technique. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:225-228.
65. Petrossian E, Reddy VM, Collins KK, Culbertson CB, MacDonald MJ, Lamberti JJ, Reinhartz O, Mainwaring RD, Francis PD, Malhotra SP, Gremmels DB, Suleman S, Hanley FL. The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: early and midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1054-63.
66. Ovroutski S, Sohn C, Miera O, Peters B, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Berger F, Hübner M. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation

- without cardiopulmonary bypass: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:952-7.
67. Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, Kyo S, Yokote Y, Ishizawa A. Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with blalock-taussig shunts. *Circulation.* 2002;105:2885-92.
68. Chowdhury UK, Airan B, Kothari SS, Talwar S, Saxena A, Singh R, Subramaniam GK, Pradeep KK, Patel CD, Venugopal P. Specific issues after extracardiac fontan operation: ventricular function, growth potential, arrhythmia, and thromboembolism. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:665-72.
69. Gewillig M, Wyse RK, de Leval MR, Deanfield JE. Early and late arrhythmias after the Fontan operation: predisposing factors and clinical consequences. *Br Heart J.* 1992;67:72-9.
70. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Kim RW, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011;39:1493-9.
71. Esch JJ, Salvin JM, Thiagarajan RR, Del Nido PJ, Rajagopal SK. Acute kidney injury after Fontan completion: Risk factors and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:190-7.
72. Nakhleh N, Francis R, Giese RA, Tian X, Li Y, Zariwala MA, Yagi H, Khalifa O, Kureshi S, Chatterjee B, Sabol SL, Swisher M, Connelly PS, Daniels MP, Srinivasan A, Kuehl K, Kravitz N, Burns K, Sami I, Omran H, Barmada M, Olivier K, Chawla KK, Leigh M, Jonas R, Knowles M, Leatherbury L, Lo CW. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation.* 2012;125:2232-42.
73. Bridges ND, Mayer JE Jr, Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Keane JF, Perry SB, Castaneda AR. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation* 1992;86:1762-9.
74. Airan B, Sharma R, Choudhary SK, Mohanty SR, Bhan A, Chowdhari UK, Juneja R, Kothari SS, Saxena A, Venugopal P. Univentricular repair: is routine fenestration justified? *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1900-6.

75. Lemler MS, Scott WA, Leonard SR, Stromberg D, Ramaciotti C. Fenestration improves clinical outcome of the fontan procedure: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002;105:207–12.
76. Kopf GS, Kleinman CS, Hijazi ZM, Fahey JT, Dewar ML, Hellenbrand WE. Fenestrated Fontan operation with delayed transcatheter closure of atrial septal defect. Improved results in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1039-1048.
77. Mavroudis C, Zales VR, Backer CL, Muster AJ, Latson LA. Fenestrated Fontan with delayed catheter closure. Effects of volume loading and baffle fenestration on cardiac index and oxygen delivery. *Circulation*. 1992;86:II85-92.
78. Goff DA, Blume ED, Gauvreau K, Mayer JE, Lock JE, Jenkins KJ. Clinical outcome of fenestrated Fontan patients after closure: the first 10 years. *Circulation*. 2000;102:2094-9.
79. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:872-8.
80. Uthoff H, Breidthardt T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T, Heinisch C, Noveanu M, Frischknecht B, Baumann U, Jaeger KA, Mueller C. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:432-439.
81. Chan KL, Ip P, Chiu CS, Cheung YF. Peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease in infants and young children. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1443-9.
82. Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Hjortdal VE. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:1344-9.
83. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, Hyder A, Alkandari O. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*. 2009;76:885-92.
84. Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnoose A, Schneider J. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1589-95.
85. Taylor ML, Carmona F, Thiagarajan RR, Westgate L, Ferguson MA, del Nido PJ, Rajagopal SK. Mild postoperative acute kidney injury and outcomes after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:146-52.

86. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, Jefferies JL. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:368-74.
87. Tóth R, Breuer T, Cserép Z, Lex D, Fazekas L, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Székely A. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1984-90.
88. Jenkins JG, Lynn AM, Wood AE, Trusler GA, Barker GA. Acute hepatic failure following cardiac operation in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84:865-71.
89. Matsuda H, Covino E, Hirose H, Nakano S, Kishimoto H, Miyamoto Y, Nishigaki K, Takano H, Ohtake S, Sakaki S, et al. Acute liver dysfunction after modified Fontan operation for complex cardiac lesions. Analysis of the contributing factors and its relation to the early prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:219-26.
90. Takano H, Matsuda H, Kadoba K, Kawata H, Sawa Y, Shimazaki Y, Taenaka N. Monitoring of hepatic venous oxygen saturation for predicting acute liver dysfunction after Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:700-8.
91. Tomita H, Yamada O, Ohuchi H, Ono Y, Arakaki Y, Yagihara T, Echigo S. Coagulation profile, hepatic function, and hemodynamics following Fontan-type operations. *Cardiol Young.* 2001;11:62-6.
92. Azakie A, McCrindle BW, Van Arsdell G, Benson LN, Coles J, Hamilton R, Freedom RM, Williams WG. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1219–28.
93. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Kim RW, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011;39:1493-9.
94. Gentles TL, Mayer JE, Gavreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, Burnett J, Jonas RA, Castañeda AR, Wernovsky G. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:376–91.
95. Jacobs ML. Complications associated with heterotaxy syndrome in Fontan patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:25-35.

96. Stamm C, Friehs I, Duebener LF, Zurakowski D, Mayer JE Jr, Jonas RA, del Nido PJ. Improving results of the modified Fontan operation in patients with heterotaxy syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1967-77; discussion 1978.
97. Bartz PJ, Driscoll DJ, Dearani JA, Puga FJ, Danielson GK, O'Leary PW, Earing MG, Warnes CA, Hodge DO, Cetta F. Early and late results of the modified fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2301-5.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Melanie Rohder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der ventrikulären Morphologie auf den frühpostoperativen Verlauf nach Fontan-Operation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, PD Dr. med. Stanislav Ovroutski, für die Ermöglichung und Betreuung dieser Doktorarbeit bedanken, der mich mit seinem unerschöpflichen Wissen über dieses Thema immer unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Sarah Nordmeyer, die mich und diese Arbeit jederzeit mit großem Engagement, Geduld und Hilfsbereitschaft maßgeblich gefördert hat.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Verlobten, der mich die ganze Zeit über liebevoll und geduldig unterstützt und ertragen hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich natürlich ganz herzlich bei meiner ganzen Familie bedanken, die mir diesen Weg überhaupt ermöglicht hat. Ihr und insbesondere meinem Bruder möchte ich diese Arbeit widmen.

